

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация
Российское общество
по изучению печени

Учредитель:

Российская гастроэнтерологическая ассоциация.

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).

Founder: Russian Gastroenterological Association.

Published bimonthly.

Circulation 3000 copies.

Subscription No 73538.

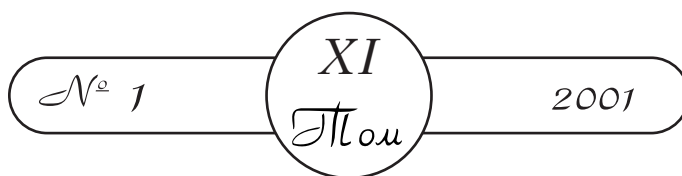
The journal is registered by the Press Committee of Russian Federation on December 15, 1994. (Reg. No. 013128).

119881, ГСП-3, Москва,
ул. Погодинская, 5, кафедра
пропедевтики внутренних болезней
Московской медицинской академии,
"Российский журнал
гастроэнтерологии, гепатологии,
колопроктологии".

"Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology",
The Propaedeutics Chair of Internal
Medicine, The Moscow Medical
Academy, Pogodinskaya ul., 5,
Moscow, 119881, GSP-3, Russia.

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Научно-практический журнал



Издательский дом «М-Вести»

Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

С.А.Алексееenko	Хабаровск
З.Г.Апросина	Москва
В.М.Арутюнян	Ереван
О.Я.Бабак	Харьков
Э.Г.Григорян	Ереван
А.К.Ерамишанцев	Москва
Е.И.Зайцева	Смоленск
А.Р.Златкина	Москва
А.И.Ирнюс	Вильнюс
Б.В.Киркин	Москва
Г.Ф.Коротько	Краснодар
С.А.Курилович	Новосибирск
В.А.Максимов	Москва
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.С.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

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
S.A.Bulgakov
G.I.Vorobiev
P.Ya.Grigoriev
A.V.Kalinin (*deputy editor-in-chief*)
Z.A.Lemeshko
A.F.Loginov
I.V.Mayev
M.V.Mayevskaya
A.M.Nogaller
Yu.M.Pantsyrev
A.I.Parfyenov
G.G.Piskunov (*senior contributing editor*)
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
E.G.Grigoryan	Yerevan
A.K.Yeramishantsev	Moscow
Ye.I.Zaytseva	Smolensk
A.R.Zlatkina	Moscow
A.I.Irnyus	Vilnius
B.V.Kirkin	Moscow
G.F.Korot'ko	Krasnodar
S.A.Kurilovich	Novosibirsk
V.A.Maximov	Moscow
Yu.Kh.Marakhovsky	Minsk
G.A.Minasyan	Yerevan
O.N.Minushkin	Moscow
V.S.Moiseev	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.S.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

- 7** *В.Т. Ивашкин*
Прогноз развития гастроэнтерологии и гепатологии на ближайшие 10 лет

екции и обзоры

- 14** *Пинчук Т.П., Абакумов М.М., Волков С.В., Васильев В.А., Попова Т.С., Азаров Я.Б.*
Импедансометрия пищевода: перспективы применения и первые клинические результаты (Обзор литературы)
- 21** *Гарбузенко Д.В., Попов Г.К.*
Механизмы регуляции регенерации печени (Обзор литературы)

ригинальные исследования

- 26** *Пасечников В.Д., Чуков С.З., Злыднева М.Н., Зоркин В.В.*
Роль внутрисемейного инфицирования в развитии Н. рyлогi-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны
- 30** *Алексеев С.А., Колтунов С.С., Никонов Е.Л.*
Интрагастральная кислотность и частота рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в течение года после антигеликобактерной терапии
- 33** *Лемешко З.А., Селиванов В.И., Никуличева В.И.*
Ультразвуковая диагностика перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
- 39** *Маммаев С.Н.*
Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении α -интерфероном
- 44** *Мукомолов С.Л., Созина И.А., Колобов А.А., Лаппалайнен М., Кампе-Немм Е.А., Плотникова В.А., Шпень В.М.*
Разработка и оценка метода серотипирования для изучения вирусного гепатита С
- 48** *Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Фисенко В.П., Буклис Э.Р., Бундина М.В., Макарьянц М.Л.*
Эффективность парацетамола при болевой форме хронического панкреатита

овести колопроктологии

- 53** *Ан В.К., Борисов Е.Ю., Полукаров В.А., Чернецова С.В., Ремизов С.В., Калачев С.В.*
Опыт лечения внебрюшинных ранений прямой кишки и промежности
- 56** *Саламов К.Н., Жученко А.П., Москалев А.И.*
Выбор метода восстановления естественного пассажа по толстой кишке после операции Хартманна при «короткой» культе прямой кишки



ациональная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- 62 Юрин О.Г., Морозова С.В.
ВИЧ-инфекция и поражения пищевода



бмен опытом

- 67 Губергриц Н.Б., Баринев Э.Ф., Баринев Н.Е., Зубов А.Д.,
Чирков Ю.Э., Лукашевич Г.М., Момот Н.В., Станиславская Э.Н.,
Кожемякин С.В., Загоренко Ю.А., Кондратенко Л.А.
Редкая аномалия печени
- 70 Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Крель П.Е., Попова И.В.
Первичный билиарный цирроз – аутоиммунный гепатит-перекрест
и инфицирование HGV (Клиническое наблюдение)
- 75 Гаджиев А.Н.
Дифференциальная диагностика нервно-мышечных заболеваний
пищевода
- 79 Буторова Л.И., Калинин А.В.
Возможности коррекции нарушения кишечного микробиоценоза
лактозой
- 84 Лемешко З.А., Дубров Э.Я., Митьков В.В., Орлова Л.П.,
Синюкова Г.Т., Стручкова Т.Я., Трофимова Е.Ю.
Стандартный протокол ультразвукового исследования печени
(В-режим)



нформация

- 86 Свиридов Н.К., Наполов Ю.К.
О работе Европейского общества желудочно-кишечной
и абдоминальной радиологии (11-е ежегодное собрание,
21–24 июня 2000 г., Франция)
- 90 Правила для авторов

- 7** *V.T. Ivashkin*
Gastroenterology and hepatology development prognosis for the nearest 10 years

 **reviews and lectures**

- 14** *Pinchuk T.P., Abakumov M.M., Volkov S.V., Vasiliev V.A., Popova T.S., Azarov Ya.B.*
Impedance measurement in the esophagus: perspectives of application and first clinical results (Literature review)
- 21** *Garbuzenko D.V., Popov G.K.*
Mechanisms of liver regeneration regulation (Literature review)

 **original investigations**

- 26** *Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Zlydneva M.N., Zorkin V.V.*
A role of intrafamily infection transmission in development H. pylori-associated pathology of gastroduodenal region
- 30** *Alexeyenko S.A., Koltunov S.S., Nikonov Ye.L.*
Intragastric acidity and duodenal peptic ulcer relapses frequency within one year after antihelicobacter therapy
- 33** *Lemeshko Z.A., Selivanov V.I., Nikulicheva V.I.*
Ultrasonic diagnostics of ulcer perforation of the stomach and the duodenum
- 39** *Mammayev S.N.*
Dynamics of the cytokine status parameters of patients with chronic viral hepatitis at α -interferon treatment
- 44** *Mukomolov S.L., Sozina I.A., Kolobov A.A., Lappalaynen M., Kampe-Nemm Ye.A., Plotnikova V.A., Shpen' V.M.*
Development and evaluation of serotyping method for investigation of viral hepatitis C
- 48** *V.T.Ivashkin, A.V.Okhlobystin, V.P. Fisenko, E.R.Buklis, M.V.Bundina, M.L. Makaryants*
Paracetamol efficacy at painful chronic pancreatitis

 **ews of coloproctology**

- 53** *An V.K., Borisov Ye.Yu., Polukarov V.A., Chernetsova S.V., Remizov S.V., Kalachev S.V.*
Experience of treatment of extraabdominal wounds of the rectum and perineum
- 56** *Salamov K.N., Zhuchenko A.P., Moskalyev A.I.*
A choice of method of restoration of natural passage through large intestine after the Hartmann operation at «short» rectal stump



ational School of gastroenterologists, hepatologists

62

Yurin O.G., Morozova S.V.
HIV infection and lesions of the esophagus



xperience exchange

67

Gubergrits N.B., Barinov E.F., Barinova N.Ye., Zubov A.D., Chirkov Yu.E., Lukashevich G.M., Momot N.V., Stanislavskaya E.N., Kozhemyakin S.V., Zagoryenko Yu.A., Kondratyenko L.A.
Rare anomaly of the liver

70

Burnyevich E.Z., Nikulkina Ye.N., Krel P.Ye., Popova I.V.
Primary biliary cirrhosis – autoimmune cross-over hepatitis and HGV infection (Clinical observation)

75

Gadzhiev A.N.
Differential diagnostics of neuromuscular diseases of the esophagus

79

Butorova L.I., Kalinin A.V.
Disturbance of intestinal microbiocenosis and the role of lactulose in its correction

84

Lemeshko Z.A., Dubov E.Ya., Mit'kov V.V., Orlova L.P., Sinyukova G.T., Struchkova T.Ya., Trofimova Ye.Yu.
Standard record of the liver ultrasound investigation



nformation

86

The European society of gastro-intestinal and abdominal radiology (11th annual meeting, June 21–24, 2000, France)

90

Rules for authors

Прогноз развития гастроэнтерологии и гепатологии на ближайшие 5–10 лет подготовлен проблемной комиссией “Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии” секции клинической физиологии Научного совета РАН по физиологическим наукам (председатель секции — академик РАН и РАМН, профессор **М.А. Пальцев**; ученый секретарь — член-корреспондент РАМН, профессор **С.В. Грачев**, председатель проблемной комиссии — академик РАМН **В.Т. Ивашкин**). В обсуждении проекта приняли участие члены проблемной комиссии: академики РАМН **Ф.И. Комаров**, **В.В. Серов**, **Н.Д. Ющук**, профессор **Т.С. Попова**.

Материалы для доклада подготовили сотрудники клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова: кандидаты медицинских наук **Е.К. Баранская**, **А.О. Буеверов**, **Т.Л. Лапина**, **А.В. Охлобьстин**, **А.С. Трухманов**, доктор медицинских наук **А.А. Шептулин**. Раздел “Эндоскопический метод для диагностики и лечения болезней органов пищеварения” предоставлен кандидатом медицинских наук **Е.Д. Федоровым**, ведущим научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии РГМУ.

УДК [616.33/.34+616.36].001.18

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ НА БЛИЖАЙШИЕ 10 ЛЕТ

ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВОДА

В последние годы отмечен интенсивный рост числа больных, у которых симптоматика обусловлена патологическим забросом желудочного содержимого в пищевод. Рефлюкс, по некоторым подсчетам, встречается у половины взрослого населения, что дало основание назвать XXI век веком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Исследование *преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС) позволило понять причину возникновения патологического гастроэзофагеального рефлюкса.

Установлен нейротрансмиттер, осуществляющий расслабление *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) у человека, — оксид азота. Дальнейшими направлениями являются расшифровка механизмов возникновения ПРНПС как основного звена патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, разработка способов коррекции возникающих нарушений, в том числе путем влияния на продукцию оксида азота.

Такое осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как синдром Баррета, повышает риск развития *рака пищевода* в десятки раз. Маркерами возможного развития аденокарциномы при пищеводе Баррета является потеря *гетерозиготности* ряда генов, в первую очередь туморсупрессорного гена *p53*. Нарушение строения ДНК клеток эпителия пищевода — второй по значимости маркер возможного канцерогенеза. Методом *флюоресцентной цитометрии* можно выявить *анеуплоидию* клеточных популяций мета-

плазированного эпителия пищевода, а также *соотношение числа диплоидных и тетраплоидных клеток*.

Выявление патологии гена *p53* и признаков нарушения строения ДНК клеток эпителия пищевода Баррета в будущем станет методом генетического скрининга развития аденокарциномы пищевода.

В начале XXI века применение ряда методик обеспечит надежную диагностику злокачественного поражения пищевода на ранних стадиях. В их число входит хромоэндоскопия, позволяющая выявить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку веществ (толуидина, метилена, индигокармина и др.), по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода, бесспорно, будет основной методикой, выявляющей эндодиффитно растущие опухоли.

Оптическая когерентная томография, основанная на принципах, схожих с таковыми при ультразвуковом исследовании, использует инфракрасное излучение, дающее возможность в десятки раз увеличить разрешение изображения при данной методике. Оптическая когерентная томография — перспективная методика обнаружения эндодиффитных опухолей.

Флюоресцентная эндоскопия позволяет выявить участки диспластических изменений слизистой оболочки пищевода, проанализировать степень дисплазии. Метод основан на различной способности нормальных клеток эпителия и клеток с различной степенью дисплазии концентри-

ровать эндогенные флюорофоры, такие, как пиридиновые нуклеотиды, флавины, коллаген, эластин, порфирин. Указанные вещества при облучении ткани лазером поглощают излучение и начинают продуцировать свое излучение с отличиями от исходных интенсивностью и длиной волны, что может быть исследовано как визуально, так и инструментально. Данная методика в будущем будет использоваться при эндоскопическом скрининге раннего рака пищевода.

Достигнуты успехи в развитии эндоскопических методик лечения пищевода Баррета и раннего рака пищевода. Они включают: *мультиполярную электрокоагуляцию* измененной слизистой оболочки пищевода, *фотодинамическую терапию*, *лазерную деструкцию* опухоли, *коагуляцию аргоновой плазмы*, *эндоскопическую резекцию* слизистой оболочки с выраженными диспластическими изменениями или наличием рака *in situ*.

Фотодинамическая нетермическая деструкция опухоли выполняется с помощью окрашенного лазера, распространяющего родамин, аргонового либо золотого парового лазера. За 48–72 ч до выполнения вмешательства внутривенно вводят фотосенсибилизирующие препараты, например *5-аминолевулиновую кислоту*. Опухолевая ткань, накапливающая фотосенсибилизирующее вещество, после облучения лазером подвергается деструкции. Разработка эффективных и безопасных фотосенсибилизирующих препаратов — одна из ведущих перспектив лечения раннего рака пищевода.

Усовершенствование методик лечения рака пищевода предусматривает разработку новых материалов для изготовления *саморасправляющихся стентов*, сохраняющих форму и непенетрирующих стенку органа. Во многих случаях установка стентов — единственный способ лечения поздних стадий рака пищевода.

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА

Настоящим прорывом в области изучения заболеваний желудка стало выделение и идентификация нового вида микроорганизма — *Helicobacter pylori*, заселяющего слизистую оболочку этого органа человека. Инфекция вызывает развитие хронического гастрита и активно участвует в патогенезе *язвенной болезни двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) и *желудка* (ЯБЖ). Уничтожение микроорганизма в большинстве случаев позволяет достичь длительного безрецидивного периода при ЯБДПК и ЯБЖ.

Получено большое число доказательств в пользу причинной связи хронической персистенции микроорганизма с развитием *аденокарциномы желудка*, что позволило Международному агентству изучения рака (ВОЗ) назвать *H. pylori* канцерогенной для человека. Подсчитано, что предшествующая инфекция *H. pylori* является причиной как минимум 327 000 новых случаев рака же-

лудка в год. Доказана роль *H. pylori* как промотера *экстранодальной В-клеточной лимфомы краевой зоны низкой степени злокачественности* (МАЛТомы). Установлено, что эрадикация бактерии приводит к гистологической ремиссии опухоли.

В ближайшие 10 лет будут уточнены особенности различных штаммов микроорганизма и характер взаимоотношений с организмом хозяина, что позволит выявить причину столь разнообразных клинических исходов инфекции *H. pylori* — гастрит, часто бессимптомный, язвенная болезнь или рак желудка. Будет уточнено место бактерии в канцерогенезе.

В настоящее время не ясно, какое значение имеет инфекция *H. pylori* в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии, поражении гастродуоденальной слизистой оболочки при длительном приеме *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС). Проводимые во всем мире широкомасштабные клинические исследования позволят определить эти взаимоотношения.

Совершенствование терапии инфекции *H. pylori* ряд исследователей видит в поиске монопрепарата (например, ингибитора некоторых ферментных систем бактерии), который заменит бы существующие громоздкие многокомпонентные схемы. Будет разработана вакцина против *H. pylori*. Некоторые специалисты считают ее применение важнейшей мерой профилактики рака желудка.

Внедрение в практику новых ингибиторов протонного насоса париетальных клеток также позволит усовершенствовать терапию кислотозависимых заболеваний желудка.

Будет продолжено углубленное изучение проблемы *функциональных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки*. Новейшие методы исследования гастродуоденальной моторики (применение баростата, скинтиграфии, электрогастрографии) позволят установить корреляционную связь основных симптомов неязвенной диспепсии с теми или иными нарушениями двигательной функции желудка, а тонкие методы исследования состояния головного мозга (позитронная эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография, изучение взаимоотношений головной мозг — желудок на молекулярном и пептидном уровнях) дадут возможность уточнить роль нервной системы в возникновении диспептических расстройств. Для лечения функциональных болезней желудка будут разработаны новые поколения прокинетиков.

Создание нового класса НПВС, не являющихся блокаторами циклооксигеназы-1 и не действующих на слизистую оболочку желудка, позволит решить проблему гастропатий у больных, вынужденных длительно принимать противовоспалительные лекарства.

ПАТОЛОГИЯ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

Прогресс в лечении больных данной категории был связан с выделением новых нозологических форм из аморфного “энтероколита” и уточнением их диагностических критериев. В ряде случаев это стало возможным в результате:

1) *точного установления возбудителей* острых энтеритов и колитов — ротавирусы, вирусы Норволк, астровирусы, энтерогеморрагическая *E. coli*, микоспора и циклоспора у пациентов с ВИЧ; для болезни Уиппла — *Tropheryma whipplei*; для псевдомембранозного колита — *Clostridium difficile*;

2) *установления морфологических критериев диагноза* — для псевдомембранозного колита, коллаgenoвого колита, лимфоцитарного колита;

3) *расшифровки генетических основ болезни* — при глютенной энтеропатии (например в 95% случаев обнаружен идентичный HLA DQ2 гетеродимер).

Дальнейшая перспектива видится в конкретизации средств и методов диагностики, в том числе во внедрении в рутинную практику иммуноферментного анализа фекальных антигенов, полимеразной цепной реакции, генетического тестирования. Новые подходы к терапии диарейного синдрома связаны с использованием антагонистов рецепторов серотонина, в частности 5-HT₃ и 5-HT₂, антагониста кальмодулина.

Будет совершенствоваться и антимикробная химиотерапия. Представляется возможным расширение спектра патологии тонкой и толстой кишки за счет установления новых нозологических форм.

Существенные успехи достигнуты в исследовании патогенеза *неспецифического язвенного колита и болезни Крона*. В его основе — дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и факторов роста, поддерживающих хроническое воспаление в стенке кишки. Гены, отвечающие за воспаление, скорее всего находятся под прямым контролем факторов транскрипции, таких, как *ядерный фактор каппа В* (NFκB) и система JAK-STAT.

Гены, связанные с наследственной предрасположенностью к воспалительным заболеваниям кишки, вероятнее всего располагаются на 12-й и 16-й хромосомах. Однако скомпрометированные области хромосом (кстати, эти зоны одинаковы и для воспалительных заболеваний кишки, и для бронхиальной астмы, и для псориаза) содержат сотни генов. В недалеком будущем “хромосомные зоны риска” будут сужены и выделены отдельные гены, “кандидатами” в которые являются гены инсулиноподобного фактора роста, интегринов α7 и β7.

Лекарственная терапия воспалительных заболеваний толстой кишки будет в ближайшее время ориентироваться на новые *глюкокортикоستي-*

ды с минимальным системным действием (будесонид) и иммуномодуляторы. Новая терапевтическая стратегия, направленная на подавление провоспалительных цитокинов и усиление медиаторов с противовоспалительным действием, оправдала себя в первых клинических исследованиях при болезни Крона. В скором времени препараты с иммуномодулирующим эффектом будут широко использоваться при воспалительных заболеваниях кишки, в том числе у пациентов с резистентностью к кортикостероидам. Первые попытки применения IL-10 и IL-11, антител к TNF-α, IL-1, IL-12, IFN-γ, ингибитора TNF и противосмысловых нуклеотидов ICAM-1 и NFκB вселяют оптимизм, хотя встречаются и противоречивые данные.

Существенным позитивным результатом последних лет явилось установление правомочности диагноза функционального заболевания — *синдрома раздраженной кишки*. Изучение патогенеза синдрома раздраженной кишки будет проходить на стыке медицинских дисциплин, так как требуется в том числе исследование и особенностей ноцепции, и психологических аспектов. В терапии синдрома раздраженной кишки будут использованы аналоги соматостатина, каппа-агонисты, субстанция P.

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Будет расшифрован геном *вируса гепатита С* и механизмы клиренса HCV-инфекции, что послужит новым импульсом к созданию вакцины против HCV-инфекции. Разработка вакцин против HCV (например, на основе рекомбинантного ядерного белка HCV с частичной делецией карбоксильного конца) и против HEV (например, на основе рекомбинантного прототипа оболочечного белка вируса) идет достаточно активно. Идентификация новых гепатотропных вирусов сведет к минимуму диагноз “криптогенный” гепатит.

Появятся новые эффективные противовирусные препараты (такие, как новые аналоги нуклеотидов, тормозящие репликацию, противосмысловые олигонуклеотиды), позволяющие осуществить элиминацию вируса без развития тяжелых побочных эффектов. Значительно возрастает роль комбинированной терапии, включающей препараты, направленные на различные фазы жизненного цикла гепатотропных вирусов.

Получат дальнейшее развитие представления о регуляции апоптоза при заболеваниях печени, что откроет перспективы медикаментозного вмешательства в процесс клеточной гибели.

Существенно углубятся представления о патогенезе аутоиммунных заболеваний печени. Будет расшифрована структура многих аутоэпитопов, являющихся мишенями для иммунных реакций. В ряде случаев появится перспектива осуществления этиотропной терапии аутоиммунных заболеваний.

В лечении фульминантной печеночной недостаточности новые перспективы связаны с созданием и совершенствованием “искусственной печени”, позволяющей взять на себя в первую очередь дезинтоксикационную функцию на время, необходимое для регенерации пораженной печени. Подход к лечению станет более дифференцированным. Так, например, введение в клиническую практику новых иммуносупрессоров позволит прерывать патологическую гипериммунную реакцию в тех ситуациях, где ей принадлежит ведущая патогенетическая роль.

С целью замедления развития необратимого фиброза будут предприняты попытки вмешаться в процессы фиброгенеза. Станут доступны для клинического анализа сывороточные маркеры фиброгенеза и фибролиза, что позволит избежать инвазивной диагностики. В качестве препаратов, воздействующих на фиброз, уже используются антагонисты эндотелиновых рецепторов, интерфероны α , β и γ , антитела к TGF- β .

Улучшаются результаты скрининга злокачественных опухолей печени, в первую очередь гепатоцеллюлярной карциномы, как за счет совершенствования инструментальной диагностики, так и за счет открытия новых биохимических маркеров и внедрения их диагностики в практику (например, инсулиноподобного фактора роста 2). Новые методы терапевтического лечения опухолей существенно повысят выживаемость как оперированных, так и неоперированных больных.

В экономически развитых странах несколько уменьшится роль трансплантации печени за счет уменьшения количества больных с терминальной стадией заболевания. В то же время продолжится рост выживаемости больных в посттрансплантационный период, обусловленный применением высокоэффективных иммуносупрессоров.

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Проблема *желчнокаменной болезни* является одной из наиболее актуальных из-за эпидемиологической значимости и в связи с тем, что диагностика ее разработана для стадии сформировавшихся камней, а лечение проводится на поздней стадии проявления клинических симптомов, причем преимущественно хирургическими методами.

Однако, по некоторым оптимистичным прогнозам, потребуется 10–20 лет для того, чтобы разработать меры по предотвращению желчнокаменной болезни. В первую очередь эти прогнозы базируются на успехах идентификации “литогенных” генов, которые пока не уточнены у человека, но известны у мышей. Это позволит четко выделить группу риска и поможет разработать адекватные меры по предотвращению камнеобразования. Комплексное воздействие может включать “трансплантацию” в кишечник штаммов микроорганизмов, полученных методом биоинженерии для трансформации желчных кислот, использо-

вание секвестрантов желчных солей, ингибитора Na^+/H^+ -обменника для поддержания “разведения” желчи в желчном пузыре, ингибитора COX-2 и агониста ССК-А рецепторов. Для предотвращения гиперсекреции муцина возможно использование НПВС нового поколения.

ПАТОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Расшифровка патогенеза обострения хронического панкреатита позволила усовершенствовать диагностику полиорганной недостаточности, которая развивается вследствие системного воспалительного синдрома и определяет прогноз заболевания. Тяжесть и прогноз обострения панкреатита в настоящее время стали оценивать по уровню ИЛ-6 и ИЛ-8, а также острофазовых белков.

Новые данные о регуляции секреции поджелудочной железы с помощью релизинг-пептидов, выделяющихся в просвет двенадцатиперстной кишки, дали возможность по-новому оценить существующие методы терапии хронического панкреатита. Полученные данные позволяют обосновать высокую эффективность (доказанную в многочисленных исследованиях, выполненных с помощью двойного слепого метода) больших доз традиционных ферментных препаратов, не имеющих кислотозащитной оболочки, для купирования боли при этом заболевании.

Общий подход к лечению хронического панкреатита обусловлен предположением, что ведущая причина боли — повышение давления в протоках и ткани поджелудочной железы и связанная с этим ишемия органа.

Таким образом, основная цель фармакологической терапии — подавление секреции органа, хирургических методов — декомпрессия протоковой системы. В последние годы акцент все более смещается на использование эндоскопических методов лечения — установка стентов, удаление камней панкреатического протока, папилосфинктеротомия. В связи с отсутствием широких контролируемых испытаний эффективность этих манипуляций сложно оценить, однако установление, например, стента в главный проток позволяет устранить боли примерно у 70% больных. Перспектива терапии связана с использованием антагонистов провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , PAF), что дает возможность уменьшить системный воспалительный ответ.

Расшифрован механизм развития наследственного панкреатита, причиной которого является наследуемая мутация трипсиногена (локализация 7q35), в этих случаях трипсиноген и трипсин становятся устойчивыми к аутолизу.

Значительные успехи достигнуты в понимании развития рака поджелудочной железы. Более чем у 95% больных с панкреатической аденокарциномой обнаружена активирующая мутация онкогена *K-ras* в кодоне 12, которая присутствует уже

на ранних стадиях туморогенеза. Подобная мутация обнаружена и у некоторых больных *хроническим панкреатитом*. В 70% случаев рака наблюдается потеря гетерозиготности опухоль-супрессорного гена *p53*, что используется и для диагностики, и для определения прогноза, как и мутация *p16*.

Поджелудочная железа традиционно считалась “закрытой зоной” для диагностических исследований. Значительный прогресс в области диагностики состояния поджелудочной железы и соседних органов связан с разработкой и внедрением в практику *магнитно-резонансной холангиопанкреатографии*, которая проводится с пероральным контрастированием и стимуляцией секреции секретинном. Этот метод дает информацию о паренхиме, протоковой системе и функции железы в динамике и может заменить рентгеновскую холангиопанкреатографию благодаря более высокой информативности и безопасности. Исследование является методом выбора при рецидивирующем панкреатите, неопределенных данных компьютерной томографии, диагностике осложнений панкреатита.

При подозрении на рак поджелудочной железы в качестве первичного исследования может выступать *спиральная двухфазная компьютерная томография*.

Эндоскопическая ультрасонография с новыми высокочастотными датчиками (12 и 20 МГц) позволяет точно установить паренхиматозные опухоли поджелудочной железы, прежде всего ее головки и тела. Чувствительность биопсии под контролем эндоскопической ультрасонографии — 87%, специфичность — 100%, точность — 88%. Это исследование в 78–85% случаев дает возможность правильно оценить распространенность первичной опухоли и в 73–79% точно установить метастазирование рака в регионарные лимфатические узлы. Выявление стриктур протоков возможно с помощью внутрипротоковой эндосонаграфии с цитологическим исследованием.

Поджелудочная железа часто является источником возникновения *эндокринных опухолей*. Диагностика этих неоплазий стала невысказанной без сцинтиграфии с меченым октреотидом — аналогом соматостатина. Данное исследование обладает высокой специфичностью и является методом выбора у больных с синдромом Золлинге-Эллисона для установления локализации первичной опухоли, метастазов в печень и кости.

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Технологии молекулярной генетики стремительно входят в медицинскую практику. Наиболее перспективными для клинического использования являются анализ полиморфизма длины

рестрикционных фрагментов и методы выявления мутаций — прямое определение последовательности ДНК и основанное на полимеразной цепной реакции выявление известных мутаций. Последняя методика, являясь автоматизированной, может быть использована в скрининговых исследованиях. Уже в настоящее время доступны коммерческие наборы, позволяющие идентифицировать гены, ответственные за некоторые заболевания печени и поджелудочной железы, — недостаточность α_1 -антитрипсина, наследственный гемохроматоз, муковисцидоз. Поскольку уже расшифрована генетическая база нарушений билирубинового обмена и болезни Вильсона—Коновалова, можно с уверенностью прогнозировать их диагностику молекулярно-генетическими методами уже в ближайшее время.

Колоссальное значение имеют генетические разработки для онкогастроэнтерологии. Классическими стали генетические исследования колоректального рака. Уже установлено, что в основе синдрома семейного аденоматозного полипоза лежит наследуемая мутация гена *APC*, который является геном-супрессором опухоли; потеря его функции в пролиферирующей клетке ведет к последующей утрате апоптоза в ее потомстве.

Доказано, что соматическая мутация *APC* (в сочетании с мутациями других генов-супрессоров опухоли) ведет к возникновению спорадического случая колоректального рака. В скором времени для скрининга этого синдрома получит распространение так называемая “синтетическая белковая проба *in vitro*”, в которой транскрипт гена *APC* амплифицируется при ПЦР, транскрипция и трансляция продукта ПЦР проводятся *in vitro* и белковый продукт выявляется при электрофорезе.

При исследовании синдрома наследственного непиллоидного колоректального рака выявлен новый вид генетических отклонений — мутация генов, исправляющих ошибки ДНК. Следствием этих мутаций становится так называемая микросателлитная нестабильность. Диагностика микросателлитной нестабильности также разработана и будет введена в клиническую практику.

В качестве генной терапии опухолей, в том числе колоректального рака, реальным кандидатом является ген-супрессор опухоли *p53*.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В клиническую практику будут широко внедрены *видеоинформационные эндоскопические системы с цифровой регистрацией и анализом изображения*, которые значительно улучшат качество получаемой эндоскопической картины и дадут возможность выявлять минимальные патологические изменения.

Видеоэлектронные эндоскопы со степенью уве-

личения в 80–100 раз практически предназначены для *прижизненной микроскопии* слизистой оболочки, что реально приближает клиницистов к диагностике микроструктурных изменений пищевода, желудка, толстой кишки. Эндоскопическая спектроскопия, исследование аутофлюоресценции тканей, в том числе в инфракрасном диапазоне, расширяют возможности прижизненного анализа гистохимических процессов в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Недаром такие методы получили название *оптической биопсии*.

Внедрение в практику *миниатюрных бэби-эндоскопов* с наружным диаметром от 1 до 4 мм позволит выполнять пероральную холангио- и панкреатоскопию, а также лечебные воздействия на желчевыводящих путях и протоках поджелудочной железы под прямым визуальным контролем.

Бурный прогресс метода *эндоскопической ультрасонографии* с использованием как ультразвуковых эндоскопов, так и миниатюрных ультразвуковых зондов дает возможность проникнуть за пределы слизистой оболочки, детально дифференцировать все слои стенки пищеварительного тракта, определить состояние параорганных тканевых структур и изменения в такой “закрытой” области, как органы панкреатобилиарной зоны.

Точность диагностики существенно повышается при использовании аппаратов с доплеровским картированием, контрастным усилением тканевых и сосудистых структур, а также при применении тонкоигольной пункционной биопсии под контролем эндоскопической ультрасонографии и трехмерной эндосонаграфии. Но уже находится на стадии экспериментальной апробации метод *оптической когерентной томографии*, который, по предварительным данным, позволяет получить изображение слоев пищеварительной трубки на порядок более четкое и качественное, чем эндосонаграфия.

На стыке математического моделирования и сверхбыстродействующих компьютерных томографов активно развивается так называемая *виртуальная эндоскопия*. Методика основана на том, что программное обеспечение позволяет представлять информацию, полученную при спиральной компьютерной томографии, как графические образы, аналогичные получаемым при банальной эндоскопии, и создать трехмерную реконструкцию, например просвета желчевыводящих путей или толстой кишки.

Достоинство метода по сравнению с эндоскопией заключается в неинвазивности и полном исключении риска при проведении процедуры, а по сравнению с рентгенологическими методами с использованием контраста — в минимизации лучевой нагрузки. Время, необходимое для проведения спиральной компьютерной томографии, — 30–60 с. Этот метод рассматривается как возможная альтернатива ретроградной холангиогра-

фии и колоноскопии; в первую очередь его можно использовать в скрининговых исследованиях.

Кроме того, *холангиопанкреатография и колонография, основанные на магнитном резонансе*, могут стать серьезными конкурентами соответствующих эндоскопических методов, так как являются неинвазивными и лишены обычного риска эндоскопических процедур.

Параллельно с совершенствованием “традиционных” эндоскопических подходов активно разрабатываются *эндоскопические минироботы*, способные самостоятельно в соответствии с заданной программой и командами оператора передвигаться в просвете пищеварительного тракта. Использование подобных приборов откроет новую страницу в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки, обеспечивая ее активный осмотр в реальном режиме времени на всем протяжении.

Перечисленные эндоскопические технологии предоставляют новые возможности в диагностике заболеваний органов пищеварения и многократно расширяют спектр лечебных воздействий, часто исключая обширные хирургические вмешательства.

Своевременное распознавание ранних форм рака пищевода, желудка, толстой кишки с точным определением глубины опухолевой инвазии и наличия регионарного метастазирования даст реальную возможность заменить хирургическое вмешательство на малоинвазивные эндоскопические операции, такие, как эндоскопическая резекция слизистой оболочки, лазерная и фотодинамическая абляция опухоли.

Широкое применение найдет паллиативное лечение опухолевых поражений пищеварительного тракта, в первую очередь рака пищевода и желчевыводящих путей, за счет использования малоадсорбирующих пластиковых саморасширяющихся стентов (протезов), фотодинамической терапии стенозирующих опухолей.

При доброкачественных опухолях станет возможным удаление крупных эпителиальных и подслизистых образований, в том числе в пищеводе, двенадцатиперстной и тощей кишке, большом дуоденальном сосочке.

Альтернативой “открытой” хирургии станут высокоэффективные методы неоперативной остановки эзофагогастродуоденальных, тонко- и толстокишечных кровотечений различной этиологии с использованием методов механического лигирования и клипирования, внутриспросветных швивающих аппаратов, аргоноплазменной коагуляции.

Прецизионная диагностика желчнокаменной болезни и ее осложнений, в частности механической желтухи, обтурационного холангита, острого билиарного панкреатита, и применение в терапевтических целях у таких больных минимально инвазивных эндоскопических методов существенно изменят тактику лечения данных состояний. Это станет возможным благодаря применению

эндоскопической папиллосфинктеротомии с использованием новых, более безопасных папиллотомов “по струне”, эндоскопической баллонной папиллодилатации, различных видов интракорпоральной литотрипсии, в том числе лазерной, с использованием установок с системой распознавания “ткань—камень”.

Существенно расширится спектр эндоскопических вмешательств при хроническом панкреатите: вирзунготомия с извлечением камней и протезированием главного панкреатического протока, пункция и наложение панкреатоцистодигестивных анастомозов под контролем эндоскопической ультрасонографии, эндосонографический нейрولизис чревного сплетения при хроническом болевом панкреатите и раке поджелудочной железы.

В лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни найдут применение лапароскопическая фундопликация и недавно появившаяся “внутрипросветная фундопликация” с использованием нового поколения внутриспросветных сшивающих аппаратов.

При ахалазии кардии продолжается сравнение метода баллонной дилатации с методом интрамурального введения ботулинического токсина под контролем эндоскопической ультрасонографии.

В лечении доброкачественных рубцовых стенозов пищевода, пищеводно-кишечных анастомозов, стриктур желчевыводящих путей, толстокишечных анастомозов более широкое распространение получат методы дилатации с использованием баллонов высокого давления. Не исключено, что данный метод найдет применение и в лечении больных с язвенными пилородуоденальными стенозами.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Производные бензимидазола — ингибиторы протонной помпы париетальных клеток — самый мощный класс антисекреторных препаратов, революционизировавших терапию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, синдрома Золлингера—Эллисона.

Бензимидазолы необратимо связываются с H^+ , K^+ -АТФазой париетальных клеток (образуя ковалентную связь с сульфгидрильными группами энзима), и для восстановления секреции требуется синтез протонных помп *de novo*, что и определяет продолжительность антисекреторного воздействия.

Бензимидазолы развивают свой антисекреторный эффект примерно через полтора часа после приема, так как достигают париетальных клеток через кровоток и их молекула должна трансформироваться для связи с H^+ , K^+ -АТФазой. Принципиально новый класс лекарственных препаратов предварительно назван *антагонистами кислотной помпы*.

Активно исследуются свойства производного имидазопиридина, которое за счет предотвращения переноса ионов K^+ протонной помпой париетальных клеток обратимо ингибирует желудочную секрецию. Главное преимущество по сравнению с бензимидазолами — немедленное развитие эффекта, в связи с чем препарат может использоваться у больных, доставленных санитарным транспортом станции скорой помощи, и при необходимости скорейшего купирования симптоматики, например язвенного кровотечения.

В ближайшие 10 лет в клинической практике появятся *принципиально новые лекарственные средства, в основном направленные на нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта*. Заканчивается III фаза испытания локсиглумида — ингибитора ССК-А-рецепторов. Большинство случаев рефлюкса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни происходит во время проходящего расслабления НПС. Показано, что холецистокинин увеличивает частоту эпизодов расслабления НПС, вероятно, благодаря активации ССК-А-рецепторов.

Ингибирование рецепторов к холецистокину — один из путей нормализации моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что имеет принципиальное значение в лечении рефлюкс-эзофагита и функциональной диспепсии. С другой стороны, агонист ССК-А-рецепторов представляет интерес как средство выбора для стимуляции моторики желчного пузыря, что важно при профилактике камнеобразования.

Интересно, что для снижения частоты расслабления НПС найден и другой фармакологический подход. Баклофен — агонист ГАМК-рецепторов головного мозга — успешно апробирован не только на животных, применялся он и у людей.

В процессе изучения находится группа химических веществ — агонистов мотилина, и как агонистов (суматриптан), так и антагонистов (гранитетрон, ондансетрон) рецепторов 5-гидрокситирамина.

Медикаментозная регуляция моторики желудочно-кишечного тракта позволит добиться существенных успехов при функциональной диспепсии, синдроме раздраженной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

IL-10 и IL-11, антитела к TNF- α , IL-1, IL-12, IFN- γ , ингибитор TNF и противосмысловые нуклеотиды ICAM-1 и NF κ B являются первыми препаратами, представляющими *“цитокиновую” терапию*. Это, безусловно, перспективное направление, которое займет прочные позиции в лечении панкреатитов, заболеваний печени, воспалительных заболеваний кишечника.

*Председатель проблемной комиссии “Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии” секции клинической физиологии Научного совета РАН, академик РАМН
В.Т. Ивашкин*

УДК 616.329-073(048)

ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ ПИЩЕВОДА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

(Обзор литературы)

Т.П. Пинчук, М.М. Абакумов, С.В. Волков, В.А. Васильев, Т.С. Попова, Я.Б. Азаров
(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

Диагностику заболеваний органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) невозможно представить без оценки их *моторной функции* (МФ). Нарушения МФ являются важным патогенетическим звеном в развитии заболевания, а своевременная их коррекция — одно из условий успешного лечения [12].

В связи с этим закономерен интерес клиницистов и физиологов к различным методам регистрации МФ органов ЖКТ. Бурное развитие технического прогресса и компьютерных технологий привело к разработке как новых методов исследования МФ, так и различных модификаций уже имеющихся [11, 13, 33]. Практикующим врачам бывает нелегко решить, какой из методов исследования МФ предпочтителен в каждом конкретном случае.

Как и любой другой физический объект, органы ЖКТ представляют собой термодинамическую систему. Однако с точки зрения термодинамики анализ поведения такой системы существенно затруднен в силу того, что она является неравновесной, гетерогенной и открытой. Тем не менее для удобства восприятия и систематизации методов оценки МФ полых органов ЖКТ целесообразно провести аналогию между органами ЖКТ и *открытой термодинамической системой* (ОТДС) [2].

Как известно, уравнение состояния любой ОТДС локально описывается тремя переменными: *давлением* — P (силовая характеристика), *объемом* — V (пространственная характеристика, геометрия органа) и *температурой* — T [5]. Если учесть, что электрическая активность является в некотором смысле мерой метаболической активности органов, то правомерно проведение аналогии между электрической активностью и локальной температурой термодинамической системы. Тогда становится понятным, что наиболее полно состояние МФ любого полого органа ЖКТ будет отражать одновременное определение всех 3 названных параметров.

В основу современных методов исследования МФ положено определение какой-либо одной из 3 переменных: давления, электрической активности или импеданса, характеризующего геометрию полости. Очевидно, что полученная информация будет неполной, поскольку отражает МФ органа с какой-то одной стороны. Другими словами, каждый из методов регистрации МФ полых органов ЖКТ, в частности пищевода, имеет как свои достоинства, так и ограничения.

Запись электрической активности мышечных волокон пищевода — электромиография — осуществляется с помощью имплантированных в стенку биполярных электродов [22]. Однако в настоящее время этот метод исследования МФ пищевода применяется лишь в эксперименте [32].

Пожалуй, самым распространенным методом оценки МФ пищевода является *манометрия* (ММ) — измерение внутрипросветного давления [14, 16]. Несмотря на ряд нерешенных методических проблем, к которым относят смещение дистального конца катетера при глотке, асимметричное распределение давления в области сфинктеров, зависимость измеряемых показателей от дебита перфузируемой жидкости, стимуляцию моторной функции самой перфузируемой жидкостью и достаточно объемным многоканальным зондом, ММ по-прежнему остается самым доступным и популярным среди клиницистов исследованием [24]. Используя современные технологии, С.Т. Bombek et al. в 1987 г. предложили методику многоканальной компьютерной ММ пищевода, позволяющую осуществлять трехмерную графическую реконструкцию *нижнего пищевода — сфинктера* (НПС) [13].

Суть недостатков или ограничения ММ пищевода как метода регистрации его МФ состоит в том, что давление является силовым параметром МФ мышц и не характеризует изменение геометрии полости, а давление в измеряемой точке — результат сократительной активности мышц не только данного отдела пищевода, но и выше- и нижележащих отделов [2]. Более того, наличие

сокращения в данном отделе, если оно не перекрывает при этом просвет органа, может вообще не изменять локальное давление [25].

Дальнейший прогресс в изучении МФ пищевода связывают с появлением *импедансометрии* (ИМ). Физическая суть метода заключается в том, что электрическое сопротивление трубки, заполненной проводящей электрический ток средой, определяется площадью поперечного сечения трубки (обратно пропорциональная зависимость) и удельным сопротивлением электролита (прямо пропорциональная зависимость). По изменению сопротивления (импеданса) это позволяет оценивать модификацию сечения при малых изменениях проводимости раствора, заполняющего трубку (рис. 1). Предполагается, что электрическое сопротивление стенки органа относительно велико и практически не меняется [2, 33].

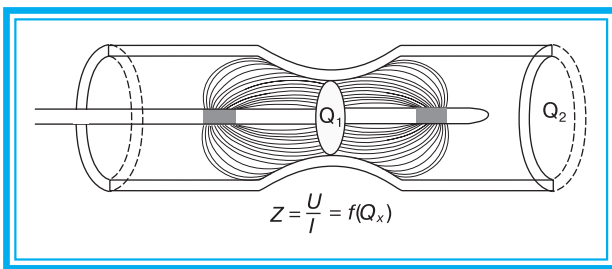


Рис. 1. Принцип измерения импеданса: изменение площади поперечного сечения вследствие перистальтики и продвижения болюса вызывает изменения импеданса между двумя электродами (по J. Fass et al.)

Первое применение внутрипросветной ИМ в 1971 г. связано с именем J.H. Harris [23]. При помощи импеданса он определял площадь поперечного сечения уретры и дебит протекающей в ней жидкости. Позже метод стал использоваться для изучения моторики полых органов — уретры, пищевода, желудка, тонкой кишки как в эксперименте, так и на добровольцах [2, 20, 26, 33].

Возможны два принципиально различающихся варианта методики измерений:

- 1) введение в просвет полого органа баллона, заполненного стандартным электролитом, внутри которого помещен зонд с электродами [30, 36];
- 2) введение зонда непосредственно в просвет органа — внутриволокнистая ИМ [2, 34].

Чаще применяют внутриволокнистую ИМ пищевода. Сотрудниками Технологического университета г. Аахена (Германия) была выполнена серия работ, включавших как эксперименты на животных, так и исследования на добровольцах [19, 27, 33, 34].

Стандартный прибор для регистрации импеданса полых органов представлен на рис. 2. Схема измерений проста: воспроизводится классическая схема тетраполярной реографии [2]. Зонд для записи импеданса представляет собой поливиниловый катетер малого диаметра (1,5–2,5 мм)

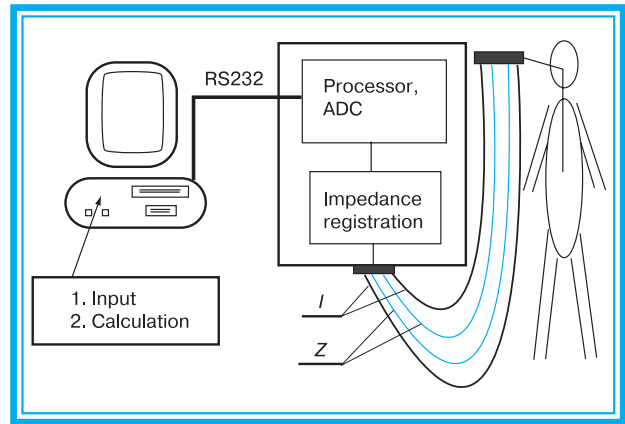


Рис. 2. Прибор для внутрипросветной импедансометрии. Тонкие проводники внутри катетера соединяют импедансные электроды с регистрирующим устройством. Преобразователь позволяет осуществлять компьютерную обработку информации

с несколькими электродами, расположенными на небольшом расстоянии друг от друга (обычно 2 см). По краям зонда расположены токозадающие электроды, между ними — несколько измерительных электродов.

Величины импеданса можно получать с каждой произвольно выбранной пары регистрирующих электродов. Амплитуда и частота подаваемого измерительного тока выбираются так, чтобы не оказывать стимулирующего воздействия на нервные и мышечные волокна. Обычно частота измерительного тока составляет 100 кГц, а амплитуда не превышает 1 мА [15].

При исследовании органов ЖКТ предпочтение, как правило, отдают тому методу, который более полно характеризует основную функцию данного органа или более корректно отвечает на вопросы исследователя. Так, например, если речь идет о тонкой кишке, то в первую очередь экспериментаторов интересуют сведения о процессах всасывания и эвакуации. При исследовании пищевода интерес вызывает прежде всего его транспортная функция.

Первое изучение эзофагеального транспорта при помощи ИМ было предпринято М.А. Fisher в 1978 г. [17].

На типичной кривой импеданса (рис. 3), полученной при пассаже пищи по пищеводу, на одном измеряемом сегменте выделяют от 3 до 5 компонентов [28]. Стадию покоя мышечной стенки характеризует I фаза. При поступлении небольшой порции воздуха, предшествующего пищевому комку — болюсу, образуется II фаза. III фаза включает область самого болюса и начинается с точки пересечения нисходящей линией II фазы уровня покоя.

Активному сокращению мышечной стенки соответствует IV фаза, обычно коррелирующая с видимым пиком на манометрической кривой. И, наконец, в V фазу идет расслабление мышечных

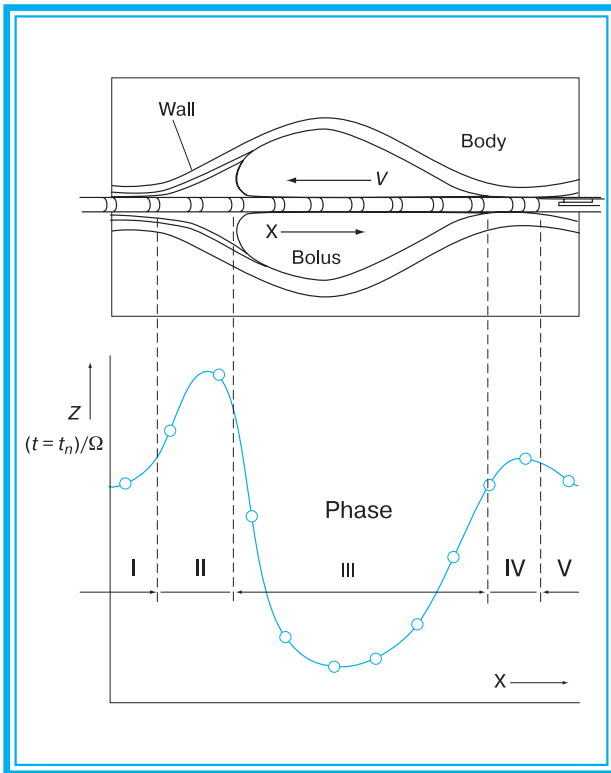


Рис. 3. Форма импедансной кривой и интерпретация пиков: фаза I — состояние покоя, фаза II — прохождение воздуха, предшествующее болусу, фаза III — область болуса, фаза IV — сокращение стенки пищевода, фаза V — расслабление стенки пищевода, Z — импеданс, V — скорость продвижения болуса (по J.

волокон, и импеданс медленно возвращается к начальному уровню. Фазы II и IV являются факультативными.

Скорость распространения сокращения V_1 определяют путем измерения временного интервала между двумя самыми высокими точками IV фазы (рис. 4). Расстояние между каждой парой изме-

рительных электродов — величина известная. Скорость распространения пищевого комка V_2 определяется временным интервалом между двумя начальными точками III фазы, соответствующими уровню покоя. Она характеризует болюсный фронт. Причем скорость распространения болуса, по данным ИМ, достоверно выше, чем скорость распространения волны сокращения [18].

Амплитуда сокращения определяется как разница между самой нижней точкой III фазы и точкой ее начала (линия покоя). Она характеризует непосредственно величину смещения стенки пищевода, в то время как ИМ характеризует силу мышечных сокращений.

Динамика пищевого транспорта, как показали сочетанные флюороскопические и манометрические исследования [31], во многом определяется интраболусным давлением, которое по своим гидродинамическим характеристикам отличается от давления, возникающего в сокращенном сегменте пищевода. Авторы обнаружили, что интраболусное давление возрастало при увеличении размеров болуса, вязкости и внутрибрюшного давления. Перистальтика пищевода была эффективной, если градиент между давлением в пищеводе и в болусе составлял не менее 20 мм рт. ст. В противном случае наблюдались ретроградные волны.

Изучение эзофагеального болюсного транспорта при помощи ИМ позволило судить о динамических показателях различных частей болуса [27]. Обнаружено, что скорость распространения головы болуса достоверно превышала таковую тела и хвоста последнего. Фарингеальный болюсный транзит осуществлялся быстрее, чем пищеводный. Причем отмечалось постепенное снижение скорости продвижения болуса в абсоральном направлении.

Скорость продвижения болуса была обратно пропорциональна его вязкости и увеличивалась

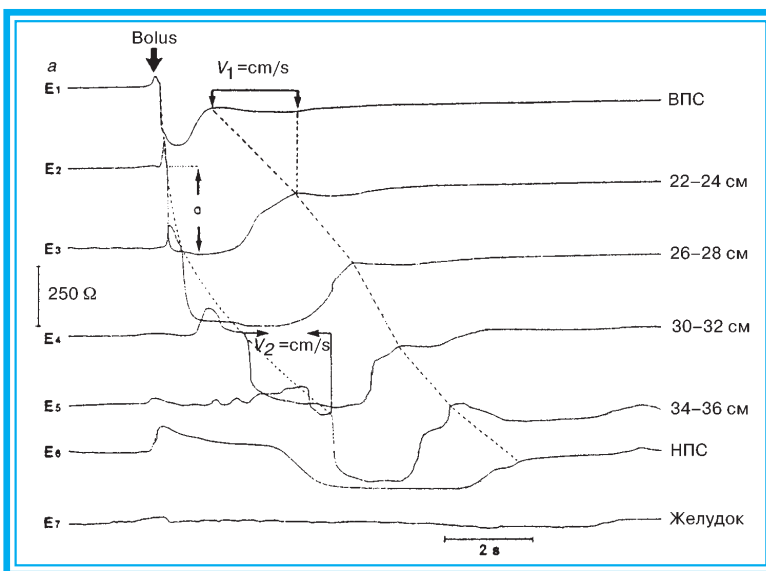


Рис. 4. Импедансная кривая при продвижении болуса: ВПС и НПС — верхний и нижний пищеводные сфинктеры, E_n — пары электродов, V_1 — скорость сокращения стенки пищевода между E_1 и E_2 , V_2 — скорость продвижения болуса между E_4 и E_5 , α — амплитуда сокращения (по J. Fass

при изменении горизонтального положения на вертикальное. Авторы пришли к выводу, что ИМ может способствовать расширению наших знаний вопросов физиологии и патофизиологии транс-эзофагеального транспорта пищи.

Первое клиническое применение ИМ пищевода было предпринято у больных с *гастроэзофагеальным рефлюксом* (ГЭР) [10, 15]. Пусковым моментом в развитии рефлюкс-эзофагита является нарушение способности НПС защищать слизистую оболочку пищевода от агрессивного воздействия желудочного содержимого. Эта защитная функция НПС зависит от давления покоя, общей длины сфинктера и длины его абдоминальной части [4]. Здоровым 10 добровольцам и 10 больным с рефлюкс-эзофагитом II–III стадии было выполнено комплексное исследование, включавшее эзофагогастродуоденоскопию, 24-часовой рН-мониторинг пищевода и традиционную перфузионную ММ [15]. Последнюю использовали как для локализации НПС, так и в качестве сравнительного метода. При ИМ анализировали амплитуду и скорость сокращения пищевода, скорость болюсного транспорта.

Выявлено, что у больных с рефлюкс-эзофагитом амплитуда сокращений и скорость болюсного транспорта нижней половины пищевода была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Скорость сокращения пищевода в обеих группах оказалась практически идентичной. Абсолютное ее значение и при ММ, и при ИМ было одинаковым. Авторы считают, что выявленное снижение сократительной активности пищевода у больных с рефлюкс-эзофагитом вторично по отношению к воспалительному процессу в тканях стенки пищевода.

Следующий шаг в развитии метода ИМ — использование комбинированного зонда, при котором наряду с электродами для регистрации импеданса применялся рН-электрод [35]. Как известно, ГЭР считают эпизод изменения рН в пищеводе ниже 4 (кислотный рефлюкс) и выше 7 (щелочной рефлюкс), длящийся более 15 с [4]. Следовательно, рН-метрии не доступна идентификация эпизодов ГЭР в диапазоне рН 4–7, как, например, постпрандиальный рефлюкс новорожденных [29]. Это связано с тем, что методика рН-метрии основана на косвенном определении рефлюкса путем регистрации изменений концентрации Н-ионов в зоне датчика. Не вызывает сомнения актуальность поиска рН-независимых методов для обнаружения рефлюкса. Одним из таких методов является ИМ пищевода.

Обследовали 17 новорожденных с клиническими признаками рефлюкс-эзофагита — частыми срыгиваниями и респираторными заболеваниями [35]. Мониторинг длился 6 ч: начинался за 30 мин до приема пищи и продолжался на фоне 2 приемов пищи. В 106 из 185 эпизодов кислотного рефлюкса на кривой импеданса обнаруживались ретроградные волны. Их появление было

связано со снижением импеданса при попадании в просвет пищевода желудочного содержимого. В 71 случае эти признаки не были обнаружены, так как совпали с моментом эвакуации из пищевода жидкости, попавшей в него при предшествующем рефлюксе. В 8 случаях на кривой импеданса рефлюкс не был выявлен.

В свою очередь, в 490 случаях на кривой импеданса определялись характерные для ГЭР эпизоды, которые не удалось обнаружить при рН-метрии. Более 75% всех рефлюксов, обнаруженных при ИМ, достигали глотки, 73% происходили во время еды и в течение первых 2 ч после нее. Отмечено, что пищевод освобождался от рефлюксного содержимого всегда раньше, чем восстанавливался пищеводный рН. Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу о возможности улучшения диагностики ГЭР за счет применения ИМ, в том числе и у больных с гипоацидностью.

Новые возможности ИМ пищевода раскрывает так называемая *виртуальная биопсия* [21]. Ее суть заключается в дифференциации двух типов эпителия — цилиндрического (пищевод Баррета) и плоского (неизмененный пищевод) — на основе их различных электрических характеристик, а именно импеданса. Для его измерения к слизистой оболочке пищевода подводят через канал эндоскопа тонкий зонд с электродами.

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ИМ в эксперименте применяется с 1989 г. Первые работы были посвящены регистрации импеданса с имплантированных электродов. Так, регистрация импеданса с электродов, имплантированных в мышечную стенку органа ЖКТ, позволила разработать способ определения относительного удлинения мышечного волокна [3], величина которого оказалась прямо пропорциональна импедансу.

Следующий шаг — изучение импеданса слизистой оболочки тонкой кишки. При активации процесса всасывания электрическая проводимость слизистой оболочки увеличивалась, а импеданс соответственно уменьшался. Показано, что величина электрического импеданса слизистой оболочки является удобной характеристикой оценки изменения проницаемости кишечного барьера [7].

Практически одновременно была начата серия экспериментов по изучению моторной функции тонкой кишки с помощью определения внутриполостного импеданса [1]. Этот способ оценки состояния моторной активности тонкой кишки при различных моделированных состояниях широко применяется в лаборатории патофизиологии [2].

С 1997 г. ИМ пищевода применяется в клинике [6, 8, 9]. В отличие от методики, описанной выше, была предпринята попытка анализа изменений импеданса не только при прохождении болюса, но и его показателей в фазе покоя и при “сухих” глотках. При этом учитывалось, что по-

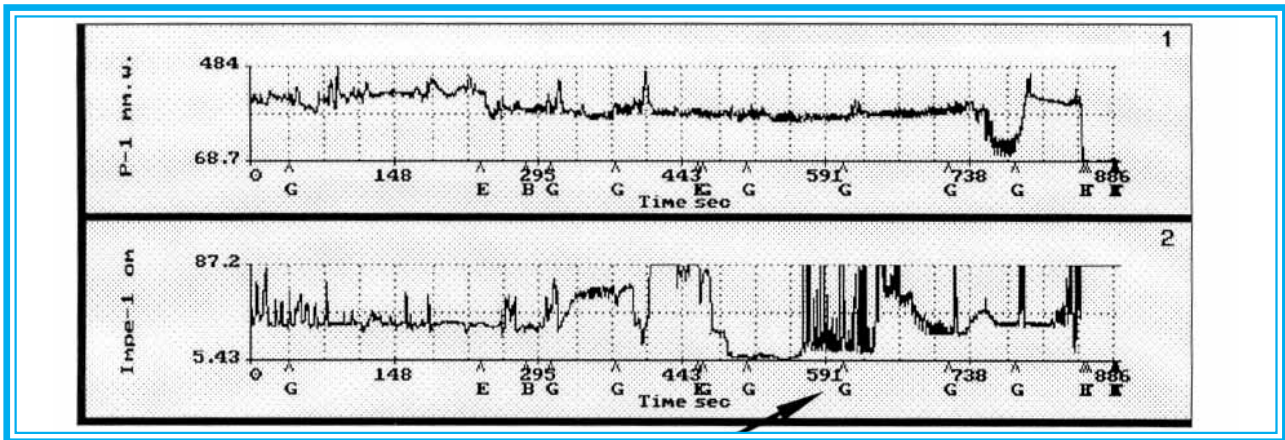


Рис. 5. "Мерцание" мышц пищевода. Резкое снижение импеданса в надкардиальном отделе пищевода за счет гастроэзофагеального рефлюкса

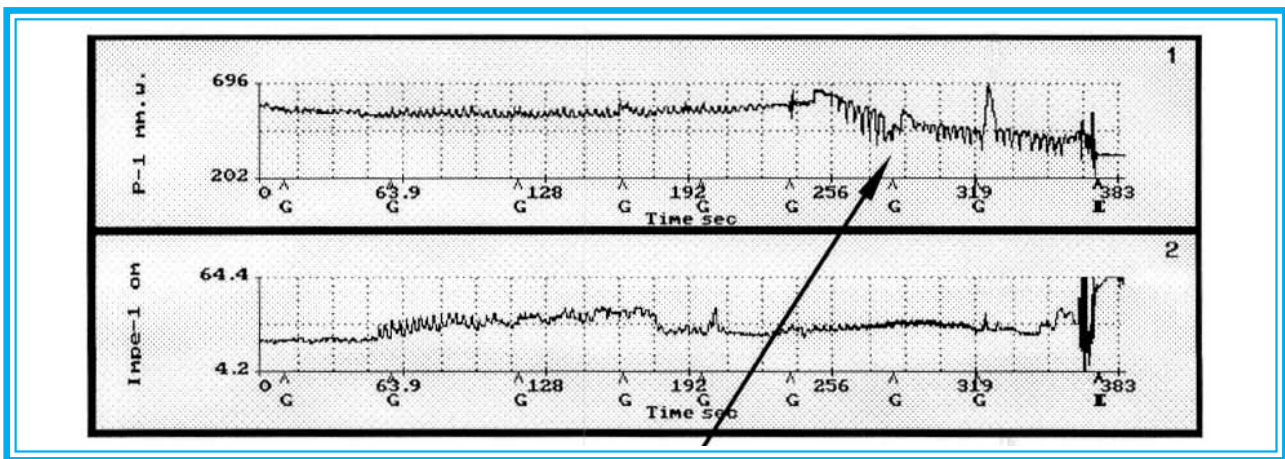


Рис. 6. Низкоамплитудное повышение внутрипросветного давления в ответ на глоток без соответствующего ему изменения импеданса

даваемый на токозадающие электроды ток всегда проходит и через стенку органа, а регистрируемый суммарный импеданс в большей степени коррелирует с импедансом стенки пищевода.

Возможность регистрации электрического импеданса со стенки пищевода физиологически обоснована тем, что пищевод представляет собой полый орган с плотно сомкнутыми стенками и не содержит воздуха и жидкости, за исключением случая прохождения болюса пищи или рефлюкса [10]. Электроды зонда в отсутствие болюса плотно соприкасаются с его стенками.

Проведенное таким образом исследование у 20 больных с различной степенью тяжести химического ожога пищевода (ХОП) позволило выявить прямую корреляционную зависимость между степенью поражения стенки органа и величиной импеданса [6, 9]. Диагноз верифицирован при предварительно выполненном эндоскопическом исследовании. Поврежденные ткани обладали меньшей электропроводностью. Соответственно их импеданс был выше.

Поскольку значения импеданса в группе контроля (10 здоровых добровольцев) значительно варьировали, для анализа использовали относительный показатель, который получали, сравнивая значения импеданса слизистой оболочки субкардиального отдела желудка с импедансом пищевода. Относительный показатель импеданса при I степени ХОП составил 1,2–1,5 ед., при II – 1,6–1,9, при III – выше 2 ед.

Как уже сказано, ММ и ИМ отличаются по своей физической сути: давление характеризует силу, а импеданс – пространственную геометрию органа. Соответственно одновременная регистрация этих двух показателей позволяет получить более полную информацию о состоянии МФ полого органа. У здоровых людей изменения давления и импеданса в пищеводе являются сходными, то есть коррелируют между собой [19].

Эзофагоимпедансометрия, выполненная у больных с рефлюкс-эзофагитом и ХОП различной степени тяжести, показала в некоторых случаях несовпадение двух кривых [8]. Так, напри-

мер, при повышенной возбудимости мышц пищевода на кривой импеданса были зарегистрированы множественные пики сокращений в покое при отсутствии соответствующих изменений давления либо в ответ на глоток одному пику повышения внутриполостного давления соответствовало несколько пиков на кривой импеданса, то есть имелись частые неокклюзионные сокращения стенки пищевода в покое или как реакция на глоток — "мерцание" (рис. 5).

При угнетении мышечной активности в ответ на сухой глоток отмечался низкоамплитудный пик давления без соответствующих изменений импеданса, то есть внутрипросветное давление менялось только за счет глоточного компонента (рис. 6).

Обобщая изложенное, следует отметить, что несомненными достоинствами ИМ пищевода являются:

- объективность получаемой информации;

— возможность оценки МФ всего органа одновременно;

— многофункциональный характер показателей, позволяющих судить одновременно о МФ, состоянии стенки органа и диагностировать любые формы ГЭР.

За счет малого диаметра зонда в перспективе возможно осуществление 24-часового мониторинга МФ пищевода и других полых органов. Несомненно, перспективным является метод одновременной регистрации внутрипросветного давления и импеданса.

К недостаткам можно отнести отсутствие стандартизированного оборудования, индивидуальный характер прямых показателей и их зависимость от условий исследования, в частности от типа и характера размещения электродов зонда. Однако все они принципиальны.

Можно полагать, что накопление опыта будет способствовать более широкому внедрению ИМ пищевода в клиническую практику.

Список литературы

1. Азаров Я.Б., Васильев В.А., Нотова О.Л. и др. Способ регистрации моторной активности локального участка ЖКТ: Пат. 1992, № 5045792.14.
2. Васильев В.А., Попова Т.С., Тропская Н.С. Оценка двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 4, № 5. — С. 48–54.
3. Гальперин Ю.М., Васильев В.А., Нотова О.Л. и др. Способ определения изменения длины гладкомышечной ткани при сокращении кишки: А. с. 1699421 СССР от 16.10.1989 г.
4. Кубышкин В.А., Корняк Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — М.: Спрос, 1999. — 208 с.
5. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Статистическая физика. — Ч. 1. — М.: Наука, 1976.
6. Лужников Е.А., Абакумов М.М., Пинчук Т.П. и др. Способ определения степени поражения пищевода прижигающими жидкостями: Пат. 2132155. Выдан 27 июня 1999 г.
7. Нотова О.Л., Тропская Н.С., Азаров Я.Б., Васильев В.А. In vivo изучение влияния моторики на электропроводность кишечного эпителия // Симпозиум "Физиология и патология моторной деятельности ЖКТ". — Томск, 1992. — С. 203–205.
8. Пинчук Т.П., Волков С.В. Импедансометрия в оценке моторной функции пищевода // Тез. докл. 4-й Гастроэнтерологической недели, ноябрь 1998 г., публ. 738.
9. Пинчук Т.П., Волков С.В., Сордия Д.Г. Импедансометрия в оценке степени поражения пищевода прижигающей жидкостью // Тез. симпозиума "Клиническая физиология. Современные методы инструментальной диагностики", сентябрь 1998 г. / РАМН, МЗ РФ. — С. 187.
10. Саблин О.А., Богданов И.В. Использование внутрипищеводной реографии для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Тез. докл. 4-й Гастроэнтерологической недели, ноябрь 1998 г., публ. 18.
11. Сакс Ф.Ф., Байтингер В.Ф., Медведев М.А., Рыжов А.И. Функциональная морфология пищевода. — М.: Медицина, 1987. — 176 с.
12. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 2. — С. 33–39.
13. Bombeck C.T., Vaz O., DeSalvo J. et al. Computerized axial manometry of the esophagus — a new method for the assessment of antireflux operations // Ann. Surg. — 1987. — Vol. 206. — P. 465–472.
14. DiMarino A.J., Allen M.L., Lynn R.B., Zaman S. Clinical Value of Esophageal Motility Testing. Review Article // Dig. Dis. — 1998. — Vol. 16, N 4. — P. 198–204.
15. Fass J., Silny J., Braun U. et al. Measurement esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients // Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 29. — P. 693–702.
16. Fennerty M.B., Garewal H.S. Esophageal motility. Review Article // Current Opinion in gastroenterology. — 1994. — N 10. — P. 419–425.
17. Fisher M.A., Hendrix T.R., Hunt J.N., Murrills A.J. Relation between volume swallowed and velocity of the bolus ejected from pharynx into the esophagus // Gastroenterology. — 1978. — Vol. 74. — P. 1238–1240.
18. Frieling T., Enck P., Hermann S. et al. and Strohmeyer G. Intraluminal multiple electric impedance measurement of motility and transport

- in the oesophagus (Abstract) // *J. Gastrointest. Motil.* – 1993. – N 5. – P. 192.
19. *Frieling T., Hermann S., Kuhlbusch R.* et al. Comparison between intraluminal multiple electric impedance measurement and manometry in the human oesophagus // *Neurogastroenterol. Motil.* – 1996. – Vol. 8, N 1. – P. 45–50.
 20. *Gregersen H., Jensen L.S., Djurhuus J.C.* Changes in oesophageal wall biomechanics after portal vein banding and variceal sclerotherapy measured by a new technique. An experimental study in rabbits // *Gut.* – 1988. – Vol. 29. – P. 1699–1704.
 21. *Gonzalez-Correa C.A., Brown B.N., Smallwood R.H.* et al. Virtual biopsies in Barrett's esophagus using an impedance probe // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – Apr. 20, N 873. – P. 313–321.
 22. *Goodman E.N., Flood C.A., Sandler B.T., Sullivan M.R.* A method of studying motility in the esophagus by recording electrical potentials // *Amer. J. Dig. Dis.* – 1966. – Vol. 11, N 12. – P. 958–962.
 23. *Harris J.H., Therkelsen E.E., Zinner N.R.* Electric measurement of urethral flow // *S. Boyarsky, C.W. Gottschalk, E.A. Tanagho, P.D. Zimskind*, ed. *Urodynamics.* – L.: Academic Press, 1971. – P. 465–472.
 24. *Jakubowich M., Wienbeck M., Barnert J.* Device dependent problems in esophageal manometry // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36, N 9. – P. 25–28.
 25. *Massey B.T., Dodds W.J., Hogan W.J.* et al. Abnormal esophageal motility – an analysis of concurrent radiographic and manometric findings // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 101. – P. 344–354.
 26. *Mortensen S., Djurhuus J.C., Rask-Andersen H.* A system for measurement of micturition urethral cross-sectional areas and pressures // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 1983. – Vol. 21. – P. 482–488.
 27. *Nguyen H.N., Silny J., Albers D.* et al. Dynamics of esophageal transport in healthy subjects studied using multiple intraluminal impedance // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, N 4. – P. G 958–964.
 28. *Nguyen H.N., Silny J., Wuller S.* et al. Chyme transport patterns in human duodenum, determined by intraluminal impedance // *Amer. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – P. G 700–708.
 29. *Orenstein S.R.* Controversies in pediatric gastroesophageal reflux // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1992. – Vol. 14. – P. 338–348.
 30. *Petersen J.A., Djurhuus C., Koff J.* et al. Endoscopic sclerotherapy in porcine esophagus changes luminal cross-sectional area and wall distensibility dose – and time-dependently // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43, N 3. – P. 521–528.
 31. *Ren J., Massey B.T., Dodds W.J.* et al. Determinants of intrabolus pressure during esophageal peristaltic bolus transport // *Amer. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 264, N 27. – P. 407–413.
 32. *Shafik Ahmed.* Electroesophagogram: an experimental study on the electromechanical activity of the esophagus // *Dig. Surg.* – 1997. – Vol. 14, N 4. – P. 245–251.
 33. *Silny J.* Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility // *J. Gastrointest. Motil.* – 1991. – N 3. – P. 151–162.
 34. *Silny J., Knigge K.P., Fass J., Rau G., measurement Mattern S., Schumpelick V.* Verification of the intraluminal multiple electrical impedance for the recording of gastrointestinal motility // *J. Gastrointest. Motil.* – 1993. – N 5. – P. 107–122.
 35. *Skopnik H., Silny J., Heiber O.* et al. Gastroesophageal reflux in Infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1996. – Vol. 23. – P. 591–598.
 36. *Villadsen G.E., Storkholm J.H., Hendel L.* Impedance planimetric characterization of esophagus in systematic sclerosis patients with severe involvement of esophagus // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42, N 11. – P. 2317–2326.

* * *

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ

(Обзор литературы)

Д.В. Гарбузенко, Г.К. Попов

(Челябинский государственный институт лазерной хирургии)

Регенерация печени — это комплекс жестко регулируемых физиологических процессов правильной пролиферации гепатоцитов, непаренхиматозных клеток и восстановления нарушенной функции органа после его повреждения.

Факторы, продуцируемые печенью и внепеченочными тканями, взаимодействуя между собой и со специфическими рецепторами клеточных мембран, регулируют этот компенсаторный механизм. Несмотря на большое количество публикаций, касающихся морфологических, [пато]физиологических и биохимических аспектов регенерации печени, в отечественной литературе данная информация отражена недостаточно.

Общепризнанно, что первое научное описание процесса регенерации печени дали в 1931 г. G.M. Higgins и R.M. Anderson [11]. С этого времени накоплено много данных, свидетельствующих о сложном механизме этого уникального феномена. Для его изучения применяются различные экспериментальные подходы, в основу которых положены оценка регенерации печени после ее химического повреждения, хирургической *частичной гепатэктомии* (ЧГЭ) *in vivo*, а также исследование пролиферации гепатоцитов в первичной культуре в присутствии факторов роста *in vitro*.

Считается, что при отсутствии стимуляции роста гепатоциты в течение жизни делятся 1–2 раза [14]. После удаления либо повреждения части печени запускается последовательный механизм, приводящий к гиперплазии сохранившихся клеток, восстановлению стромы и гипертрофии оставшейся части печени, который регулируется разнообразными факторами. В экспериментах показано, что биосинтез белков нескольких функциональных классов, включая факторы транскрипции, роста и сигнапередающие протеины, начинается уже через 5–6 ч после ЧГЭ (фаза G₁). Спустя 10–12 ч после операции наблюдается усиленный синтез ДНК (фаза S), достигающий максимума примерно к 24 ч. Через 7–10 дней после восстановления первоначальной массы печени регенерация прекращается.

Аналогичный процесс отмечен и в клинике после резекции печени. Однако для достижения дооперационной массы органа необходимо от 1 до 6 мес, что зависело от объема резекции и тяжести клинического течения сопутствующего заболевания печени [53]. Следует отметить, что

функциональная неоднородность печени отражается и на ее пролиферативной способности. Результаты исследований показали, что репликация как гепатоцитов [14], так и непаренхиматозных клеток (клетки Купфера, Геринга, фибробласты, овальные клетки) [38] преобладает в перипортальной области.

Объяснения точного механизма, влияющего на начало и завершение регенерации печени, до настоящего времени нет. Межклеточный контакт — сильное ингибирующее условие для перехода клетки из G₀- в G₁-фазу и из G₁- в S-фазу. Однако очевидно, что его исчезновения после повреждения печени недостаточно для инициации пролиферации клеток, ибо необходима дополнительная стимуляция другими факторами.

Одной из первых была теория о метаболической перегрузке, которой подвергается остаток печени после ЧГЭ [24]. Предполагают, что весь процесс регенерации заключается во взаимодействии между клетками печени, факторами роста, рядом гормонов и некоторыми другими биологически активными веществами.

Идея о специфических факторах роста была изложена почти полвека назад Н. Teig и К. Ravanti [48]. Их существование доказано после многочисленных экспериментов на крысах с моделью перекрестного кровообращения *in vivo* и перфузией изолированной печени *in situ* [24].

Вместе с тем длительное время идентификация этих веществ была затруднена в связи с отсутствием соответствующих *in vitro* биопроб. Эта проблема решена в начале 70-х годов, когда стали изучать пролиферацию гепатоцитов в первичной культуре в присутствии факторов роста. Причем функциональный и гормональный ответы культивируемых гепатоцитов оказались идентичными таковым *in vivo*.

В 1975 г. D.R. LaBrecque и L.A. Pesch [22] впервые описали субстанцию, стимулирующую регенерацию печени (HSS). Она продуцировалась цитозолем активно растущей печени (печень новорожденных животных или после ЧГЭ), который внутривенно вводился интактным крысам. HSS являлась органоспецифичной, но не видоспецифичной протеиновой фракцией, которая стимулировала синтез ДНК в гепатоцитах *in vivo* и *in vitro*.

В настоящее время выделено и идентифицировано более 10 факторов, влияющих на пролиферацию клеток печени. Среди них наиболее изуче-

ны *гепатопоэтины* (ГП), *эпидермальный* (EGF), *трансформирующий* (TGF), *тромбоцитарный* (PDGF), *инсулиноподобный* (IGF) и *гепатоцитарный факторы роста* (HGF).

EGF — полипептид, продуцируемый в основном в подчелюстных и дуоденальных (бруннеровых) железах и почках и секретируется эндокринно в слюну, кишечный сок и мочу [27]. Лишь следы пептида обнаружены в крови, где он предположительно образуется в тромбоцитах [41]. EGF является потенциальным стимулятором пролиферации и дифференцировки многих типов клеток, включая гепатоциты [27]. Он активирует рост как изолированных гепатоцитов в культуре [31], так и *in vivo* при введении его в брюшную полость экспериментальным животным [2].

N. Fausto и J.E. Mead [7] сообщили о роли TGF- α и TGF- β_1 в контроле за регенерацией печени.

TGF- α — это низкомолекулярный полипептид, обладающий митогенной активностью для различных типов клеток [5]. Первоначально он был выделен из опухолевых клеток [49]. Дальнейшие исследования показали, что TGF- α способен активировать синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов [7].

TGF- β_1 — гомодимерный пептид, известный как сильный ингибитор клеточной пролиферации, стимулированной EGF, TGF- α и HGF [45].

После ЧГЭ у крыс тканевой уровень TGF- β_1 прогрессивно увеличивался от начала регенерации до ее пика (24 ч). Спустя 72 ч его концентрация была повышена в 4–8 раз и лишь к 96 ч достигала контрольного уровня. Эти наблюдения навели на мысль, что TGF- β_1 во время регенерации печени является антагонистом для факторов-стимуляторов [7].

В 1987 г. T. Nakamura et al. [33] описали *тромбоцитарный фактор роста* (*platelet-derived growth factor* — PDGF), содержащийся в крысиных тромбоцитах, который представлял собой термо- и кислотоустойчивый протеин, способствующий росту культивированных гепатоцитов [19]. Он не обладал стимулирующим эффектом на фибробласты, а также практически отсутствовал в человеческих тромбоцитах [13].

IGF-1 и IGF-2 являются ярко выраженными митогенами, играющими важную роль в росте и развитии организма. Наиболее изучен IGF-1, или соматомедин [32]. Это полипептид, продуцируемый главным образом печенью. После ЧГЭ, вырабатываясь в гепатоцитах, IGF-1 оказывает паракринное влияние на рецепторы непаренхиматозных клеток, способствуя их пролиферации [23].

В сыворотке крови и других биологических жидкостях эта субстанция представлена в комплексе с шестью IGF-связывающими протеинами (IGFBP-1–6), которые способствуют доставке IGF-1 к клеткам-мишеням. Эти белки могут как ингибировать, так и стимулировать влияние соматомедина на клетки. Повышение уровня

IGF/IGFBP-комплекса отмечено в период развития плода и в первые часы после резекции печени [8]. Вместе с тем он был снижен у больных с терминальной стадией цирроза печени [43].

G.K. Mihalopoulos et al. [29] обнаружили в сыворотке крови во время регенерации печени две субстанции, которые стимулировали синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов. Они были описаны как гепатопоэтины А и Б (ГП А и ГП Б).

ГП А — это протеин, очень сходный по структуре и молекулярной массе с веществом, выделенным E. Gohda et al. [9] из плазмы больного с острой печеночной недостаточностью и определенным как HGF, а также с PDGF, о котором уже говорилось.

Полной информации о ГП Б не получено. Предполагают, что это, вероятнее всего, гликолипид. Исследования показали, что в первые 24–48 ч после ЧГЭ уровень ГП увеличивается. Однако авторы не считают их ответственными за раннюю стадию пролиферации гепатоцитов [29].

HGF — наиболее мощный стимулятор регенерации печени [30]. Это протеин, первоначально выделенный из сыворотки крови крыс после ЧГЭ [29], в последующем — из сыворотки [50] и плазмы крови [9] больных с острой печеночной недостаточностью и из асцитической жидкости пациентов с циррозом печени [44].

Кроме того, этот фактор обнаружен в печени, поджелудочной, щитовидной и вилочковой железах, головном мозгу, легких, почках [52], желудке [46], тонкой кишке [16], плаценте [17]. Продуцируемый в печени клетками Ито [42] и Купфера [35], он оказывает аутокринное, паракринное и эндокринное действие.

Результаты исследований показали, что HGF способен стимулировать синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов [12], а также модулировать регенерацию печени после ее резекции [15], при токсикоиндуцированном некрозе печени [6], фульминантной печеночной недостаточности [21]. Уровень HGF в циркулирующей крови повышается еще до начала синтеза ДНК в печени после ее повреждения [25, 34]. Это может быть связано как с активацией клеток Купфера и стимулирующим влиянием цитокинов на синусоидальные клетки [18], так и с выделением HGF другими тканями и уменьшением его первичного клиренса из системной циркуляции крови [26].

Такие цитокины, как *интерлейкин-1* (ИЛ-1), *интерлейкин-6* (ИЛ-6), *тумор-некротизирующий фактор* (TNF- α), а также простагландины, образующиеся в клетках Купфера, способны воздействовать на клетки печени в острую фазу ответа на повреждение [1]. Они играют существенную роль в пролиферации и дифференцировке клеток [8]. Экспериментально установлено, что в первые часы после ЧГЭ продукция цитокинов клетками Купфера повышается [47]. Под их влиянием на поверхности гепатоцитов, эндотелиаль-

ных клеток синусоидов и клеток Купфера происходит адгезия нейтрофилов. Эти межклеточные адгезионные молекулы (англ. *intercellular adhesion molecule*), как и клетки Купфера, способны выделять цитокины, активируя синусоидальные клетки. По мнению ряда авторов, данный механизм может служить пусковым толчком к регенерации печени [40].

Параллельно с этим процессом клетки Купфера усиленно вырабатывают простагландины [6], которые регулируют образование цитокинов [39]. Это важно отметить, так как увеличение продукции последних необходимо лишь на короткий период, чтобы инициировать рост клеток. Бесконтрольность процесса приведет к стадии продолжительного острофазового ответа со стимуляцией выработки амилоидных пептидов, угнетению синтеза белка гепатоцитами, ингибированию глюконеогенеза, нарушению митохондриального дыхания и индукции гепатоцеллюлярного апоптоза.

Увеличение продукции *простагландина E₂* (ПГЕ₂) в первые часы регенерации печени связано со стимулирующим влиянием HGF на клетки Купфера [36]. Помимо подавления активности цитокинов оно является мощным митогенным стимулом пролиферации гепатоцитов [13]. Выработка ПГЕ₂ остается повышенной в течение всего процесса регенерации, а по мере достижения печени исходной массы она прекращается.

Доказано, что отдельные гормоны, взаимодействуя с факторами роста, способны влиять на ми-

отическую активность клеток. Исследования показали, что соматостатин ингибирует [20], а нор-адреналин усиливает [25] раннюю фазу пролиферации клеток печени после ЧГЭ, стимулированную HGF и EGF. При активном участии инсулина [28] соматотропин модулирует синтез IGF-1, увеличивает концентрацию IGFBP-3 и уменьшает уровень IGFBP-1,2 в сыворотке крови [37]. Предполагается аналогичное влияние эстрадиола на продукцию этого фактора роста [51].

При анализе данных литературы становится очевидной актуальность проблемы регенерации печени. Восстановление печени после различных повреждений, вопросы канцерогенеза и другие разделы клинической гепатологии требуют углубленного изучения этого [пато]физиологического процесса.

Благодаря достижениям молекулярной биологии, физиологии, иммуногистохимии исследован ход клеточной пролиферации, описаны факторы роста, показана роль цитокинов и других биологически активных веществ во время регенерации печени. Вместе с тем существуют проблемы, далекие от своего решения. Одна из основных — механизм, запускающий, поддерживающий и завершающий пролиферацию клеток.

Многочисленные биологические субстанции, оказывая эндокринное, паракринное и/или аутокринное влияние, являются лишь звеньями цепи сложного процесса регенерации печени. Предлагаемые гипотезы требуют дальнейших исследований и своего практического обоснования.

Список литературы

1. Andus T., Bauer J., Gerok W. Effects of cytokines on the liver // *Hepatology*. — 1991. — Vol. 13, N 1 — P. 364–368.
2. Boylan J.M., Gruppuso P.A. Uncoupling of hepatic epidermal growth factor-mediated mitogen-activation in the fetal rat // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, N 6. — P. 3784–3790.
3. Callery M.P., Mangino M.J., Flye M.W. Kupffer cell prostaglandin-2 production is amplified during hepatic regeneration // *Hepatology*. — 1991. — Vol. 14, N 2. — P. 368–372.
4. Cressman D.E., Greenbaum L.E., DeAngelis R.A. et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice // *Science*. — 1996. — Vol. 274, N 5291. — P. 1379–1383.
5. Derynck R. Transforming growth factor- α : a model for membrane-anchored growth factor // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 21393–21396.
6. Equchi S., Lilja H., Hewitt W.R. et al. Loss and recovery of liver regeneration in rats with fulminant hepatic failure // *J. Surg. Res.* — 1997. — Vol. 72, N 2. — P. 112–122.
7. Fausto N., Mead J.E. Biology of disease: Regulation of liver growth: Protooncogenes and transforming growth factors // *Lab. Invest.* — 1989. — Vol. 60. — P. 4–13.
8. Ghahary A., Minuk G.V., Luo J. et al. Effects of partial hepatectomy on hepatic insulin-like growth factor binding protein-1 expression // *Hepatology*. — 1992. — Vol. 15, N 6. — P. 1125–1131.
9. Gohda E., Tsubouchi H., Nakayama H. et al. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with hepatic failure // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 81. — P. 414–419.
10. Goss J.A., Mangino M.J., Flye M.W. Prostaglandin E₂ production during hepatic regeneration downregulates Kupffer cell IL-6 Production // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 215, N 6. — P. 553–560.
11. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of liver of white rat following partial surgical removal // *Arch. Pathol.* — 1931. — Vol. 12. — P. 186–202.
12. Hu M.Y., Cipolle M., Sielaff T. et al. Effects of hepatocyte growth factor on viability and bio-transformation functions of hepatocytes in gel entrapped and monolayer culture // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23, N 7. — P. 1237–1242.
13. Ichihara A. Mechanisms controlling growth of hepatocytes in primary culture // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36, N 4. — P. 489–493.

14. *Jezequel A.M., Paolucci F., Benedetti A.* et al. Immunohistochemistry of S-phase cells in normal rat liver by immunohistochemistry using bromodeoxyuridine-antibromodeoxyuridine system // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36, N 4. — P. 482–484.
15. *Kaido T., Seto S., Yamaoka S.* et al. Perioperative continuous hepatocyte growth factor supply prevents postoperative liver failure in rats with liver cirrhosis // *J. Surg. Res.* — 1998. — Vol. 74, N 2. — P. 173–178.
16. *Kato Y., Yu D., Schwartz M.Z.* Enhancement of intestinal adaptation by hepatocyte growth factor // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 2. — P. 235–239.
17. *Kilby M., Afford S., Li X.* et al. Localization of hepatocyte growth factor and its receptor (c-met) protein and mRNA in human term placenta // *Growth Factor.* — 1996. — Vol. 17. — P. 1–7.
18. *Kimura F., Miyazaki M., Suwa T.* et al. Increased levels of human hepatocyte growth factor in serum and peritoneal fluid after partial hepatectomy // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91, N 1. — P. 116–121.
19. *Kimura M., Ogihara M.* Expression of alpha2- and beta2-adrenergic responses by hepatocyte growth factor and platelet-derived growth factor in primary cultures of adult rat hepatocytes // *Biol. Pharm. Bull.* — 1998. — Vol. 21, N 1. — P. 22–28.
20. *Kokudo N., Kothary P. C., Eckhauser F.E.* Inhibition of DNA synthesis by somatostatin in rat hepatocytes stimulated by hepatocyte growth factor or epidermal growth factor // *Amer. J. Surg.* — 1992. — Vol. 163, N 1. — P. 169–173.
21. *Kosai K., Matsumoto K., Nagata S.* et al. Abrogation of Fas-induced fulminant hepatic failure in mice by hepatocyte growth factor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1998. — Vol. 244, N 3. — P. 683–690.
22. *LaBrecque D.R., Pesch L.A.* Preparation and partial characterization of hepatic regenerative stimulator substance (SS) from rat liver // *J. Physiol.* — 1975. — Vol. 248. — P. 273–284.
23. *Lee J., Greenbaum L., Haber B.A.* et al. Structure and localization of the IGFBP-1 gene and its expression during liver regeneration // *Hepatology.* — 1994. — Vol. 19, N 3. — P. 656–665.
24. *Levi J.U., Zeppa R.* Source of the humoral factor that initiates hepatic regeneration // *Ann. Surg.* — 1971. — Vol. 174, N 3. — P. 364–370.
25. *Lindroos P. M., Zarnegar R., Michalopoulos G.K.* Hepatocyte growth factor (hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration // *Hepatology.* — 1991. — Vol. 13, N 4. — P. 743–750.
26. *Liu K.-X., Yukio K., Yamazaki M.* et al. Decrease in the hepatic clearance of hepatocyte growth factor in carbon tetrachloride-intoxicated rats // *Hepatology.* — 1993. — Vol. 17, N 4. — P. 651–660.
27. *Marti U., Burwen S.I., Jones A.L.* Biological effects of epidermal growth factor, with special emphasis on the gastrointestinal tract and liver update // *Hepatology.* — 1989. — Vol. 9. — P. 126–138.
28. *Menon R.K., Sperling M.A.* Insulin as a growth factor // *Endocrinol. Metab. Clin.* — 1996. — Vol. 25, N 3. — P. 633–647.
29. *Mihalopoulos G.K., Zarnegar R., Houck K., Padiaditakis P.* Hepatopoietins A and B and hepatocyte growth // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36, N 5. — P. 681–686.
30. *Michalopoulos G.K.* Hepatocyte growth factor // *Hepatology.* — 1992. — Vol. 15, N 1. — P. 149–155.
31. *Mitaka T., Mikami M., Sattler G.L.* et al. Small cell colonies appear in the primary culture of adult rat hepatocytes in the presence of nicotinamide and epidermal growth factor // *Hepatology.* — 1992. — Vol. 16, N 2. — P. 440–447.
32. *Moller S., Juul A., Becker U.* et al. Concentration, release and disposal of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins (IGFBP), IGF-1, and growth hormone in different vascular beds in patients with cirrhosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 4. — P. 1148–1157.
33. *Nakamura T., Nawa K., Ichihara A.* et al. Purification and subunit structure of hepatocyte growth factor from rat platelets // *FEBS Lett.* — 1987. — Vol. 224. — P. 311–316.
34. *Nishizaki T., Takanaka K., Yanaga K.* et al. Elevation of hepatocyte growth factor levels in portal and hepatic veins immediately after hepatic resection in cirrhotic patients // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90, N 2. — P. 331–332.
35. *Noji S., Tashiro K., Koyama E.* et al. Expression of hepatocyte growth factor gene in endothelial and Kupffer cells of damaged rat livers, as revealed by in situ hybridization // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 173. — P. 42–47.
36. *Okano J., Shiota G., Kawasaki H.* Protective action of hepatocyte growth factor for acute liver injury caused by D-galactosamine in transgenic mice // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26, N 5. — P. 1241–1249.
37. *Olivecrona H., Hilding A., Ekstrom C.* et al. Acute and short-term effects of growth hormone on insulin-like growth factors and their binding proteins: serum levels and hepatic messenger ribonucleic acid responses in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 553–560.
38. *Rijhsinghani K., Chol H.-O., Burton L.A.* et al. Immunoelectron microscopy identification of early proliferating cells in rat liver tissue during hyperplasia induced by lead nitrate // *Hepatology.* — 1993. — Vol. 17, N 4. — P. 685–692.
39. *Panis Y., McMullan D.N., Emond J.C.* Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive resection

- // Surgery. — 1997. — Vol. 121, N 2. — P. 142–149.
40. *Sato Y., Tsukada K., Hatakeyama K.* Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy // Surg. Today. — 1999. — Vol. 29, N 1. — P. 1–9.
41. *Savage A.P., Chatterjee V.K., Gregory H., Bloom S.R.* Epidermal growth factor in blood // Regul. Peptid. — 1986. — Vol. 16. — P. 199–206.
42. *Schirmacher P., Geerts A., Pietrangelo A. et al.* Hepatocyte growth factor/hepatopoietin A is expressed in fat-storing cells from rat liver but not myofibroblast-like cells derived from fat-storing cells // Hepatology. — 1992. — Vol. 15, N 1. — P. 5–11.
43. *Shaarawy M., Fikry M.A., Massound B.A., Lotfy S.* Insulin-like growth factor binding protein-3: A novel biomarker for the assessment of the synthetic capacity of hepatocytes in liver cirrhosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3316–3319.
44. *Shimizu I., Ichihara A., Nakamura T.* Hepatocyte growth factor in ascites from patients with cirrhosis // J. Biochem. [Tokyo]. — 1991. — Vol. 19. — P. 14–18.
45. *Stolz D.B., Michalopoulos G.K.* Differential modulation of hepatocyte growth factor — stimulated motility by transforming growth factor- β_1 on rat liver epithelial cells in vitro // J. Cell. Physiol. — 1998. — Vol. 175, N 1. — P. 30–40.
46. *Takahashi M., Hata Y., Terano A.* Effect of sofalcone on the expression of hepatocyte growth factor (HGF) and brief review of HGF in the stomach // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 25, suppl. 1. — P. 21–27.
47. *Taub R., Greenbaum L.E., Peng Y.* Transcriptional regulatory signals define cytokine-dependent and -independent pathways in liver regeneration // Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19, N 2. — P. 117–127.
48. *Teir H., Ravanti K.* Mitotic activity and growth factor in the liver of the white rat // Exp. Cell Res. — 1953. — Vol. 5. — P. 500–507.
49. *Todaro G.J., DeLarco J.E., Fryling C.M.* Sarcoma growth factor and other transforming peptides produced by human cells: Interactions with membrane receptors // Fed. Proc. — 1982. — Vol. 41. — P. 2996–3003.
50. *Tomiya T., Nagoshi S., Fujiwara K.* Significance of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with hepatic failure // Hepatology. — 1992. — Vol. 15, N 1. — P. 1–4.
51. *Wilson M.E.* Effects of estradiol and endogenous insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on IGF-1 axis during growth hormone inhibition and antagonism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 1. — P. 4013–4021.
52. *Wolf H.K., Zarnegar R., Michalopoulos G.K.* Localization of hepatocyte growth factor in human and rat tissues: an immunohistochemical study // Hepatology. — 1991. — Vol. 14, N 5. — P. 488–494.
53. *Yamanaka N., Okamoto E., Kawamura E. et al.* Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function // Hepatology. — 1993. — Vol. 18, N 1. — P. 79–85.

* * *



УДК [616.98..579.835.12]-08

РОЛЬ ВНУТРИСЕМЕЙНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

В.Д. Пасечников, С.З. Чуков, М.Н. Злыднева, В.В. Зоркин

(Ставропольская государственная медицинская академия)

*Пути распространения *H. pylori*-инфекции в человеческой популяции все еще являются предметом дискуссий. Важное значение в передаче возбудителя от человека к человеку придается орооральному пути заражения. Высказывается предположение о возможности существования в полости рта перманентного источника самозаражения и реинфекции после успешной эрадикации *H. pylori* из желудка у больных с ассоциированной патологией гастродуоденальной зоны. Приведены результаты изучения инфицированности возбудителем полости рта при *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии в зависимости от семейного статуса и наличия в семье детей. Авторы предполагают, что зубной налет является естественным резервуаром *H. pylori*-инфекции в организме человека, а инфицирование *H. pylori* происходит внутри семей в детском возрасте. Однако развернутая клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта формируется гораздо позже.*

Ключевые слова: Helicobacter pylori, эрадикация, пути заражения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенная диспепсия, хронический гастрит.

В настоящее время многое известно об эпидемиологии *H. pylori*-инфекции. Однако пока остаются тайной точные механизм и пути передачи возбудителя. Несмотря на интенсивное изучение, взгляды на пути передачи *H. pylori* остаются предположительными и противоречивыми.

Единственным эпидемиологически значимым резервуаром *H. pylori* в природе считается человек, и большинство споров ведется вокруг двух путей передачи: фекально-орального и ороорального [1, 9]. В настоящее время нет убедительных данных в пользу того или другого пути, так как эпидемиологическая значимость каждого из них варьирует в зависимости от возраста пациентов и социально-экономических условий их жизни. Кроме фекально-орального и ороорального путей, предполагается гастрооральный механизм заражения [2]. Возможно, что все 3 пути вместе с загрязненными водой и пищей могут иметь эпидемиологическое значение в отдельных популяциях [7, 8].

Возможность ороорального пути передачи *H. pylori*-инфекции подтверждена при исследовании *H. pylori*-инфицированности фекалий, тканей щек, языка, неба и желудка [14]. Имеется сообщение о нахождении *H. pylori* в зубном налете пациентов, лечившихся по поводу заболеваний желудка [4]: после курса антибактериальной терапии микроорганизмы исчезли из желуд-

ка, но выявлялись в зубном налете. Авторы пришли к выводу, что зубной налет является главным резервуаром *H. pylori*-инфекции, особенно в развивающихся странах.

Имеются и другие сообщения об обнаружении *H. pylori* в зубном налете при отсутствии микроорганизмов в желудке [3], что позволяет рассматривать зубной налет не только как важный резервуар *H. pylori*-инфекции, но и как место ее колонизации в человеческом организме.

Таким образом, большинство исследователей склоняется к мысли о возможности существования в полости рта перманентного источника самозаражения и реинфекции после успешной эрадикации *H. pylori* из желудка [15].

Существует точка зрения [16], что *H. pylori* может колонизировать слизистую оболочку желудка и полость рта. При этом первая локализация является "предпочтительной". Однако авторы оставляют открытым вопрос о том, является ли *H. pylori* резидентным микроорганизмом для ротовой полости или транзиторным.

Механизм оральной колонизации *H. pylori* еще не изучен. Однако можно предположить, что в этом процессе велика роль болезней пародонта, при которых в полости рта насчитывается более 350 видов микроорганизмов [18]. Следовательно, пародонтальный карман может иметь важное значение в качестве природного резервуара *H. pylori*-инфекции, так как здесь обеспечи-

ваются микроанаэробные условия, необходимые для роста *H. pylori*. Такие же условия могут быть и в области поддесневых налетов, где также выявлены *H. pylori* [17].

В то же время существует противоположная точка зрения. Так, Mravak Stipetic et al. [13], K. Singh et al. [20] считают, что *H. pylori* не является патогеном в ротовой полости и не связан с возникновением обычных для данной локализации патологических процессов.

Различные исследователи отмечают возможность существования семейных резервуаров *H. pylori*-инфекции и передачи возбудителя от человека к человеку внутри семей [5, 12]. У родственников *H. pylori*-позитивных пациентов выявляется более высокая заболеваемость *H. pylori*-ассоциированной патологией по сравнению с общей популяцией, вероятно, из-за многократного повторного инфицирования членов семей.

Выяснялись возможности передачи *H. pylori* между супругами [11, 21]. Результаты этих исследований противоречивы. Описано также заражение одного из супругов как реинфекция после успешной эрадикации, однако путь передачи *H. pylori* не обсуждался [19]. Эпидемиологические исследования пациентов показывают, что наибольшая инфицированность *H. pylori* обнаруживается у родителей и сибсов пациента (по 100%), а у партнеров и детей пациента – 78 и 72% соответственно [6, 10].

Противоречивость данных литературы, касающихся различных аспектов эпидемиологии *H. pylori*-инфекции, побудила нас к проведению настоящего исследования.

Цель исследования – изучить *H. pylori*-статус полости рта у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией, сравнить эти показатели у членов семей и лиц без семейного статуса для уточнения возможности орорального распространения *H. pylori*-инфекции в человеческой популяции.

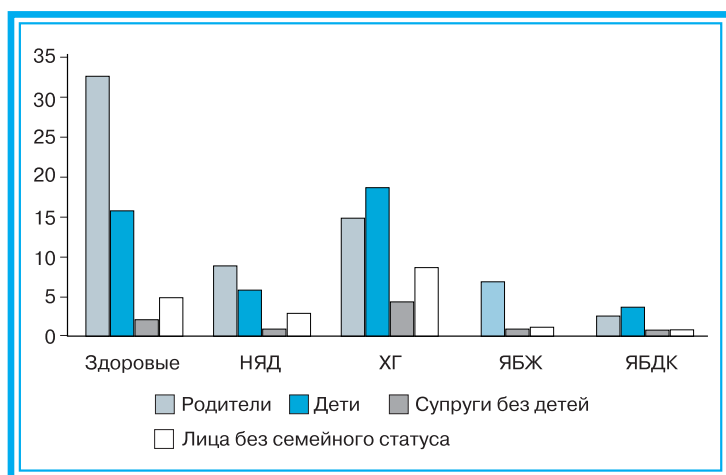


Рис. 1. Характеристика изученной популяции с учетом наличия и характера гастродуоденальной патологии, абс. чис.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находился 141 человек: 67 родителей и 45 их детей, 10 супругов, не имеющих детей, и 19 взрослых лиц без семейного статуса.

Для характеристики *H. pylori*-статуса полости рта использовали результаты посева мягкого зубного налета на селективную среду НПО “Аллерген” (г. Ставрополь) – сердечно-мозговой агар с селективными добавками для подавления роста посторонней микрофлоры (цефсулодин – 5 мг/л, ванкомицин – 10 мг/л, триметоприм – 5 мг/л, амфотерицин В – 5 мг/л).

В исследуемой популяции анализировали заболеваемость *H. pylori*-ассоциированной патологией: *неязвенной диспепсией* (НЯД), *хроническим гастритом* (ХГ), *язвенной болезнью желудка* (ЯБЖ) и *двенадцатиперстной кишки* (ЯБДК).

Диагноз гастродуоденальной патологии устанавливали по результатам комплексной оценки характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования представлены на рис. 1 и 2.

Из 67 родителей 33 (49,3%) оказались без признаков гастродуоденальной патологии, 9 (13,4%) страдали НЯД, 15 (22,4%) – ХГ, 7 (10,4%) – ЯБЖ, 3 (4,5%) – ЯБДК. У 10 (30,3%) здоровых родителей и у 8 (88,9%) родителей, страдавших НЯД, выявлен *H. pylori*-позитивный статус полости рта. При ХГ аналогичный показатель составил 60% (9), при ЯБЖ – 57,1% (4), при ЯБДК – 100% (3).

При клиническом обследовании 45 детей не выявлено признаков гастродуоденальной патологии у 16 (35,6%), у 6 (13,3%) диагностирована НЯД, у 19 (42,2%) – ХГ, у 4 (8,9%) – ЯБДК. *H. pylori*-позитивный статус полости рта выявлен у 11 (68,8%) здоровых детей, у 5 (83,3%) – с НЯД, у 7 (36,8%) – с ХГ, у 3 (75%) – с ЯБДК.

Из 10 супругов, не имевших детей, у 2 (20%) отсутствовала гастродуоденальная патология, у 1 (10%) выявлена НЯД, у 5 (50%) – ХГ, у 1 (10%) – ЯБЖ, у 1 (10%) – ЯБДК. *H. pylori*-позитивный статус полости рта выявлен у всех 10 исследуемых, независимо от наличия и характера гастродуоденальной патологии.

Из 19 взрослых лиц без семейного статуса у 5 (26,3%) не обнаружено признаков гастродуоденальной патологии, 3 (15,8%) страдали НЯД, 9 (47,3%) – ХГ, 1 (5,3%) – ЯБЖ, 1 (5,3%) – ЯБДК. У всех 5 (100%) здоровых лиц *H. pylori* в мягком зубном не

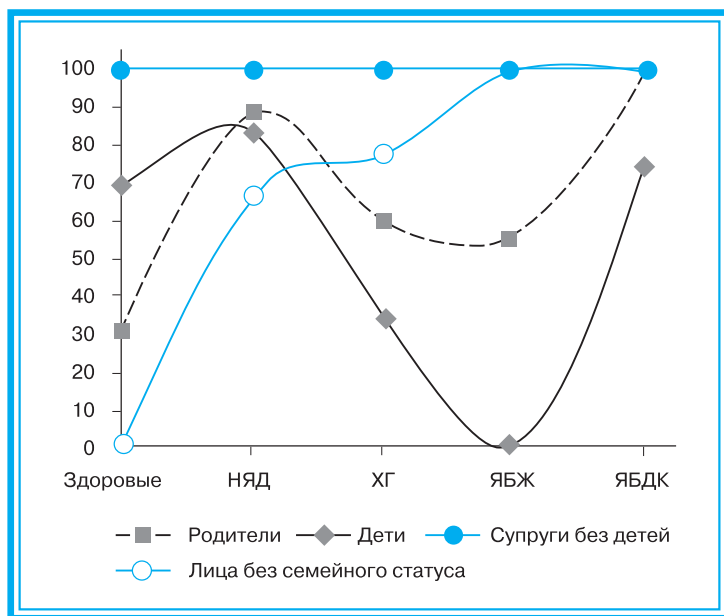


Рис. 2. Характеристика *H. pylori*-статуса полости рта в изученной популяции с учетом наличия и характера гастроудоденальной патологии, %

выявлены. Среди пациентов, страдавших НЯД, 2 (66,7%) имели *H. pylori*-позитивный статус полости рта. При ХГ этот показатель составил 77,8% (7), при ЯБЖ и ЯБДК – 100% (все пациенты).

Таким образом, зубной налет, по всей видимости, может служить естественным резервуаром *H. pylori* в организме человека и источником обсеменения слизистой оболочки желудка. Соответственно большинство случаев неуспешной эрадикации *H. pylori* у больных с ассоциированной патологией гастроудоденальной зоны можно объяснить персистенцией возбудителя в зубном налете, который может являться источником самозаражения у таких больных, особенно при ЯБДК.

Как видно из полученных данных, показатели *H. pylori*-позитивности полости рта у детей, страдавших ХГ и ЯБДК, оказались ниже таковых в группе родителей, но среди "здоровых" детей *H. pylori*-позитивность зубного налета значительно превышала исследуемые показатели у родителей.

Данный феномен можно объяснить тем, что ротовая полость может служить резервуаром *H. pylori*-инфекции в человеческом организме без развития ассоциированных с инфекцией болезней желудочно-кишечного тракта.

Возможно, что у лиц с *H. pylori*-позитивным статусом полости рта без признаков гастродуденальной патологии последняя еще не достигла развернутой клинической стадии. При дальнейшем развитии инфекции данные лица могли быть отнесены в группу соответствующей нозологической формы.

Показатели *H. pylori*-позитивности полости рта у лиц без семейного статуса оказались ниже, чем в семьях, имеющих детей, в случае НЯД, но превышали таковые при ХГ, ЯБЖ и ЯБДК (в последнем случае, как и у родителей, исследуемые показатели составляли 100%).

Вместе с тем у здоровых лиц без семейного статуса *H. pylori* в зубном налете не выявлялись. Этот факт в совокупности с максимальными показателями *H. pylori*-позитивности полости рта у бездетных супругов позволяет высказать предположение о том, что инфицирование *H. pylori* более вероятно связано не с наличием детей в семье, а с супружеством (партнерством), при котором вероятна передача инфекции ороральным путем.

Таким образом, несмотря на противоречивость данных о внутрисемейном *H. pylori*-инфицировании, они все же позволяют считать возможным распространение *H. pylori*-инфекции от человека к человеку. Этим можно объяснить неудачи в терапии при наличии в семье инфицированных ее членов.

ВЫВОДЫ

1. Зубной налет может служить естественным резервуаром *H. pylori* в организме человека и источником реинфекции слизистой оболочки желудка у пациентов с ассоциированной патологией гастроудоденальной зоны после эрадикации геликобактериоза.

2. Существует возможность ороального распространения *H. pylori*-инфекции в семьях независимо от наличия в них детей.

3. Инфицирование *H. pylori* происходит внутри семей в детском возрасте. Однако развернутая клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта формируется гораздо позже.

4. Максимальная частота *H. pylori*-позитивности зубного налета при гастроудоденальной патологии обнаруживается у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Список литературы

1. Axon A.T. Helicobacter pylori infection // J. Antimicrob. Chemother. – 1993. – Vol. 32, suppl. A. – P. 61–68.
2. Axon A.T.R. Is Helicobacter pylori transmitted by the gastro-oral route? // J. Antimicrob. Chemother. – 1996, N 9. – P. 585–588.
3. Banatvala N., Lopez C.R., Owen R. et al. Helicobacter pylori in dental plaque // Lancet. – 1993.

- Vol. 341. – P. 380.
4. Desai H.G., Gill H.H., Shankanan K. et al. Dental plaque: A permanent reservoir of *Helicobacter pylori*? // Scand. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 26. – P. 1205–1208.
 5. Drumm B., Perez-Perez G.I., Blaser M.J., Sherman P.M. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 359–363.
 6. Gisbert J.P., Boixeda D., Martin de Argila C. et al. Infection of Partners: is it a risk factor for *Helicobacter pylori* reinfection? // IX EHPSG International Conference, 1996. – Abstracts-On-Disk.
 7. Hopkins R.J., Vial P. A., Ferreccio C. et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: Vegetables may serve as one route of transmission // J. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 168. – P. 222–226.
 8. Klein P.D., Graham D.Y., Gaillour A. et al. Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 1503–1506.
 9. Lambert J.R., Lin S.K., Aranda–Michel J. *Helicobacter pylori* // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 208, suppl. – P. 33–46.
 10. Martin de Argila C., Boixeda D., Canton R. et al. *Helicobacter pylori* infected patients and household members IX EHPSG International Conference, 1996. – Abstracts-On-Disk.
 11. Mendall M.A., Molineaux N., Levi J. et al. Evidence of interpersonal transmission of *H. pylori* between adults // Gut. – 1995. – Vol. 37, suppl. 1. – P. A10.
 12. Mitchell H.M., Brassens–Rebbe M.P., Denis F. et al. Antibody to *Campylobacter pylori* in families of index children with gastrointestinal illness due to *C. pylori* // Lancet. – 1987. – Vol. 2. – P. 681–682.
 13. Mravak Stipetic M., Gall Troselj K., Lukac J. et al. Detection of *Helicobacter pylori* in various oral lesions by nested polymerase chain reaction (PCR) // J. Oral. Pathol. Med. – 1998. – Vol. 27, N 1. – P. 1–3.
 14. Namavar F., Roosendaal R., Kuiper E.J. et al. Presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity, oesophagus, stomach and faeces of patients with gastritis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 14, N 3. – P. 234–237.
 15. Nguyen A.M.N., El-Zaatari F.A.K., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* in the oral cavity: a critical review of the literature // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 1995. – Vol. 76. – P. 705–709.
 16. Oshowo A., Gillam D., Botha A. et al. *Helicobacter pylori*: the mouth, stomach, and gut axis // Ann. Periodontol. – 1998. – Vol. 3, N 1. – P. 276–280.
 17. Riggio, M.P., Lennon A. Identification by PCR of *Helicobacter pylori* in subgingival plaque of adult periodontitis patients // J. Med. Microbiol. – 1999. – Vol. 48, N 3. – P. 317–322.
 18. Schein W., Meryn S. *Helicobacter pylori* and the mouth cavity – overview and perspectives // Wien. klin. Wschr. – 1994. – Bd 106, H. 17. – S. 547–549.
 19. Schutze K., Hentschel E., Draogosics B., Hirschl A.M. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patient's spouses // Gut. – 1995. – Vol. 36. – P. 831–833.
 20. Singh K., Kumar S., Jaiswal M.S. et al. Absence of *Helicobacter pylori* in oral mucosal lesions // J. Indian. Med. Assoc. – 1998. – Vol. 96, N 6. – P. 177–178.
 21. Vyas S.K., Owen R.J., Hawtin P.R. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* strains and correlation of virulence with disease activity // Gut. – 1994. – Vol. 35, suppl. 5. – P. S1.

A ROLE OF INTRAFAMILY INFECTION TRANSMISSION IN DEVELOPMENT H. PYLORI-ASSOCIATED PATHOLOGY OF GASTRODUODENAL REGION

Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Zlydneva M.N., Zorkin V.V.

The routes of H. pylori infection transmission in a human population still are a subject of discussions. The oro-oral route of transmission is considered to be important in transmission of the etiological agent from man to man. Permanent source of self-contamination and reinfection may be present in the oral cavity after successive eradication of H. pylori from the stomach in persons with associated gastroduodenal pathology. This study presents results of investigation of H.pylori contamination of the oral cavity in patients with H. pylori-associated pathology of gastroduodenal region according to the marital status and presence of children. The authors assume, that the dental debris is the natural reservoir H. pylori infection in the human organism, and dissemination of H. pylori infection occurs within families at the childhood age. However clinical manifestations of gastro-intestinal lesion take place much later.

Key words: H. pylori infection, gastroduodenal pathology, eradication.

* * *

ИНТРАГАСТРАЛЬНАЯ КИСЛОТНОСТЬ И ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Алексеенко, С.С. Колтунов, Е.Л. Никонов

(Дальневосточный государственный медицинский университет, Дорожная клиническая больница ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги, Хабаровск)

У 108 больных *Helicobacter pylori*-позитивной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) были сопоставлены показатели интрагастральной кислотности, частота рецидивов заболевания и эрадикации инфекции *H. pylori* через год после антигеликобактерной терапии. Сохранение действия микробного и кислотно-пептического ulcerогенных факторов при ЯБДПК сопровождалось наиболее высокой частотой (75%) рецидивирования заболевания, а у больных ЯБДПК после эрадикации инфекции *H. pylori* и при снижении кислотопродуцирующей функции желудка — наименьшей (2%). Сделан вывод о целесообразности включения в комплекс противорецидивных мероприятий антисекреторных препаратов после эрадикации инфекции *H. pylori* в случае сохранения желудочной гиперсекреции.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, интрагастральная кислотность, рецидивы.

Рецидивы заболевания в течение года после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) развиваются намного реже, чем у больных с сохранившейся инфекцией *H. pylori* [1, 2, 6, 12].

Однако в последние годы появились сообщения об увеличении количества больных с *H. pylori*-негативными формами ЯБДПК и рецидивами заболевания [9, 10, 11]. Весьма показательным названием доклада D.Y. Graham на 99-м съезде Американской гастроэнтерологической ассоциации в 1998 г. в Нью-Орлеане: "Большие клинические исследования в США сообщают о высокой пропорции *Helicobacter pylori*-негативных дуоденальных язв с высокой частотой рецидивов после эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции — неужели мы все были не правы?" [8].

Количество больных с *H. pylori*-негативными формами ЯБДПК в этих исследованиях составило 38%, причем у 20% наблюдались рецидивы заболевания.

Сохранение высокого уровня интрагастральной кислотности у больных ЯБДПК после эрадикации инфекции *H. pylori* — одна из основных причин рецидивирующего течения заболевания [3, 9]. Имеются данные, что уровень базальной желудочной секреции у больных ЯБДПК быстро снижается до нормы в течение 6 мес после эрадикации инфекции *H. pylori* [4, 5, 13]. По данным других авторов [7], базальная и стимулированная

пищевой желудочная секреция не изменялась после эрадикации инфекции *H. pylori*, несмотря на снижение на 41% уровня стимулированного пищевой гастриномой.

В связи с противоречивостью результатов, полученных различными авторами, мы решили сопоставить показатели интрагастральной кислотности, эрадикации инфекции *H. pylori* и частоты рецидивов заболевания у больных ЯБДПК в течение года после антигеликобактерной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 108 больных ЯБДПК средней тяжести клинического течения, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, в возрасте 20–56 лет (74 мужчины и 34 женщины).

Наличие *H. pylori* в фундальном и антральном отделах желудка верифицировали на основании результатов гистологического исследования и уреазного теста. Суточный мониторинг pH фундального отдела желудка до лечения (исходный уровень интрагастральной кислотности) и через год после антигеликобактерной терапии проводили с использованием аппарата "Digitrapper МК III" (Synectics Medical AB, Швеция) с последующей компьютерной обработкой полученных данных. Период "wash out" составлял не менее 6 дней.

По результатам контрольного обследования через год больные были разделены на 4 группы в

Сопоставление среднесуточных показателей рН фундального отдела желудка с частотой рецидивов заболевания в течение года после антигеликобактерной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, $\bar{x} \pm m_x$

Группа пациентов	рН фундального отдела желудка через год после антигеликобактерной терапии	Наличие инфекции <i>H. pylori</i> через год после антигеликобактерной терапии	Частота рецидивов заболевания в течение года, %
I	1,65±0,19*	+	55,5±11,7
II	1,12±0,15*	+	75,0±9,9
III	1,92±0,28	-	2,0±2,0
IV	1,15±0,23	-	17,3±8,1

Примечание: исходный рН фундального отдела желудка у больных ЯБДК до лечения – 1,07±0,22;
* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

зависимости от наличия инфекции *H. pylori* и среднесуточных показателей базального рН фундального отдела желудка:

– I группа ($n=19$) – *H. pylori* (+), рН фундального отдела желудка достоверно повышен по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$);

– II группа ($n=20$) – *H. pylori* (+), рН фундального отдела желудка достоверно не изменен по сравнению с исходным уровнем;

– III группа ($n=46$) – *H. pylori* (–), рН фундального отдела желудка достоверно повышен по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$);

– IV группа ($n=23$) – *H. pylori* (–), рН фундального отдела желудка достоверно не изменен по сравнению с исходным уровнем.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты суточного мониторинга интрагастрального рН сопоставляли с частотой рецидивов заболевания в течение года (см. таблицу).

Полученные результаты свидетельствуют, что эрадикация инфекции *H. pylori* у больных ЯБДПК приводит к достоверному снижению частоты рецидивов заболевания в течение года после антигеликобактерной терапии. Сохранение низких среднесуточных показателей базального рН фундального отдела желудка у ЯБДПК в течение года после антигеликобактерной терапии является достоверным фактором риска развития рецидива заболевания.

У 55 (50,9±4,8%) из 108 обследованных пациентов через год после антигеликобактерной терапии среднесуточные показатели базального рН фундального отдела желудка достоверно повысились по сравнению с исходным уровнем до лечения, что привело к достоверному уменьшению частоты рецидивов заболевания в течение года.

Оба фактора – и микробный, и кислотно-пептический – усиливают ulcerогенное действие друг друга и увеличивают частоту рецидивов

ЯБДПК, подтверждая постулат D.Y. Graham: “Нет кислоты и *Helicobacter pylori* – нет дуоденальной язвы”. Данное утверждение подтверждается результатами, полученными во II и III группах больных.

Во II группе больных ЯБДПК при сохранении инфекции *H. pylori* среднесуточные показатели базального рН фундального отдела желудка достоверно не изменились по сравнению с исходным уровнем. Частота рецидивов заболевания в течение года составила 75,0±9,9%.

В III группе после эрадикации инфекции *H. pylori* среднесуточные показатели базального рН фундального отдела желудка увеличились почти в 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем. Частота рецидивов заболевания составила только 2±2%.

В I группе увеличение среднесуточных показателей базального рН фундального отдела желудка в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем при сохранении инфекции *H. pylori* сопровождалось снижением частоты рецидивов ЯБДПК до 55,5±11,7%.

В IV группе отсутствие инфекции *H. pylori* при неизмененных по сравнению с исходным уровнем среднесуточных показателях базального рН фундального отдела желудка сопровождалось снижением частоты рецидивов заболевания до 17,3±8,1%.

Таким образом, сочетанное действие микробного и кислотно-пептического ulcerогенных факторов у больных ЯБДПК сопровождается самой высокой частотой рецидивирования заболевания (75%). В то же время у больных ЯБДПК после эрадикации инфекции *H. pylori* и при снижении кислотопродуцирующей функции желудка – наименьшей (2%).

С учетом сохранения рецидивов ЯБДПК после эрадикации инфекции *H. pylori* на фоне желудочной гиперсекреции целесообразно включать в комплекс противорецидивных мероприятий антисекреторные препараты.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 3. – С. 71–74.
2. *Ланина Т.Л.* Российские рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 3. – С. 84–89.
3. *Annibale B., D'Ambra G., Marignani M.* et al. Acid secretion was not reduced by *H. pylori* eradication in hypersecretory duodenal ulcer and antral G-cell hyperplasia patients // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114, N 4, p. 2. – P. 57.
4. *El-Omar E., Penman J., Dovrian C.A.* et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 1024–1028.
5. *El-Omar E., Penman J., Dovrian C.A.* et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by 70% in DU patients and 50% in healthy volunteers // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104, suppl. 4. – P. 75.
6. European *Helicobacter* Study Group Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // Gut. – 1997. – Vol. 41, N 1. – P. 8–13.
7. *Feldman V., Cryer B., Sammer D.* et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux // AJP: GI. – 1999. – Vol. 277, N 6. – P. 1159–1164.
8. *Graham D.Y.* Large US clinical trials report a high proportion of *Helicobacter pylori* negative duodenal ulcers at study entry as well as a high recurrence rate after cure of the infection: have we all been wrong? // Gastroenterology. – 1998 – Vol. 114, N 4 (2). – P. 17.
9. *Hirschowitz B.I., Mohen J., Shaw S.* High recurrence rate of duodenal ulcer despite *H. pylori* eradication in a clinical subset—rapidly recurring peptic ulcer // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106, N 4, suppl. 2. – P. 94.
10. *Howden C.W., Hunt R.H.* Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection // Amer. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, N 12. – P. 2330–2338.
11. *Maher W., Jyotheeswaram S., Potter G.* et al. An epidemiological study of peptic ulcer disease patients in Greater Rochester, New York // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – A 149.
12. *Marshall B.J.* *Helicobacter pylori* // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, N 8. – P. 116–128.
13. *Moss S.F., Calam J.* Acid secretion and sensitivity to gastrin in the patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori* // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 888–892.

INTRAGASTRIC ACIDITY AND DUODENAL PEPTIC ULCER RELAPSES FREQUENCY WITHIN ONE YEAR AFTER ANTIHELICOBACTER THERAPY

Alexeyenko S.A., Koltunov S.S., Nikonov Ye.L.

At 108 patients with Helicobacter pylori-positive peptic ulcer of duodenum (PUD) parameters of intragastric acidity, frequency of disease relapses and eradication of the H. pylori infection were compared in one year after antihelicobacter therapy. The persistence of the microbial, acid and peptic ulcerogenic factors at PUD was accompanied by the highest frequency (75%) of disease relapsing. At the same time relapsing rate was the least (2%) for PUD patients after eradication of an H. pylori infection in the case of decrease of the stomach acid-producing function. It was concluded, that it is reasonable to include antisecretory drugs in the complex of preventive measures after eradication of H. pylori infection is made in case of persistence of gastric hypersecretion.

Key words: peptic ulcer of duodenum, Helicobacter pylori, intragastric acidity, relapses.

* * *

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРФОРАЦИИ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

З.А. Лемешко, В.И. Селиванов, В.И. Никуличева

(Лаборатория хрономедицины и клинических проблем гастроэнтерологии Научного центра хирургии РАМН, Москва, кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Оренбургской государственной медицинской академии)

Проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости у 20 больных с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Из них у 14 имелась перфорация в свободную брюшную полость, у 6 – прикрытая. Результаты УЗИ сопоставлялись с результатами клинического, рентгенологического и эндоскопического исследований и данными хирургического вмешательства у 18 больных. УЗИ проводилось в среднем через 27 ч после клинических проявлений прободения. У 5 больных имелась язва желудка, у 15 – язва двенадцатиперстной кишки. Описан патогномичный ультразвуковой симптом, свидетельствующий о прободении язвы в виде перерыва наружного контура стенки органа в области язвенного дефекта, заполненного высокоэхогенным содержимым и расположенного в утолщенном гипоехогенном участке стенки. Наличие газа и жидкости в брюшной полости – необязательные ультразвуковые признаки перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Ультразвуковая дифференциальная диагностика перфорации в брюшную полость и прикрытого прободения сложна. Расположение высокоэхогенного участка в области перфоративного дефекта на уровне наружного контура полого органа отмечается чаще при прикрытой перфорации, но может быть выявлено и при перфорации язвы в брюшную полость. Локализация описанного высокоэхогенного участка частично за наружными контурами стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, как правило, свидетельствует о прободении в брюшную полость.

Ключевые слова: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, ультразвуковая диагностика, перфорация, прободение.

Язвенная болезнь широко распространена во всем мире. Одним из опаснейших ее осложнений является перфорация [2, 4, 7].

Инструментальная диагностика прободения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), несмотря на большое число публикаций, практически остается сложной. В частности, основной рентгенологический признак – свободный газ в брюшной полости – при перфорации выявляется, по данным разных авторов, от 40 до 80% случаев [1, 2, 7, 14, 17].

Диагностика перфорации с помощью фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) трудна [1, 6, 15, 19]. Приводятся, в частности, такие отличительные гастроскопические признаки перфоративных язв, как наличие перфоративного отверстия (главный признак), резкое усиление болей при инсуффляции воздуха [10]. В то же время некоторые авторы [9] полагают, что перфорация язвы желудка вообще не является показанием к проведению экстренной ФГДС. Важно отличать перфорацию в свободную брюшную полость от прикрытой перфорации, так как первая является аб-

солютным показанием к операции, а вторая – условно абсолютным [12].

Прикрытая перфорация характеризуется атипичной клинической картиной, затрудняющей диагностику данной патологии [2]. По наблюдениям некоторых авторов [7], рентгенологическое обследование при этом не обладает диагностической значимостью. ФГДС-признаки прикрытого прободения также выражены не всегда [10]. Большую роль в выявлении прикрытой перфорации отводится лапароскопии.

В работах, посвященных ультразвуковому исследованию (УЗИ) при перфорации язв, описываются преимущественно газ и свободная жидкость в брюшной полости [3, 5]. Газ в брюшной полости выявляется в 62–100% [3, 16, 20]. В литературе нет указаний на ультразвуковое выявление самого язвенного дефекта. Приводятся характеристики поражения стенки желудка и двенадцатиперстной кишки при прободной язве в виде неспецифического симптома “кокарды”; показанием к УЗИ считают обнаружение при ФГДС перфоративного отверстия [18]. Отличительных ультразвуковых признаков прикрытой перфора-

ции язвы в доступной нам литературе не встретилось.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение 2 лет обследованы 20 больных (18 мужчин и 2 женщины) с прободной язвой желудка и ДПК. Возраст больных – от 19 до 65 лет (средний – $42,0 \pm 14,3$ года).

Перфорация в свободную брюшную полость установлена у 14 больных, прикрытая перфорация – у 6. Трансабдоминальное УЗИ проведено в сроки от 1 ч до 10 сут (в среднем – $27,0 \pm 16,5$ ч) после перфорации, проявившейся в виде приступа резких или резчайших (“кинжальных”) болей, локализовавшихся преимущественно в эпигастрии (80%), реже – в правом подреберье или по всему животу.

Необходимо отметить, что у 16 ($80,0 \pm 9,2\%$) из 20 пациентов прободение было первым проявлением язвенной болезни. У одного больного перфорация язвы сочеталась с пенетрацией и кровотечением из ее дна. У 2 больных вследствие перитонита развилась динамическая кишечная непроходимость. Клинически перфорация с большей или меньшей уверенностью была заподозрена у 70% больных, у остальных предполагались острый холецистит, острый панкреатит, острая кишечная непроходимость.

При исследовании крови у большинства больных обнаруживались лейкоцитоз со сдвигом формулы влево до $(15,2 \pm 6,2) \cdot 10^9/\text{л}$ и увеличение СОЭ до $32,0 \pm 16,7$ мм/ч.

ФГДС проведена 5 пациентам с прикрытой перфорацией, рентгенологическое исследование – 14. Свободный газ в брюшной полости обнаружен у 9 ($64,3 \pm 13,3\%$) больных, в 5 случаях газ не выявлен. Лапароскопия не проводилась.

Язва локализовалась в желудке у 5 ($25,0 \pm 9,9\%$) больных, из них в области угла – у 1, в привратнике – у 4. В ДПК язва располагалась у 15 ($75,0 \pm 9,9\%$) больных, из них в луковице – у 12, в верхней горизонтальной части ДПК за луковицей – у 1, в нисходящей части – у 1.

Дефекты располагались чаще всего по передней и верхней стенкам ДПК и по малой кривизне желудка. Лишь в одном случае возникло прободение края огромной язвы (диаметром 40 мм), расположенной на задней и верхней стенках ДПК.

Из 6 больных с *прикрытой перфорацией* у 5 язвы локализовались в луковице ДПК и у 1 – в области малой кривизны угла желудка. ФГДС проведена у 5 из них. Перфоративное отверстие не обнаружено ни в одном случае, не наблюдалось и усиления боли во время процедуры. Ни у одного больного при ФГДС перфорация не была установлена даже предположительно (в 2 случаях даны ложные заключения о пенетрации, в 3 – никаких осложнений не заподозрено).

Рентгенологически обследованы 4 пациента. Свободный газ в брюшной полости выявлен у 2. С прикрытой перфорацией оперированы 4 больных, у 2 из них язвы зарубцевались при консервативном лечении, у остальных 2 проводился эндоскопический и ультразвуковой контроль.

Чрескожное ультразвуковое наблюдение проводили конвексным датчиком частотой 3,5 МГц и линейным датчиком частотой 7,5 МГц. Алгоритм инструментальной диагностики прободения язвы желудка и ДПК представлен на рис. 1.

Оперированы 18 больных. Из них у 15 ушито



Алгоритм инструментальной диагностики прободения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Критерии диагностики прикрытой перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (распределение больных приведено в абс. числах)

Ультразвуковые признаки перфорации	Перфорация	
	в свободную брюшную полость, n=14	прикрытая, n=6
Расположение высокоэхогенного участка в области перфоративного отверстия язвы:		
на уровне наружного контура стенки органа	5	4
частично за пределами наружного контура стенки органа	5	–
неопределенные данные	4	2
Жидкость в брюшной полости:		
отсутствует	3	2
имеется в небольшом количестве у дна или вблизи в подпеченочном пространстве	3	2
в умеренном или большом количестве	8	–
Газ в брюшной полости:		
обнаружен	10	2
не обнаружен	4	4

Примечание: знак "минус" – отсутствие признака.

перфоративное отверстие по Оппелю–Поликарпову, у 3 резецирован желудок. Диаметр перфоративных отверстий, по оценкам хирургов, составил 3–15 мм (в среднем – $9,0 \pm 4,2$ мм).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 15 больных с перфорацией язвы найдена при УЗИ *жидкость в брюшной полости*, не визуализирована – у 5. Незначительное количество жидкости было у 7 пациентов, умеренное – у 4, значительное – у 4.

Большое или умеренное количество жидкости локализовалось в отлогах местах. Анехогенной жидкость была у 2 больных, у остальных 13 пациентов в ней имелись неправильной формы эхогенные сгустки или взвесь. По этому признаку ультразвуковые и интраоперационные данные не соответствовали у 3 больных: во время операции жидкость не обнаружена у 1 пациента, при УЗИ – у 2 (объем жидкости в брюшной полости при операции составил 40 и 150 мл соответственно через 1 и 2 ч после УЗИ).

Из числа пациентов с прикрытой перфорацией язвы жидкость в брюшной полости не обнаружена у 2. Имелась жидкость в небольшом количестве у 4 больных, из них у 2 она локализовалась в подпеченочном пространстве справа, у 3-го – у дна язвы, у 4-го – в полости малого сальника (см. таблицу).

В случаях прикрытого прободения ни разу не было жидкости в брюшной полости в большом или умеренном количестве. С другой стороны, при прободении в свободную брюшную полость не наблюдалось изолированного скопления небольшого количества жидкости в подпеченочном пространстве или у дна язвы.

Точность УЗИ в определении жидкости в брюшной полости по перфорации в целом составила $75,0 \pm 9,9\%$, чувствительность – $75,0 \pm 9,9\%$.

Газ в брюшной полости выявлен при УЗИ у 12 больных, в том числе у 2 с прикрытой перфорацией язвы. Обнаруживался он в поддиафрагмальном пространстве в положении пациента лежа на левом боку сканированием через печень со стороны передней брюшной стенки или со стороны спины в виде эхогенной полосы с наличием за ней акустической тени. Местоположение эхогенной полосы менялось при изменении положения тела пациента.

При УЗИ у всех больных с прободением язвы желудка и ДПК выявлялся утолщенный, значительно пониженной эхогенности участок стенки органа с отсутствием нормальной слоистости. Всегда визуализировался перерыв наружного контура стенки органа в области язвенного дефекта, заполненного высокоэхогенным содержимым и расположенного в утолщенном гипоехогенном участке стенки.

Язвенный дефект при ходе луча, перпендикулярном стенке органа (так называемое "профильное" изображение), чаще выглядел как треугольник (конус) у 9 ($47,4 \pm 11,8\%$) больных, как усеченный, неправильной формы конус – у 6 ($31,6 \pm 11,0\%$), как шар (круг) – у 1 ($5,3 \pm 5,3\%$), неправильной формы – у 3 ($15,8 \pm 8,6\%$).

Таким образом, чаще язвенный дефект имел вид конуса или неправильного конусовидного образования (около 79% случаев).

Размеры язвенных дефектов составляли 6–17 мм (в среднем – $11,5 \pm 3,4$ мм), глубина язвенных дефектов – 5–12 мм (в среднем – $8,5 \pm 2,4$ мм).

Края язвы чаще были неровными у 12 пациен-

тов, ровными — у 6. Данный признак не удалось охарактеризовать в 2 случаях. Края язвы были закругленными у 10 пациентов, острыми — у 5, не удалось дифференцировать — у 5. Нависание краев язвы имелось у 7 больных ($36,8 \pm 11,4\%$ от числа визуализированных язв).

У 17 больных язвенный дефект был целиком заполнен содержимым, у 2 заполнение было частичным. Толщина инфильтрации составила 4–9 мм (в среднем — $6,0 \pm 2,2$ мм). Увеличенные регионарные лимфатические узлы визуализированы у одного больного. У большинства (14) больных, по ультразвуковым данным, определялась деформация органа той или иной степени выраженности.

Отличия ультразвуковых определений локализации дефекта от интраоперационных имелись у 4 больных: у 3 при УЗИ — “луковица”, при лапаротомии — “привратник”, у одного — визуализирован перфоративный участок язвы по верхней стенке, тогда как большая часть язвы располагалась по задней стенке ДПК.

Ложноположительным было одно ультразвуковое заключение: при УЗИ выявлено умеренное количество свободной неоднородной жидкости в брюшной полости, расположенный в полости луковицы ДПК пристеночный неподвижный неправильной формы высокоэхогенный участок (возможно, слизь или комочек пищи) был ошибочно принят за язвенный дефект. При экстренной лапаротомии диагностирован перитонит генитального происхождения. В луковице ДПК изменений не выявлено.

Ложноотрицательным было также одно ультразвуковое заключение: при УЗИ обнаружены инфильтрация антропилоробульбарного отдела, большое количество неоднородной жидкости брюшной полости, признаки тонкокишечной непроходимости. Язвенный дефект не обнаружен. Во время операции выявлены перфоративное отверстие диаметром 4 мм на передней стенке верхней горизонтальной части ДПК, разлитой гнойный перитонит, вздутие и отек петель тонкой кишки.

Правильной ультразвуковой диагностике препятствовали следующие факторы:

— выраженная деформация верхней горизонтальной части ДПК из-за проведенного 3 года назад ушивания прободной язвы;

— крайне тяжелое состояние больного (УЗИ проводилось в отделении реанимации), приведшее к затруднению полипозиционного исследования и невозможности задержки пациентом дыхания;

— выраженное вздутие петель кишок.

Точность УЗИ по установлению перфорации язвы составила $90,5 \pm 6,7\%$, чувствительность — $95 \pm 5\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При данном грозном осложнении язвенной болезни УЗИ проводится по экстренным показаниям. Оно значительно затруднено наличием содержимого в желудке, нежелательностью диагностического наполнения полости органа жидкостью при перфорации в свободную брюшную полость, а также тяжестью состояния больного — невозможностью осуществить полноценное полипозиционное исследование с задержкой дыхания.

Этими обстоятельствами, а также выраженной деформацией пилоробульбарной области можно объяснить некоторую неточность в определении локализации язвы в 4 случаях: были диагностированы перфоративные язвы луковицы ДПК, на операции — язвы привратника. Однако точность интраоперационного визуального установления места перфорации при расположении его в привратнике и прилежащей к нему части луковицы ДПК не следует считать абсолютной вследствие деформации пилоробульбарного отдела и отсутствия гистологического материала при ушивании прободного отверстия.

Известно, что визуализация небольших неосложненных язв желудка без его наполнения затруднена [11]. Язвенные дефекты ДПК даже после приема жидкости определяются в 20% случаев [13].

Высокая чувствительность ультразвукового метода выявления перфорирующих язвенных дефектов в наших наблюдениях связана, во-первых, с большой их глубиной, во-вторых, со значительно выраженной гипоехогенностью инфильтрированной стенки желудка, в-третьих, с частой заполненностью язвенного дефекта высокоэхогенным содержимым, что ведет к контрастному выделению дефекта на фоне околожелудочной инфильтрации.

Ретроспективно нами проанализировано *расположение высокоэхогенного участка в области перфоративного отверстия язвы относительно наружного контура стенки желудка или ДПК*. Во всех 5 случаях обнаружения высокоэхогенного участка частично за пределами наружного контура стенки была перфорация в свободную брюшную полость. Из 9 случаев локализации данного участка на уровне наружного контура стенки в 4 была прикрытая перфорация, в 5 — прободение в свободную брюшную полость. У 4 пациентов отличие видов расположения высокоэхогенного участка было сомнительным. У одного пациента язвенный дефект не был визуализирован.

Ультразвуковая дифференциальная диагностика перфорации в свободную брюшную полость и прикрытого прободения сложна. Ретроспективно нами выделены следующие признаки прикрытой перфорации:

— отсутствие жидкости и газа в брюшной полости или их небольшое количество (жидкость чаще локализовалась у дна язвы или вблизи нее в

подпеченочном пространстве);

– расположение на уровне наружного контура стенки желудка или ДПК высокоэхогенного участка в области перфоративного отверстия язвы.

При совокупной оценке этих симптомов точность ультразвуковой диагностики прикрытой перфорации составила около 80,0%, специфичность – около 85,7%, чувствительность – около 66,7%. Безусловным является учет жалоб больного: резкие боли с последующим стойким их стиханием.

Расположение высокоэхогенного участка частично за пределами наружного контура органа патоморфологически, видимо, соответствует наличию в момент УЗИ содержимого язвенного дефекта в перфоративном отверстии и в прилежащем к нему пространстве брюшной полости. Газ и жидкость в брюшной полости – непостоянные ультразвуковые признаки перфорации в нее язвы желудка и ДПК.

Учет клинико-лабораторных данных – обязательное условие установления прободения: без острейших болей нет перфорации.

Чрескожное УЗИ органов брюшной полости в большинстве случаев может быть первичным и достаточным методом инструментальной диагностики перфорации язвы желудка и ДПК. Возможно применение ультразвукового метода в качестве

вы уточняющего при отрицательных рентгенологических данных.

Если рентгенологические и ультразвуковые данные не свидетельствуют о перфорации, рекомендуется применить эндоскопические методики исследования.

По нашему опыту, при обнаружении признаков прикрытой перфорации язвы целесообразно не проводить экстренную операцию, а оставить больного под наблюдением в случаях, когда он поступил в стационар через несколько дней после острого приступа болей в относительно удовлетворительном состоянии.

ВЫВОДЫ

1. Чрескожное УЗИ является достаточно надежным методом диагностики перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Патогномичный симптом перфорации язвы – перерыв наружного контура стенки органа в области язвенного дефекта, заполненного высокоэхогенным содержимым и расположенного в утолщенном гипоэхогенном участке стенки.

3. Газ и жидкость в брюшной полости – непостоянные ультразвуковые признаки перфорации язвы желудка и ДПК в брюшную полость.

Список литературы

1. Бугримов В.Г., Добродеев С.А., Валюх В.А. Использование фиброгастроуденоскопии в диагностике перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Воен.-мед. журн. – 1986. – № 4. – С. 59.
2. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.И. Хазанова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С. 63–116.
3. Кириллов С. Ультразвуковая диагностика перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Врач. – 1997. – № 3. – С. 35.
4. Куртяну Б.Н., Шептулин А.А. Язвы желудка (Вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения) / Под ред. А.Л. Гребенева. – Кишинев: Штиинца, 1990.
5. Лемешко З.А., Пиманов С.И. Ультразвуковое исследование желудка // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: В 5 т. / Под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1997. – Т. 4, гл. 1. – С. 9–39.
6. Линденратен Л.Д., Зубарев А.В., Кутаев В.В., Шехтер А.И. Основные клинические синдромы и тактика лучевого обследования / Под ред. Л.Д. Линденратена. – М.: Видар, 1997. – 192 с.
7. Неймарк И.И. и др. Особенности клинического течения, диагностика и результаты лечения прикрытых перфораций гастродуоденальных язв // Хирургия. – 1987. – № 5. – С. 31–35.
8. Панцырев Ю.М., Сидоренко В.И. Желудок и двенадцатиперстная кишка // Клиническая хирургия: Справочное руководство / Под ред. Ю.М. Панцырева. – М.: Медицина, 1988. – С. 209–238.
9. Руководство по клинической эндоскопии / Под ред. В.С. Савельева, В.М. Буянова, Г.И. Лукомского. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.
10. Сахаутдинов В.Г. и др. Эндоскопия в диагностике перфоративных гастродуоденальных язв // Врач. дело. – 1989. – № 8. – С. 73–75.
11. Селиванов В.И. Значение ультразвукового исследования в комплексной диагностике язвенной болезни желудка: Дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1997. – 161 с.
12. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.
13. Шиленок А.В. Ультразвуковая диагностика изменений гастродуоденальной зоны при дуоденитах и язвенной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. – 24 с.
14. Aufschneider M. Sonographie beim chirurgischen Akutfall // Intensivbehandlung. – 1984. – № 10. – S. 149–155.

15. *Blum A.L.* et al. Aktuelle gastroenterologische Diagnostik. – B.; Heidelberg; N. Y.: Springer, 1985.
16. *Fuentes R.* et al. New ultrasonic finding in perforated ulcer [letter] // *Lancet.* – 1991. – Vol. 23, № 337 (8743). – P. 733.
17. *Holtermüller K.H., Malagelada J.R., Herzog P.* Pathogenese und Therapie der Ulkuserkrankung. – Amsterdam; Oxford; Princeton: Excerpta Medica, 1981.
18. *Meiser G., Meissner K.* Sonographische Diagnostik beim komplizierten peptischen Ulkus // *Ultraschall.* – 1986. – Bd 7. – S. 268–274.
19. *Meiser G., Meissner K.* Ultraschalldiagnostik bei entzündlichen, penetrierenden und perforativen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes // *Acta Med. Austriaca.* – 1986. – Bd 18. – S. 165–166.
20. *Seitz K., Reising K.D.* Sonographischer Nachweis freier Luft in der Bauchhöhle // *Ultraschall.* – 1982. – Bd 3. – S. 4–6.

ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF ULCER PERFORATION OF THE STOMACH AND THE DUODENUM

Lemeshko Z.A., Selivanov V.I., Nikulicheva V.I.

Transabdominal ultrasound investigation (TUS) of abdominal cavity was carried out in 20 patients with perforated ulcer of the stomach and duodenum. In 14 of them there was a perforation to abdominal cavity, in 6 – covered perforation. The results of TUS were compared to results of clinical, roentgenologic and endoscopic investigations and data of surgical intervention in 18 patients. TUS was performed on the average in 27 h after onset of clinical manifestations of perforation. Five patients had ulcer of the stomach, 15 – ulcer of duodenum. The pathognomonic ultrasonic sign of ulcer perforation, that is a break of the wall external outline of the organ in the area of ulcerative defect, filled by hyperechoic contents and located in a thickened hypoechoic region of a wall, is described. Presence of gas and fluid in abdominal cavity are facultative ultrasonic tags of perforation of gastric and duodenal ulcer. Ultrasound differential diagnostics of perforation to abdominal cavity and covered perforation is complex. The locating of hyperechoic area in the area of perforative defect at the level of external outline of a hollow organ is noted more often at the covered perforation, but can be detected at ulcer perforation to abdominal cavity as well. The localization of hyperechoic region, described above, partly behind external outlines of the stomach or duodenal wall, as a rule, testifies perforation to abdominal cavity.

Key words: ulcer of stomach and duodenum, ultrasound diagnostics, perforation.

* * *

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ЛЕЧЕНИИ α -ИНТЕРФЕРОНОМ

С.Н. Маммаев

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

Изучено содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и ростовых факторов GM-CSF, TGF-1 β в сыворотке крови, а также экспрессия антигенов CD14 и CD95 на моноцитах периферической крови у 25 больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГ С) до и после 12-недельного курса терапии α -интерфероном (IFN- α). У нелеченых больных ХГ С выявлено достоверное повышение концентрации TNF- α , GM-CSF и TGF-1 β , а также коэкспрессия антигенов CD14⁺ CD95⁺ на 61% моноцитов крови. Через 3 мес после начала лечения IFN- α достоверно снижались концентрация TNF- α , GM-CSF и экспрессия CD95⁺ на моноцитах, а также недостоверно уменьшался уровень TGF-1 β в сыворотке крови. Эти обстоятельства ассоциировались с положительной динамикой клинико-лабораторных и вирусологических показателей у исследованных больных. Динамика сывороточных показателей провоспалительных цитокинов и факторов роста, а также экспрессии CD95 на моноцитах крови больных ХГ С на фоне эффективного лечения IFN- α свидетельствует о важной роли механизмов активации цитокиновой сети и программированной гибели клеток в патогенезе хронической HCV-инфекции. Модуляция функций иммунокомпетентных клеток и изменение цитокинового профиля сыворотки крови может явиться одним из механизмов противовирусного действия IFN- α у больных хронической HCV-инфекцией.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цитокины, апоптоз, интерферонотерапия.

Вирус гепатита С (HCV) — один из ведущих факторов патологии печени у человека. В индустриально развитых странах он является причиной развития у 20% больных острых гепатитов, у 70% — хронических гепатитов (ХГ), у 40% — циррозов печени в терминальной стадии, у 60% — гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Характер иммунного ответа на вирусную инфекцию зависит от доминирующего участия клонов Т-лимфоцитов-хелперов (Th) субклассов 1 и 2, которые различаются по спектру продуцируемых ими цитокинов. Активация Th1, продуцирующих интерферон (IFN- γ), интерлейкин (IL-2), туморнекротизирующий фактор (TNF) α и β , ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в защите от внутриклеточных микроорганизмов, включая вирусы.

Th2 секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета. Нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками имеет важное значение в иммунопатогенезе хронизации и прогрессирования HCV-инфекции.

В настоящее время единственным способом этиотропного лечения ХГ С с доказанной эффективностью является применение α -интерферона (IFN- α). Противовирусный эффект IFN- α осуществляется опосредованно через синтезированные под его влиянием ферменты и ингибирующие пептиды, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, ведущий к элиминации вирусной РНК (HCV-RNA).

IFN- α обладает широким спектром иммунологической активности: стимулирует фагоцитоз, повышает активность естественных киллеров (*natural killer* — НК-клеток) и других эффекторных клеток иммунной системы, индуцирует выработку цитокинов, усиливает экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости I класса и т. д.

Влияние на продукцию межклеточных медиаторов рассматривается как один из возможных путей позитивного терапевтического эффекта IFN- α при HCV-инфекции. Так, перед началом курса интерферонотерапии уровень IL-10 в сыворотке крови (но не HCV-RNA) был значительно выше у лиц, не ответивших на лечение, чем у больных с устойчивым положительным ответом [11].

К сожалению, приходится констатировать, что стабильные положительные результаты лечения удается достичь не более чем у 20–25% больных ХГ С [10, 12]. В связи с этим продолжается изучение механизмов противовирусного действия IFN- α при HCV-инфекции, что позволит найти новые пути повышения эффективности препарата.

Цель исследования — изучение динамики содержания в сыворотке крови IL-1 β , IL-6, TNF- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и трансформирующего фактора роста (TGF-1 β), а также экспрессии поверхностных антигенов CD14, CD95 на моноцитах у больных ХГ С на фоне лечения IFN- α .

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 25 больных (15 мужчин, 10 женщин) ХГ С в возрасте от 17 до 48 лет (средний возраст — 32,5 \pm 4,8 года). Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев из числа студентов и ординаторов (средний возраст — 25,5 \pm 2,3 года) ММА им. И.М. Сеченова.

Диагноз ХГ С устанавливали на основании клинического обследования и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований (ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия, морфологическое исследование биоптатов печени). Маркеры HCV в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. У всех больных методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) исследовали в крови HCV-RNA.

Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 21 (84%) больных с определением индекса гистологической активности по R.G. Knodell и степени фиброза по V.J. Desmet. Иммуноферментным (ELISA) методом с использованием тест-систем фирмы “R&D systems” (США) определяли в сыворотке крови концентрацию цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF и TGF-1 β .

Исследование антигенов CD14 и CD95 на моноцитах проводили на проточном цитофлюориметре (Partes, США) с помощью моноклональных антител CD14-FITS и CD95-R-PRE (Caltag, США).

После установления клинического диагноза всем больным ХГ С была назначена терапия IFN- α -2b (интроном А) в дозе 3 МЕ 3 раза в неделю. Изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови и экспрессии CD14 и CD95 на моноцитах проводили до начала и после 12-недельного курса интерферонотерапии.

Полученные результаты обработаны статистически по стандартной программе с вычислением достоверности различия по критерию *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая картина у большей части больных ХГ была скудная. В основном больные предъявляли жалобы на вялость, слабость, быструю утомляемость, снижение трудоспособности. При осмотре выявлялась нерезко выраженная гепатомегалия, как правило, без сочетанного увеличения селезенки. Активность сывороточных трансаминаз была незначительно повышенной (1,5–3 нормы) у 18 (72%) больных, умеренно повышенной (3,5–5 норм) — у 7 (28%).

У всех больных ХГ С в крови обнаружены анти-HCV и HCV-RNA, что в совокупности с результатами биохимического исследования крови явилось показанием для назначения IFN- α .

При гистологическом исследовании биоптатов печени выявлена картина гепатита с минимальной и слабовыраженной активностью воспалительного процесса (3–8 баллов по R.G. Knodell) у 67% больных, с умеренной активностью (9–12 баллов) — у 33%.

По степени фиброза печени больные ХГ разделились следующим образом: слабый и умеренный фиброз (1–2 балла) обнаружен у 81% больных, тяжелый фиброз (3 балла) — у 19%.

Концентрация IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF и TGF-1 β была повышенной соответственно у 13 (52%), 15 (60%), 18 (72%), 20 (80%) и у 19 (76%) больных ХГ С. Содержание IL-1 β и IL-6 достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от аналогичных показателей у лиц контрольной группы. Средние значения уровней TNF- α , GM-CSF и TGF-1 β достоверно превышали соответствующие показатели в контроле (см. таблицу).

Уровень TNF- α прямо коррелировал с активностью АлАТ ($r = 0,14$), а концентрация TGF-1 β — с индексом гистологической активности ($r = 0,16$), то есть максимальные уровни данного цитокина были у больных с наивысшим индексом гистологической активности.

При изучении экспрессии антигенов CD14 и CD95 обнаружена коэкспрессия CD14⁺ CD95⁺ на 61% моноцитов у 19 (76%) больных ХГ С.

В процессе лечения 5 больных были исключены из исследования вследствие нарушения ими режима (2), рецидива заболевания на фоне лечения (1), обострения скрыто протекающего аутоиммунного тиреоидита (1), выраженного депрессивного синдрома (1). У остальных больных наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика, что проявлялось нормализацией активности ферментов цитолиза и элиминацией HCV-RНК.

После 12-недельного курса лечения у всех больных отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации TNF- α , GM-CSF и у 70% больных значительное уменьшение уровня TGF-1 β по сравнению с исходными данными. Уровень IL-6 у 60% больных имел тенденцию к повышению и достоверно ($p < 0,05$) отличался от контрольного показателя (см. таблицу).

Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С до и после 12-недельного курса терапии α -интерфероном, пг/мл ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$)

Группа	IL-1 β	IL-6	TNF- α	GM-CSF	TGF-1 β
Больные ХГ С, n=25	4,76 \pm 1,2	17,2 \pm 5,3	62,4 \pm 3,6**	18,7 \pm 3,3**	3096 \pm 412*
Больные ХГ С после лечения, n=20	4,42 \pm 0,9	25,8 \pm 3,7*	36,1 \pm 3,4***	8,9 \pm 1,3***	2284 \pm 240
Контроль, n=25	3,52 \pm 0,4	5,5 \pm 2,6	19,2 \pm 2,8	3,1 \pm 1,4	767 \pm 153

*p < 0,05; **p < 0,01 – различия по сравнению с контролем; ***p < 0,05 – различия между группами больных.

Через 3 мес терапии IFN- α экспрессия поверхностного антигена CD95⁺ у 75% больных достоверно (p<0,05) снизилась по сравнению с исходными данными и выявлялась на 26% моноцитов крови (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными клиническими проявлениями у больных ХГ С были астеноневротический синдром и умеренная гепатомегалия, как правило, без сопутствующего увеличения селезенки. Учитывая, что у данного контингента больных выявлена повышенная концентрация провоспалительных цитокинов и ростовых факторов по сравнению с контролем, можно предположить, что цитокины играют определенную роль в развитии таких проявлений заболевания, как слабость, утомляемость, похудание, субфебрильная лихорадка и др. Подобные предположения высказываются и другими авторами [8].

На поверхности моноцитов/макрофагов идентифицировано большое количество антигенов. Из них наиболее характерным считается CD14, который функционирует как рецептор для липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий и кодируется на 5-й хромосоме непосредственно вблизи генов, кодирующих факто-

ры роста кроветворных клеток GM-CSF, IL-3, IL-4 и IL-9 [2].

Мембранная молекула Fas (CD95) является специализированным рецептором сигналов к индукции апоптоза и принадлежит к семейству рецепторов для TNF- α и фактора роста нервов. Естественным лигандом для Fas-рецептора служат лиганд FasL (гомолог TNF- α), который экспрессируется на части клеток под влиянием активации. Связывание CD95 с Fas-лигандом индуцирует апоптоз клеток, экспрессирующих CD95.

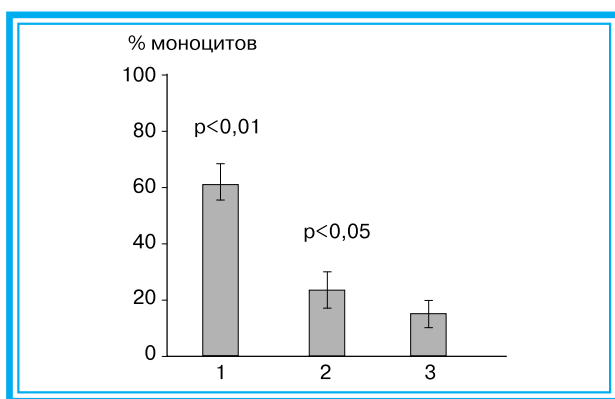
Изучение коэкспрессии CD14⁺ и CD95⁺ позволило выявить активацию циркулирующих моноцитов крови у больных ХГ С. Необходимо отметить, что цитокины, исследованные в данной работе, относятся преимущественно к монокинам, то есть к продуктам моноцитов и макрофагов.

Известно, что факторами, способствующими персистенции HCV, являются генетическая неоднородность, высокая мутационная изменчивость вирусного генома (одновременное существование квазиштаммов), презентация антигенов, распознавание которых Т-лимфоцитами затруднено, иммунологическая толерантность к HCV, “миимикрия” иммунных медиаторов и др. [1].

Повышенная экспрессия CD95⁺ на моноцитах крови больных ХГ С коррелирует с высокой концентрацией TNF- α в сыворотке и, возможно, указывает на использование HCV механизма апоптоза моноцитов для своего выживания в организме хозяина. Моноциты и макрофаги выполняют функции профессиональных антигенпрезентирующих клеток и представляют антиген Т-лимфоцитам.

Можно предположить, что опосредованный HCV апоптоз моноцитов приводит к нарушению процессинга и презентации вирусных антигенов, что, в свою очередь, является важным механизмом персистенции HCV-инфекции и требует дальнейших исследований. С другой стороны, полученные результаты могут объяснить низкую противовирусную активность TNF- α : использование данного цитокина HCV для реализации механизмов апоптоза моноцитов.

Снижение экспрессии поверхностного антигена CD95 на фоне лечения IFN- α может свидетельствовать о наличии дополнительного механизма противовирусного действия данного препарата: снижение интенсивности апоптоза моноцитов, повышение антигенпрезентирующей функции кле-



Коэкспрессия CD14⁺ и CD95⁺ на моноцитах крови больных хроническим вирусным гепатитом С до лечения (1), после лечения (2) и лиц контрольной группы (3); p<0,01 – различия с контролем, p<0,05 – различия между группами

ток, что способствует элиминации вируса.

Низкий уровень IL-1 β у больных ХГ С, вероятно, обусловлен чрезвычайной лабильностью и быстрым распадом данного цитокина в сыворотке крови.

Основной “вклад” IL-6 в развитие воспалительных реакций — участие в синтезе острофазовых белков гепатоцитами. По-видимому, у исследованных больных ХГ С с низкой активностью воспалительного процесса, определяемого по активности АЛАТ и данным гистологического исследования печени, выработка IL-6 клетками иммунной системы невелика.

TNF- α является ключевым медиатором воспалительных процессов и клеточных иммунных реакций. Установленный нами достоверно повышенный уровень TNF- α у больных ХГ С свидетельствует о важной роли данного цитокина в реализации механизмов противовирусной защиты, что согласуется с данными литературы [14]. Однако следует учитывать, что противовирусная активность TNF- α в условиях персистенции HCV, по-видимому, недостаточна, что может быть обусловлено, например, повышенной секрецией растворимых рецепторов, связывающих TNF- α [17].

GM-CSF привлекает внимание исследователей не только как ростовой фактор, но и как плейотропный компонент цитокиновой сети, способный индуцировать продукцию макрофагами других цитокинов — TNF- α , M-CSF, G-CSF, IL-1.

Повышенная концентрация GM-CSF у исследованных нами больных ХГ С может свидетельствовать о его способности повышать фагоцитарную, микробоцидную и тумороцидную активность макрофагов, что приближает данный цитокин по спектру эффектов к провоспалительным [4]. GM-CSF совместно с TNF- α вызывает синдром повышенной проницаемости сосудов [16] и, вероятно, имеет значение в формировании гепатомегалии.

Достоверно более высокие по сравнению с контролем показатели концентрации TGF-1 β — одного из важнейших противовоспалительных цитокинов — у больных ХГ С может отражать слабую противовирусную активность основных медиаторов воспаления. В качестве гипотетического механизма можно предложить как непосредственное подавление TGF-1 β экспрессии генов провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α), так и индукцию синтеза растворимых рецепторов к ним [5].

TGF-1 β блокирует индуцированное IFN- γ усиление синтеза TNF- α , который необходим для стимуляции продукции нитроксидных радикалов, осуществляющих внутриклеточное уничтожение микроорганизмов [13].

Помимо противовоспалительной активности TGF-1 β является мощным профиброгенным фактором. Установленная нами корреляционная связь уровня TGF-1 β с индексом гистологической активности ХГ С ($r=0,16$, прямая слабая корреляционная связь) указывает на широту регуляторного действия данного цитокина. TGF-1 β может блоки-

ровать воспалительную реакцию, одновременно растормаживая синтез коллагена и обеспечивая ремоделирование внеклеточного матрикса [6, 9].

Изменение баланса содержания цитокинов на фоне лечения IFN- α может отражать некоторые механизмы ингибирующего воздействия данного препарата на HCV-инфекцию. Снижение концентрации TNF- α , GM-CSF и TGF-1 β на фоне лечения IFN- α свидетельствует о важной роли активации цитокиновой системы в патогенезе хронической HCV-инфекции.

Один из механизмов контроля процессов фиброгенеза в печени определяется продукцией макрофагами антифиброгенных цитокинов, к числу которых относится и IFN- α [7]. Результаты нашей работы показали, что эффективное лечение IFN- α сопровождается снижением уровня TGF-1 β в сыворотке крови, что, возможно, указывает на подавление печеночного фиброгенеза.

Повышение концентрации IL-6 на фоне лечения IFN- α , по результатам наших исследований, остается не вполне понятным. Вероятно, этот факт свидетельствует о двойственной роли IL-6 в развитии воспаления. Являясь по своей природе провоспалительным цитокином, IL-6 может оказывать противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов, что отражает реципрокные взаимоотношения между различными цитокинами. Другим возможным объяснением может служить способность IFN- α индуцировать синтез мРНК IL-6 в мононуклеарных клетках крови [15].

ВЫВОДЫ

1. У нелеченых больных хроническим гепатитом С выявлены достоверное по сравнению с контролем увеличение концентрации туморнекротизирующего фактора α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и трансформирующего фактора роста 1 β в сыворотке крови и повышенная экспрессия поверхностного антигена CD95⁺ на моноцитах крови.

2. После 12-недельного курса лечения α -интерфероном уровни туморнекротизирующего фактора α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и экспрессия CD95 на моноцитах достоверно снизились, а концентрация трансформирующего фактора роста 1 β — недостоверно (по сравнению с исходными), что ассоциировалось с положительной динамикой биохимических и вирусологических показателей у исследованных больных хроническим гепатитом С.

3. Динамика сывороточных показателей провоспалительных цитокинов, факторов роста и экспрессии CD95 на моноцитах крови больных хроническим гепатитом С на фоне эффективного лечения α -интерфероном свидетельствует о важной роли активации цитокиновой сети и механизмов запрограммированной гибели клеток в патогенезе хронической HCV-инфекции.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. Механизмы иммунного "ускользания" при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 7–13.
2. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 5. — С. 7–13.
3. Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on hepatitis C // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30. — P. 956–961.
4. De Villers W., Fraser I., Hughes D.A. et al. Macrophage-colony-stimulating factor selectively enhances macrophage scavenger receptor expression and function // J. Exp. Med. — 1994. — Vol. 180. — P. 705–709.
5. Dinarello C. Inflammatory Cytokine Antagonist. — Philadelphia, 1994. — P. 1–20.
6. Friedman S. The cellular basis hepatic fibrosis mechanisms and treatment strategies // New Eng. J. — 1993. — Vol. 328. — P. 1828–1835.
7. Jimenez S., Freundlich B., Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons // J. Clin. Invest. — 1984. — Vol. 74. — P. 1112–1116.
8. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. et al. Cytokines and the liver // J. Hepatology. — 1997. — Vol. 27. — P. 1120–1132.
9. Knittel T., Janneck T., Muller L. Transforming growth factor-1beta-regulated gene expression of Ito cells // Hepatology. — 1996. — Vol. 24, N 2. — P. 352–360.
10. Knolle P., Kremp S., Hohler T. et al. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up // J. Viral Hepat. — 1998. — Vol. 5. — P. 399–406.
11. Kurushita N., Nhayashi N., Katayama K. High levels of serum interleukin-10 are associated with a poor response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 2. — P. 169–174.
12. McHutchison J., Gordon S., Schiff E. et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1485–1492.
13. Nathan C. Workshop on Molecular Mechanisms of Macrophage Activation. — Madrid, 1993. — P. 53–52.
14. Nelson D.R., Lau J.Y. Host immune response in hepatitis C virus infection // J. Viral Hepat. — 1996. — Vol. 2. — P. 37–48.
15. Nobuyuki I., Sumio K., Shinji T. et al. Induction of Interleukin-6 by Interferon alfa and its abrogation by a serin protease inhibitor in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. — 1996. — Vol. 23, N 4. — P. 669–675.
16. Schawager I., Jungi T.W. Effect of human recombinant cytokines on the production of macrophage procoagulant activity // Blood. — 1994. — Vol. 83, N 1. — P. 152–160.
17. Zylberberg H., Rimaniol A.C., Pol S. et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30. — P. 185–191.

DYNAMICS OF THE CYTOKINE STATUS PARAMETERS OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS AT α -INTERFERON TREATMENT

Mammayev S.N.

The contents of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and growth factors GM-CSF, TGF-1 β in blood serum, as well as the expression of CD14 and CD95 antigens on peripheral blood monocytes in 25 patients with chronic viral hepatitis C (CVH C) before and after the 12-week course of interferon therapy (IFN- α) was investigated. In untreated CVH C patients significant elevation of TNF- α , GM-CSF and TGF-1 β concentration, and coexpression of CD14⁺ CD95⁺ antigens on 61% of blood monocytes was detected. In 3 months after IFN-treatment onset TNF- α , GM-CSF concentration and CD95⁺ expression on monocytes was significantly reduced, while the TGF-1 β level in blood serum was decreased insignificantly. These changes were associated with positive changes of clinical, laboratory and virologic parameters of studied patients. Dynamics of serum parameters of proinflammatory cytokines and growth factors, and CD95 expression on blood monocytes of CVH C patients during effective IFN- α treatment indicate the important role of the cytokine network activation mechanisms and programmed cell death in pathogenesis of chronic HCV-infection. The modulation of immunocompetent cells functions and change of the serum cytokine profile actcan be one of mechanisms of IFN- α antiviral effect in patients with chronic HCV-infection.

Key words: chronic viral hepatitis C, cytokines, apoptosis, interferon-therapy.

* * *

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА МЕТОДА СЕРОТИПИРОВАНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

С.Л. Мукомолов, И.А. Созина, А.А. Колобов, М. Лаппалайнен, Е.А. Кампе-Немм,
В.А. Плотникова, В.М. Шпень

(НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург,
кафедра вирусологии Университета г. Хельсинки)

Разработан метод определения генотипа вируса гепатита С с помощью иммуноферментного анализа. Метод основан на детекции типоспецифических антител с использованием синтетических пептидов, соответствующих антигенным детерминантам неструктурного белка NS4. Чувствительность разработанного варианта серотипирования составила 96,1%, специфичность – 87,8%. Применение серотипирования позволило установить доминирование циркулирующих генотипов HCV-1 и HCV-3 на некоторых территориях России, Белоруссии, Казахстана и Грузии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, иммуноферментный анализ, серотипирование генотипов HCV.

В последние годы вирусный гепатит С (ВГС) привлекает пристальное внимание специалистов в различных странах мира. Это связано с широким распространением инфекции и ее высокими хронизирующими и онкогенными потенциалами.

Возбудитель ВГС – содержащий РНК HCV – отличается чрезвычайно выраженной гетерогенностью популяции. Известно не менее 6 генотипов HCV, которые объединяют более 12 субтипов [16].

Специальные исследования показали, что на одной и той же территории может циркулировать несколько вариантов возбудителя с преобладанием определенных генотипов [4]. На территории России выявлено несколько генотипов вируса [1]. Показано, что у пациентов, инфицированных HCV первого генотипа, чаще развивается активный хронический гепатит с переходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак [15].

Немаловажно, что пациенты с хроническим ВГС, ассоциированным с различными генотипами вируса, по-разному отвечают на интерферонотерапию. Отмечено, что эффективность лечения интерфероном пациентов с субгенотипами 1*v* и 4*c* минимальна [6, 14]. Определение генотипов HCV позволяет четко документировать передачу возбудителя при эпидемиологических исследованиях [2]. Указанное диктует необходимость определения генотипов HCV у пациентов для планирования и проведения адекватных профилактических и терапевтических мероприятий.

Разработано несколько методов, позволяющих определять генотип HCV [4, 11, 12, 17]. Все они основаны на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) как основного элемента исследования.

В то же время в последние годы появились публикации о возможности определения генотипа

HCV, которым инфицирован пациент, по детекции в сыворотке крови типоспецифических антител к фрагментам ядерного белка и неструктурных белков NS4 и NS5 в иммуноферментном анализе (ИФА) или иммуноблоттинге [5, 9, 18], то есть методом серотипирования.

Широкое распространение ИФА в рутинной лабораторной практике и наличие опытного персонала может способствовать повсеместному внедрению простого метода определения генотипов HCV.

Целью исследования явились разработка и оценка возможностей метода серотипирования для изучения ГС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для серотипирования был адаптирован оригинальный метод, описанный группой исследователей из Великобритании [3]. Нами отобраны 12 пептидов, соответствующих последовательностям 1691–1708 и 1710–1728 NS4 белка 6 основных генотипов HCV.

Пептиды на полилизиновом спейсере получали методом твердофазного синтеза, используя автоматический синтезатор пептидов „Applied Biosystems 430A“ (ABI Ltd, США), и очищали с помощью полупрепаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппаратуре фирмы “Gilson” (Франция). Чистота использованных в работе пептидов составила не менее 90%.

Синтезированные пептиды использовали в качестве основного элемента (антигена) для определения типоспецифических анти-NS4 в непрямом варианте ИФА.

Специфичность определения генотипов HCV разработанным вариантом серотипирования изу-

чена при сопоставлении результатов “слепого” тестирования панели сывороток из 154 анти-NS4-положительных образцов с известными генотипами вируса (за исключением 1-го образца), определенными с помощью RFLP по методике, описанной Р. Pohjanpelto et al. [13] на кафедре вирусологии Хельсинкского университета.

Для изучения особенностей распространения вариантов HCV на некоторых территориях России (Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Уфа, Белгород) и сопредельных стран (Белоруссия, Казахстан, Грузия) методом серотипирования были протестированы анти-HCV-положительные (анти-NS4-положительные) сыворотки, полученные от 474 человек, включая 157 доноров крови, 237 больных ВГС и 80 лиц из групп риска – внутривенные наркоманы, онкогематологические больные, пациенты центров хронического гемодиализа, туберкулезных стационаров и др.*

Первоначально анти-HCV-положительные образцы выявляли при тестировании сывороток крови декретированных групп в ИФА с тест-системами второй генерации, в основном отечественного производства (НПО “Диагностические системы”, Нижний Новгород; НПФ “Аквапаст”, Санкт-Петербург) и отбирали для последующего изучения методом случайной выборки.

Наличие в этих образцах анти-NS4 подтверждали в ИФА со смесью пептидов для серотипирования и при необходимости методом иммуноблоттинга (LiaTek HCV, Organon Teknika; Wellcozyme HCV Western Blot, Murex).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты специально проведенного эксперимента по “слепому” тестированию панели сывороток из 154 образцов, содержащих анти-NS4, а в 153 из них и с известными генотипами HCV представлены в табл. 1.

Всего серотипировано 148 образцов (96,1%). Частота распределения образцов по серо- и генотипам оказалась практически идентичной. Наибольшее число образцов сывороток относилось к 1-му гено- и серотипу (HCV-1) – 46,1 и 43,5% соответственно, а также к 3-му (HCV-3) – 35,7 и 36,4% соответственно.

В панели сывороток присутствовали также образцы, относящиеся ко 2-му (HCV-2) и 4-му (HCV-4) типам. Полное совпадение результатов

между гено- и серотипами наблюдалось в 130 сыворотках из 148 (87,8%). Для отдельных генотипов этот показатель оказался различным.

Наибольшая частота совпадения результатов отмечена для HCV-1 – 92,5% с разбросом показателя от 87,1% для сывороток субтипа 1в до 100% для сывороток со смешанными субтипами 1а + 1в; для HCV-3 – 94,3% (все сыворотки относились к субтипу 3а). Наименьший процент совпадения результатов серо- и генотипирования наблюдался при тестировании сывороток, относящихся по RFLP к генотипу HCV-2 (80%). При серотипировании обнаружено 5 сывороток, которые можно было отнести к генотипу HCV-4. Однако при сравнении результатов с данными RFLP совпадение отмечено только в 2 пробах (40%).

Высокая корреляция результатов определения гено- и серотипов HCV, полученных двумя совершенно разными методами, позволила использовать серотипирование для изучения циркуляции вариантов HCV на отдельных территориях. Результаты этой части исследования суммированы в табл. 2.

На всех изученных территориях выявлена циркуляция 3 серотипов (генотипов) HCV. В единичных случаях в 4 регионах определен серотип HCV-4. Чаще определялся серотип HCV-1: от 47,1% в сыворотках больных из Грузии до 74,4% – из Белоруссии.

Второе ранговое место по частоте выявления занимал практически на всех территориях серотип HCV-3 (от 15,5% в сыворотках больных из Белоруссии до 34,0% – из Нижнего Новгорода). На одной территории (Уфа) оба указанных варианта выявлялись примерно одинаково часто с некоторым преобладанием частоты HCV-3.

Значительно реже сыворотки содержали типоспецифические анти-NS4 HCV-2. Максимальная частота выявления этого серотипа была установлена в сыворотках, полученных из Белоруссии (12,7%) и Казахстана (13,7%), а минимальная – в сыворотках из Санкт-Петербурга (3,8%).

В 35 сыворотках, представивших все изучаемые регионы, при серотипировании установлено наличие анти-NS4 разных генотипов (смешанные серотипы). Частота выявления микст-серотипов по территориям колебалась от 1,4% в Белоруссии до 10,5 и 10,3% в Казахстане и Грузии соответственно.

Наибольшую долю сывороток со смешанными типами составили образцы, в которых одновременно определялись HCV-1 и HCV-3 (26 из 35 – 74,3%), то есть наиболее часто встречающиеся генотипы (серотипы). Остальные варианты сочетаний встречались значительно реже – HCV-1 + HCV-2 (8,6%), HCV-2 + HCV-3 (11,4%).

Сочетание HCV-1 и HCV-4 выявлено в двух сыворотках из Грузии (5,7%).

У 37 больных ВГС из Санкт-Петербурга и Уфы были доступны данные эпидемиологического

* Авторы выражают искреннюю благодарность коллегам за предоставление сывороток для настоящего исследования: профессору **С.Н. Соринсону** – Нижегородская государственная медицинская академия, врачу **Е.А. Гусак** – инфекционная больница г. Уфы, **Д.Л. Карпачеву** – Белгородская областная станция переливания крови, профессору **С.В. Жаворонку** – Витебский медицинский институт, доценту **А.А. Ключаревой** – Минский медицинский институт, **Н. Мамулашвили** – Тбилисский медицинский институт.

Таблица 1. Сопоставление результатов определения генотипов HCV методами RFLP и серотипирования

Генотипирование (ПЦР-RFLP)	Серотипирование					Итого
	HCV-1	HCV-2	HCV-3	HCV-4	НТ*	
HCV-1:						
1a	–	1	1	–	–	31/20,8
1a+1b	29	–	–	–	–	6/3,9
1b	27	2	–	2	2	33/21,4
Итого ...	62	3	1	2	2	70/46,1
HCV-2:						
2a	–	3	–	–	–	3/1,9
2b	1	13	4	1	1	20/13,0
Итого ...	1	16	4	1	1	23/14,9
HCV-3: 3a	2	1	50	–	2	55/35,7
HCV-4: 4c	2	–	–	2	–	4/2,7
НТ*	–	–	1	–	–	1/0,6
Всего** ...	67/43,5	20/13,0	56/36,4	5/3,2	6/3,9	154/100,0

* Не типировалось.

** Абс. число/%.

анамнеза. Это позволило сопоставить вероятные пути передачи и серотипов HCV.

Среди 24 пациентов с серотипом HCV-1 у 17 (70,8%) в анамнезе имелись указания на множественные медицинские манипуляции в стационарах и поликлиниках, у 5 (20,8%) – на использование инъекционных наркотических средств, у 2 (8,4%) – путь передачи установить не удалось.

Противоположные данные получены у 15 пациентов с серотипом HCV-3. Из них 10 (66,7%) человек оказались инъекционными наркоманами. Только у 2 (13,3%) больных имелись указания на множественные манипуляции в медицинских учреждениях, а у 3 (20%) данные анамнеза не дали оснований связать инфицирование с каким-либо фактором риска.

Два пациента с серотипом HCV-2 вероятнее всего были инфицированы в медицинских учреждениях, в которых они лечились. Обращало на себя внимание то, что большинство больных ВГС с серотипом HCV-3 (13 из 15) были в возрасте до 30 лет.

Возрастная зависимость распределения серо- и генотипов HCV установлена и в наиболее представительной из обследованных групп доноров Белгорода. Из 39 человек старше 30 лет серотип HCV-1 был установлен у 30 (76,9±6,8%), тогда как из 27 доноров младше 30 лет – у 8 (29,6±8,8%), различия существенны – $p < 0,01$. Прямо противоположная зависимость выявилась у серотипа HCV-3, который был определен лишь у 5 человек старше 30 лет (12,8±5,4%), тогда как у 14 (51,9±9,6%) – младше 30 лет ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что у лиц старше 40 лет серотип HCV-3 ни у кого не был определен.

У 39 пациентов с диагнозом хронического ВГС имелись результаты морфологического изу-

чения биоптатов печени. У 29 из них был определен серотип HCV-1, у 10 – HCV-3. Из 29 пациентов, инфицированных 1-м генотипом вируса, у 17 (58,6%) отмечались выраженные морфологические изменения ткани печени, укладывающиеся в картину цирроза-рака (1 больной), цирроза печени (6 больных) и хронического активного гепатита (10 больных). В то же время подобные морфологические изменения обнаружены только у 3 пациентов из 10 с серотипом HCV-3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы нашего исследования свидетельствуют о том, что с помощью синтетических пептидов, соответствующих антигенным детерминантам неструктурного белка NS4, используемых в качестве основного компонента иммуносорбента, можно успешно определять генотипы HCV у инфицированных этим возбудителем людей по детекции типоспецифических анти-NS4 в сыворотке крови методом ИФА (серотипирование).

Чувствительность разработанного варианта серотипирования составила 96,1%, специфичность – 87,8%.

Специфичность убедительно демонстрирует высокую степень корреляции результатов генотипирования с помощью молекулярно-биологических методов и серотипирования в стандартном ИФА. Из этого следует, что между понятиями “генотип” и “серотип” имеются лишь смысловые различия. Полученные результаты соответствуют данным, ранее опубликованным зарубежными авторами, применявшими различные пептидные композиции для определения генотипов HCV [3, 5, 18].

Таблица 2. Частота выявления различных генотипов HCV методом серотипирования на отдельных территориях России и сопредельных стран

Территория	Исследовано сывороток, абс. число	Генотип HCV (по P. Simmonds)*				
		1-й	2-й	3-й	4-й	Микст
Санкт-Петербург	79	45/57,0	3/3,8	23/29,1	1/1,3	7/8,9
Нижний Новгород	47	23/49,0	4/8,5	16/34,0	–	4/8,5
Уфа	19	8/42,1	1/5,3	9/47,4	–	1/5,3
Белгород	66	38/57,6	5/7,6	19/28,8	2/3,0	2/3,0
Белоруссия (Минск, Витебск)	71	50/70,4	9/12,7	11/15,5	–	1/1,4
Казахстан (Алматы)	124	67/54,1	17/13,7	26/20,9	1/0,8	13/10,5
Грузия (Тбилиси)	68	32/47,1	7/10,3	19/27,9	3/4,4	7/10,3
Всего ...	474	263/55,5	46/9,7	123/25,9	7/1,5	35/7,4

* Абс. число сывороток с данным генотипом / % (на 100 сывороток с указанной территории).

Естественные ограничения использования описанного метода серотипирования – отсутствие в исследуемом образце типоспецифических анти-NS4 или их низкий титр. В последнем случае возрастает количество неадекватных результатов. В то же время при отсутствии в сыворотке крови РНК HCV и невозможности использования ПЦР серотипирование может оказаться единственным методом определения генотипа возбудителя.

В частности, J.H. Kao et al. [8] при обследовании больных хроническим ВГС на Тайване обнаружили, что только за счет использования метода серотипирования удается дополнительно определить генотип возбудителя у 19% пациентов.

Установлена интенсивная циркуляция двух генотипов (серотипов) HCV на изучаемых территориях России и сопредельных стран – HCV-1 и HCV-3. Преобладание этих же генотипов отмечено в других странах Европы и в Австралии [2, 7, 10, 13].

Некоторыми исследователями выявлено, что генотип HCV-3 чаще обнаруживается у пациентов с ВГС, инфицированных при внутривенном введении наркотических препаратов [7, 13]. Как

правило, эта группа пациентов представлена лицами молодого возраста. Материалы наших исследований также указывают на подобную закономерность.

По-видимому, HCV генотипа HCV-3 стал интенсивно циркулировать на территории России сравнительно недавно. Об этом свидетельствует частота выявления генотипов HCV в Белгороде у доноров разного возраста. У доноров старше 40 лет генотип HCV-3 ни у кого не выявлен.

Интенсивное распространение внутривенного применения наркотиков в стране началось в начале 90-х годов. Оно установлено эпидемиологами по увеличению заболеваемости “парентеральными” вирусными гепатитами.

И наконец, наши материалы в определенной мере подтверждают точку зрения некоторых исследователей [15], что у пациентов с хроническим ВГС, инфицированных 1-м генотипом HCV, патологический процесс в печени носит более выраженный характер.

Особого внимания и дальнейшего изучения требуют случаи выявления смешанных генотипов HCV у одного и того же пациента.

Список литературы

1. Львов Д.К., Миширо С., Селиванов Н.А. и др. // Вопр. вирусол. – 1995. – № 6. – С. 251–253.
2. Allander T., Gruber A., Naghavi M. et al. // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 603–607.
3. Bhattacharjee V., Prescott L.E., Pike I. et al. // J. Gen. Virol. – 1995. – Vol. 76. – P. 1737–1748.
4. Davidson F., Simmonds P., Ferguson J.C. et al. // J. Gen. Virol. – 1995. – Vol. 76. – P. 1197–1204.
5. Dixit V., Quan S., Martin P. et al. // J. Clin. Microbiol. – 1995. – Vol. 33. – P. 2978–2983.
6. El-Zayadi A., Simmonds P., Dabbous H. et al. // J. Viral Hepatitis. – 1996. – Vol. 3. – P. 261–264.
7. Guido M., Rugge M., Thung S.N. et al. // Liver. – 1996. – Vol. 16. – P. 353–357.
8. Kao J.H., Lin H.H., Chen P.J. et al. // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 224–227.
9. Machida A., Ohnuma H., Jsuda F. et al. // Hepatology. – 1992. – Vol. 16. – P. 886–891.
10. Mison L.M., Young I.F., O'Donoghue M. et al. // Transfusion. – 1997. – Vol. 37. – P. 73–78.
11. Nakao T., Enomoto N., Takada N. et al. // J. Gen. Virol. – 1991. – Vol. 72. – P. 2105–2112.
12. Okamoto H., Sugiyama Y., Okada S. et al. // J. Gen. Virol. – 1992. – Vol. 73. – P. 673–679.

13. Pohjanpelto P., Lappalainen M., Widell A. et al. // Clin. Diagn. Virol. — 1996. — Vol. 7. — P. 7–16.
14. Pontisso P., Gerotto M., Chemello L. et al. // J. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 171. — P. 760–760.
15. Silini E., Botelli R., Asti M. et al. // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P. 199–205.
16. Simmonds P., Holmes E.C., Cha T.A. et al. // J. Gen. Virol. — 1993. — Vol. 74. — P. 2391–2399.
17. Stuyver L., Rossau R., Wyseur A. et al. // J. Gen. Virol. — 1993. — Vol. 74. — P. 1093–1102.
18. Zhang Z.X., Yun Z.B., Chen M. et al. // J. Med. Virol. — 1995. — Vol. 45. — P. 50–55.

DEVELOPMENT AND EVALUATION OF SEROTYPING METHOD FOR INVESTIGATION OF VIRAL HEPATITIS C

Mukomolov S.L., Sozina I.A., Kolobov A.A., Lappalaynen M., Kampe-Nemm Ye.A., Plotnikova V.A., Shpen' V.M.

The method of detection of hepatitis C virus genotype by immunoenzyme analysis was developed. The method is based on assessment of type-specific antibodies using synthetic peptides conforming to antigenic determinants of nonstructural protein NS4. The sensitivity of developed serotyping variant was 96,1%, specificity — 87,8%. Application of serotyping method has allowed to determine the dominance of HCV-1 and HCV-3 genotypes circulation in some regions of Russia, Byelorussia, Kazakhstan and Georgia.

Key words: viral hepatitis C, immunoenzyme analysis, serotyping of HCV genotypes.

* * *

УДК 616.37-002.2-085.212

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ БОЛЕВОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, В.П. Фисенко, Э.Р. Буклис, М.В. Бундина, М.Л. Макарьянц

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней 1-го лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Методы базисной терапии болевой формы хронического панкреатита (диетотерапия, отказ от употребления алкоголя, назначение панкреатина, антисекреторных препаратов, антацидов) обычно недостаточно эффективны для купирования боли, что вызывает необходимость добавления препаратов, прямо или косвенно влияющих на болевую чувствительность. У 30 больных панкреатитом, из которых у 16 панкреатит имел алкогольную этиологию, использовали солпадеин (парацетамол — 500 мг, кодеина фосфат — 8 мг, кофеин — 30 мг) в течение 5 дней вместе с базисной терапией панкреатита. Пациенты контрольной группы (31) получали только базисную терапию без препаратов, обладающих анальгетическим действием. К последнему дню анальгетической терапии в основной группе снижались интенсивности болей в животе (соответственно $2,27 \pm 0,13$ и $2,20 \pm 0,16$ балла, $p=0,734$), болезненность живота ($2,27 \pm 0,14$ и $2,05 \pm 0,12$ балла, $p=0,171$) и данные визуальной аналоговой шкалы ($5,02 \pm 0,35$ и $4,25 \pm 0,38$ см, $p=0,048$). Снижение показателей было достоверным по сравнению с контрольной группой. Снижение интенсивности хронической боли вызвало достоверное снижение уровня реактивной тревожности в основной группе с $57,39 \pm 2,50$ до $50,14 \pm 2,31$ балла ($p=0,047$) по данным теста Спилберга. Представляется целесообразным включение парацетамола в комплексную терапию хронического панкреатита у пациентов с доминирующими болями в животе, в том числе злоупотребляющих алкоголем.

Ключевые слова: хронический панкреатит, боль, парацетамол.

Лечение больных хроническим панкреатитом (ХП) — сложная клиническая проблема. У части больных, обычно на начальных этапах течения ХП, на первый план в клинической картине выходит интенсивная боль в животе. При лечении таких боль-

ных используются различные подходы, главными из которых являются методы снижения панкреатической секреции и нормализации оттока секрета поджелудочной железы [3].

Базисная терапия боли при ХП в терапевтической клинике включает назначение строгой диеты

(дробный прием пищи, ограничение приема жира до 40–60 г/сут), отказ от приема алкоголя, назначение таблетированных препаратов панкреатина (подавляют панкреатическую секрецию по механизму отрицательной обратной связи), ингибиторов желудочной секреции (повышают эффективность ферментов и косвенно снижают секрецию поджелудочной железы) и антацидов.

Панкреатические ферменты традиционно считаются основным компонентом терапии. Однако их эффективность не доказана: плацебо-контролируемые исследования, выполненные двойным слепым методом, не выявили различий между приемом плацебо и ферментов [8].

К сожалению, базисные методы лечения оказываются недостаточно эффективными для купирования боли, что вызывает необходимость добавления препаратов, прямо или косвенно влияющих на болевую чувствительность. Из анальгетиков часто используют трамадол. Однако достаточно эффективными оказываются лишь его высокие дозы – 800 мг/сут и более. Некоторые исследователи рекомендуют использовать при тяжелых некупирующихся болях наркотические препараты.

Согласно последним данным, спазм сфинктера Одди, который вызывают опиаты, развивается только в экспериментальных условиях и не ухудшает течение панкреатита [10]. К сожалению, по данным зарубежных авторов, в результате такой терапии у 10–30% больных развивается зависимость от наркотиков. Интенсивные некупирующиеся боли у пациентов с ХП вынуждают использовать хирургические способы борьбы с ними. Так, в настоящее время торакоскопическая спланхэктомия выполняется не только у больных раком поджелудочной железы, но и при ХП [4]. Более того, спланхэктомия вытесняет чрескожную блокаду чревного сплетения при панкреатите [7].

В связи с этим весьма перспективно использование в комплексной терапии панкреатита *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) и парацетамола. Нередко парацетамол назначают в сочетании с кодеином и кофеином, усиливающих его противоболевое действие. Такая комбинация в некоторых случаях эффективна даже у онкологических больных.

Значительное преимущество парацетамола перед НПВС – более высокая безопасность его использования. Парацетамол не повышает риск развития язв в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, кровотечений, не снижает клубочковую фильтрацию почек, не повышает артериального давления, не влияет на репродуктивную функцию [6, 9]. Тем не менее некоторые исследователи неоднозначно оценивают безопасность терапевтических доз парацетамола (4 г/сут) у лиц, злоупотребляющих алкоголем [5].

Большое значение при купировании боли может иметь вспомогательная терапия, которая потенцирует эффект анальгетиков. К вспомогательным средствам можно отнести прежде всего три-

циклические антидепрессанты. Эти препараты помимо лечения сопутствующей депрессии оказывают прямой анальгетический эффект и потенцируют действие анальгетиков. По крайней мере это было показано для опиатов [1, 2].

Поскольку у значительной части больных ХП этиологическим фактором является алкоголь, мы оценивали эффективность и безопасность кратковременного (5–7 дней) курса приема парацетамола в комбинированной терапии болевой формы ХП.

В этих целях использовали *солмадеин* фирмы “SmithKline Beecham”. В России он зарегистрирован как безрецептурное комбинированное лекарственное средство. В его состав входят: парацетамол – 500 мг, кодеина фосфат – 8 мг, кофеин – 30 мг.

Наблюдались 30 больных (15 женщин и 15 мужчин), страдавших ХП (опытная группа), верифицированным по данным типичных жалоб, анамнеза (наличие холелитиаза, перенесенная холецистэктомия или злоупотребление алкоголем), результатам инструментальных исследований: трансабдоминальное УЗИ, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, эндоскопическое УЗИ (неравномерность протокового дерева поджелудочной железы), обзорная рентгенография панкреатической области (кальцификация паренхимы или внутрипротоковые камни).

Средний возраст больных составил $51,6 \pm 2,6$ года и варьировал в пределах от 32 до 73 лет. Алкогольная этиология панкреатита установлена у 16 (53,3%) пациентов.

В клинической картине ХП у пациентов опытной доминировали интенсивные боли в животе. Длительность заболевания колебалась от 6 мес до 40 лет и составила в среднем $9,6 \pm 1,9$ года. Исходно у больных не наблюдалось признаков тяжелого повреждения, нарушения функций печени и миокарда, почечной недостаточности. Активность трансаминаз сыворотки крови была в пределах нормы у большинства больных: АлАТ – $17,86 \pm 2,98$ МЕ (10–78 МЕ), АсАТ – $25,32 \pm 3,20$ МЕ (13–80 МЕ). Повышенный уровень активности трансаминаз (АлАТ=78 МЕ, АсАТ=80 МЕ) отмечен лишь у одного пациента с алкогольным панкреатитом и алкогольным гепатитом.

У всех больных были нормальными активность холинэстеразы – $7042,5 \pm 542,5$ МЕ (6400–7685 МЕ) и уровень альбумина – $4,3 \pm 0,1$ г% (3,4–4,8 г%).

Артериальное давление у большинства пациентов соответствовало возрастной норме. Систолическое АД составило в среднем $127,7 \pm 4,1$ мм рт. ст. (90–160 мм рт. ст.), диастолическое АД – $80,9 \pm 2,3$ мм рт. ст. (60–90 мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений составила исходно $70,6 \pm 1,8$ уд./мин (56–88 уд./мин). Язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения не наблюдалось.

Больные получали парацетамол в составе солпа-

деина. Его принимали по 2 таблетки 3 раза в день после еды в течение 5 дней. Во время исследования и за неделю до его начала пациенты не принимали НПВС. Помимо анальгетического проводили базисное лечение ХП: диетотерапией (диета с низким содержанием жира, дробное питание), антацидными препаратами, таблетированными препаратами панкреатических ферментов в высокой дозе (мезим форте или панкреатин – до 10 таблеток панкреатина в сутки), спазмолитиками (холинолитиками и миотропными спазмолитиками в виде внутривенных инфузий и в таблетированной форме), антисекреторными препаратами (H_2 -блокаторами, ингибиторами протонной помпы).

Эффективность анальгетической терапии оценивали по следующим показателям:

- визуальная аналоговая шкала (ВАШ) самооценки болей в животе в сантиметрах (от 0 до 10 см) до приема, в первый день приема парацетамола и после курса лечения; больной не видел шкалу при ее заполнении после лечения, а также шкалу, заполненную до его начала;

- субъективная оценка болей в баллах: 0 – отсутствуют, 1 – слабая степень, 2 – умеренная, 3 – сильная и 4 – очень сильная;

- субъективная оценка болезненности при пальпации живота в баллах – аналогично оценке боли;

- степень тревожности как косвенное отражение тяжести болей и вегетативных изменений оценивали соответственно по тесту Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (1976) и опроснику, разработанному в Центре вегетативной патологии ММА им. И.М. Сеченова.

Исходно выраженность болей в животе, по данным ВАШ, составила $5,02 \pm 0,35$ см (1–8 см). На основании вербальной характеристики сила боли составила $2,27 \pm 0,13$ балла (1–3 балла). Выраженность болезненности живота соответствовала $2,27 \pm 0,13$ балла (1–3).

Исходный уровень тревожности был высоким: реактивной тревожности – $57,39 \pm 2,50$ балла (41–78 баллов), личностной – $56,63 \pm 2,03$ (41–72 балла). Показатель вегетативных нарушений составил $41,15 \pm 4,33$ балла (20–55 баллов). В связи с этим представляются оправданными рекомендации некоторых исследователей о совместном ведении пациентов с болевой формой ХП гастроэнтерологом и психологом [11].

Контрольная группа включала 31 больного ХП (16 женщин и 15 мужчин). Средний возраст больных был $49,5 \pm 2,8$ года и достоверно не отличался от среднего возраста опытной группы. Тяжесть течения ХП у этих пациентов была такой же, как и у больных опытной группы. Больные контрольной группы получали базисную терапию без использования анальгетиков.

В контрольной группе интенсивность болей в животе, по данным ВАШ, составила $5,44 \pm 0,39$ см (1–9 см). На основании вербальной характеристики сила боли составила $2,38 \pm 0,22$ балла (1–3 балла). Выраженность болезненности живо-

та соответствовала $2,27 \pm 0,13$ балла (1–3). Исходные показатели интенсивности боли в контрольной группе, как и показатели гемодинамики (АД, частота сердечных сокращений), общеклинического, биохимического и энзимологического анализов крови и мочи, достоверно не отличались от соответствующих показателей основной группы.

В последний день анальгетической терапии в опытной группе снижались интенсивность болей в животе ($2,27 \pm 0,13$ и $2,20 \pm 0,16$ балла, $p=0,734$), болезненность живота ($2,27 \pm 0,14$ и $2,05 \pm 0,12$ балла, $p=0,171$), данные ВАШ ($5,02 \pm 0,35$ и $4,25 \pm 0,38$ см, $p=0,048$). Уменьшилась также площадь боли – сокращение числа областей живота, в которых пациенты ощущали боль или болезненность (рис. 1).

Таким образом, добавление анальгетиков даже в виде короткого курса к базисной терапии позволяет эффективно уменьшить боль у пациентов с ХП.

Снижение интенсивности хронической боли на фоне терапии вызвало достоверное ($p=0,047$) снижение уровня реактивной тревожности с $57,39 \pm 2,50$ до $50,14 \pm 2,31$ балла (рис. 2). Изменение личностной тревожности было недостоверным – $56,63 \pm 2,03$ и $56,80 \pm 3,21$ балла ($p=0,153$).

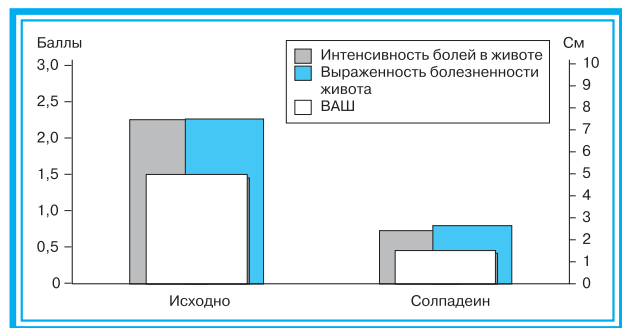


Рис. 1. Сравнение показателей абдоминальной боли до начала исследования и в последний день приема анальгетиков у больных опытной группы ($p < 0,05$)

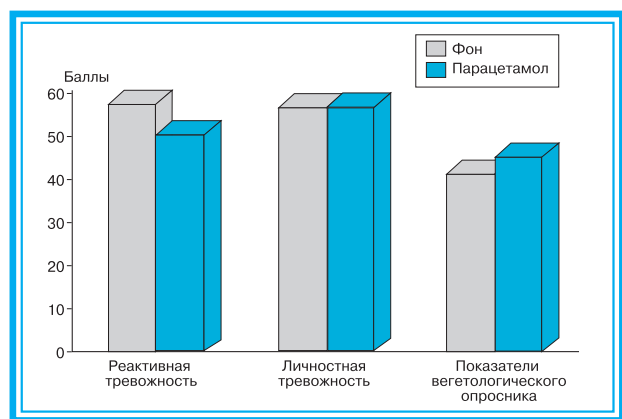


Рис. 2. Динамика психологических и вегетативных показателей на фоне терапии парацетамолом

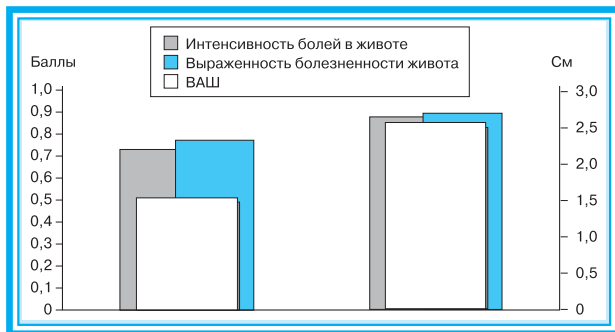


Рис. 3. Сравнение показателей абдоминальной боли к последнему дню приема анальгетиков у больных основной и контрольной групп ($p < 0,05$)

Динамика показателей вегетологического опросника была также недостоверной – $41,15 \pm 4,33$ и $45,12 \pm 5,56$ балла ($p = 0,231$).

Сравнение интенсивности абдоминальной боли ($0,73 \pm 0,12$ и $0,89 \pm 0,10$ балла, $p = 0,045$) и болезненности живота при пальпации ($0,77 \pm 0,09$ и $0,90 \pm 0,08$ балла, $p = 0,02$), данных ВАШ ($1,55 \pm 0,18$ и $2,63 \pm 0,17$ см, $p = 0,01$) у больных опытной группы к концу приема анальгетиков и у больных контрольной группы через 5–7 дней после начала базисной терапии ХП показало достоверное снижение этих показателей в опытной группе (рис. 3).

При обследовании пациентов через 5–7 дней после завершения курса лечения парацетамолом наблюдалось некоторое усиление боли по сравнению с таковой в последний день приема препарата. Однако по сравнению с исходным уровнем показатели боли были по-прежнему достоверно более низкими.

К концу курса приема парацетамола не наблюдалось нарушений гемодинамики, не изменялись ЭКГ, гематологические и биохимические показатели, которые можно было бы расценить как токсический эффект на миокард, почки или печень, в том числе у больных с алкогольным панкреатитом. Напротив, несколько снижалась активность трансаминаз. Так, у пациента с алкогольным панкреатитом и гепатитом она нормализовалась на фоне активной инфузионной терапии: АлАТ – соответственно $17,86 \pm 2,98$ и $14,77 \pm 1,30$ МЕ, АсАТ – $25,32 \pm 3,20$ и $19,64 \pm 2,14$ МЕ ($p < 0,05$).

Парацетамол отличался хорошей переносимостью: на фоне приема препарата не возникало болей в животе или диспептических явлений. У всех больных был завершён 5-дневный курс приема препарата.

ВЫВОДЫ

1. Болевая форма хронического панкреатита характеризуется у больных высоким уровнем тревожности.
2. Анальгетическая терапия на основе парацетамола является действенным методом лечения интенсивной абдоминальной боли у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом.
3. Парацетамол обладает хорошей переносимостью при кратковременном применении даже у больных, злоупотребляющих алкоголем.
4. Представляется целесообразным включение парацетамола в комплексную терапию больных хроническим панкреатитом, прежде всего пациентов с тяжелыми болями в животе, в том числе злоупотребляющих алкоголем.

Список литературы

1. AGA Technical Review: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115. – P. 765–776.
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115. – P. 763–764.
3. Banks P.A. Acute and chronic pancreatitis // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management* / Ed. by M. Feldman, F.B. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – W.B. Saunders company, 1998.
4. Buscher H.C., Jansen J.J., van Goor H. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy in patients with chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 230, suppl. – P. 29–34
5. Dart R.C., Kuffner E.K., Rumack B.H. Treatment of Pain or Fever with Paracetamol (Acetaminophen) in the Alcoholic Patient: A Systemic Review // *Amer. J. Ther.* – 2000. – Vol. 7, N 2. – P. 123–134.
6. Day P.O., Graham G.G., Whelton A. The Position of Paracetamol in the World of Analgesics // *Amer. J. Ther.* – 2000. – Vol. 7, N 2. – P. 51–54.
7. Imrie C.W., Menezes N., Carter C.R. Diagnosis of chronic pancreatitis and newer aspects of pain control // *Digestion*. – 1999. – Vol. 60, suppl. 1. – P. 111–113.
8. Mossner J. Palliation of pain in chronic pancreatitis. Use of enzymes // *Surg. Clin. North. Amer.* – 1999. – Vol. 79, N 4. – P. 861–872.
9. Prescott L.F. Therapeutic Misadventure with Paracetamol: Fact or Fiction? // *Amer. J. Ther.* – 2000. – Vol. 7, N 2. – P. 99–114.
10. Van Voorthuizen T., Helmers J.H., Tjoeng M.M., Otten M.H. Meperidine (pethidine) outdated as analgesic in acute pancreatitis // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2000. – Vol. 144, N 14. – P. 656–658.

11. Wong G.Y., Sakorafas G.H., Tsiotos G.G., Sarr M.G. Palliation of pain in chronic pancreati-

tis. Use of neural blocks and neurotomy // Surg. Clin. North. Amer. — 1999. — Vol. 79, N 4. — P. 873–893.

PARACETAMOL EFFICACY AT PAINFUL CHRONIC PANCREATITIS

V.T.Ivashkin, A.V.Okhlobystin, V.P. Fisenko, E.R.Buklis,
M.V.Bundina, M.L. Makaryants

The methods of basic therapy of the painful chronic pancreatitis (diet, abstinence from alcohol, assignment of pancreatin, antisecretory drugs, antacids) are usually insufficiently effective for adequate pain control, that require addition of drugs, directly or indirectly influencing pain sensitivity. In our study for treatment of 30 patients with pancreatitis (15 m, 15 f; 16 patients had alcoholic pancreatitis) we used solpadeine (paracetamol – 500 mg, codeine – 8 mg, caffeine – 30 mg) for 5 days in combination with basic pancreatitis therapy. The patients of a control group (16 women, 15 men) received only basic therapy without any analgetic preparations. At the last day of analgetic therapy in main group the significant decrease of abdominal pain intensity was observed in comparison to initial values (marks $2,27 \pm 0,13$ and $2,20 \pm 0,16$, $p=0,734$), painfulness of abdomen (marks $2,27 \pm 0,14$ and $2,05 \pm 0,12$, $p = 0,171$) and VAS data ($5,02 \pm 0,35$ and $4,25 \pm 0,38$ cm, $p=0,048$). Decrease of parameters was also significant in comparison to a control group. Reduction of chronic pain intensity has caused significant lowering of reactive anxiety level in main group from $57,39 \pm 2,50$ to $50,14 \pm 2,31$ ($p=0,047$) according to Spielberger test. Thus, it seems to be reasonable to include paracetamol in treatment algorithm for chronic pancreatitis in patients with severe abdominal pain.

Key words: chronic pancreatitis, pain, paracetamol.

* * *



УДК [616.351+616.353]-001.4-08

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБРЮШИННЫХ РАНЕНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ И ПРОМЕЖНОСТИ

В.К. Ан, Е.Ю. Борисов, В.А. Полукаров, С.В. Чернецова, С.В. Ремизов, С.В. Калачев
(Московская городская клиническая больница № 67)

Анализируются результаты лечения 153 пострадавших с внебрюшинными ранениями прямой кишки и промежности. Все больные были обследованы по принятой схеме. Использован разработанный авторами лечебно-диагностический алгоритм для поврежденных промежности, анального канала, прямой кишки и промежности и всех слоев стенки прямой кишки. В лечении различных видов повреждений этой зоны применяли методы широкого раскрытия и дренирования раны. При внебрюшинной травме прямой кишки авторы отказались от наложения колостомы и последующего ее оперативного закрытия. Полученные результаты позволили рекомендовать этот метод хирургического лечения внебрюшинных ранений прямой кишки и промежности.

Ключевые слова: прямая кишка, промежность, внебрюшинные ранения, хирургическое лечение.

Ранения прямой кишки и промежности являются одной из актуальных и сложных проблем экстренной хирургии и проктологии. Среди поврежденных толстой кишки травма прямой кишки и промежности мирного времени достигает 40% и встречается в 1–5% случаев всей абдоминальной травмы. В последние годы отмечается увеличение числа больных с повреждениями прямой кишки и промежности [2, 5, 6, 7, 11].

В 1970–1997 гг. в проктологическом отделении Московской городской клинической больницы № 67 лечились 153 больных с *внебрюшинными ранениями прямой кишки и промежности* (см. таблицу). Из них мужчин было 118 (77,1%), женщин – 35 (22,9%). Возраст больных варьировал от 16 до 64 лет. В первые 6–12 ч поступили 88 (57,5%) раненых, через 24 ч – 41 (27,9%), позже 24 ч – 24 (15,7%).

Причины повреждений прямой кишки и промежности мирного времени достаточно разнообразны и подробно описаны в специальной литературе [1, 7, 8, 10, 11, 14, 15]. По мнению многих авторов, одной из основных причин этих повреждений является “падение на кол”. Такой механизм травмы встретился у 85,6% наших больных.

Особенности травм прямой кишки и промежности мирного времени в зависимости от механизма травмы, характера и вида повреждения представлены в известных классификациях А.М. Аминова (1965), Б.Л. Канделиса (1980).

При анализе характера и вида повреждений прямой кишки и промежности ряд авторов выделяет группу больных с неполным разрывом ее стенки [3, 7, 10, 11, 12, 14]. В лечении этих боль-

ных они применяли консервативные методы. При изучении 153 историй болезни исследуемой выборки нам встретились только повреждения всех слоев стенки прямой кишки, что определяло выбор соответствующих методов лечения.

Колото-резанные раны были диагностированы у 131 (85,6±2,8%) пострадавших, *рвано-ушибленные* – у 19 (12,4±2,7%). *Огнестрельные ранения* выявлены у 3 (2,0±1,1%) пациентов.

Диагностика ранения прямой кишки и промежности не всегда проста, хотя предварительный его диагноз ставится уже при первичном осмотре и сборе анамнеза. Определение вида, характера и глубины повреждений мы начинаем с пальцевого исследования нижнего отдела прямой кишки. С диагностической целью исследуем раневой канал пуговчатым зондом и пальцем. Это позволяет определить уровень и направление раневого канала, объем и характер повреждения тканей промежности и прямой кишки.

Доминирующий симптом при данной патологии – кровотечение из раны, которое отмечается в 96,0±1,6% случаев. Интенсивность кровотечения при описываемых ранениях различна: от незначительного до профузного.

При внебрюшинных ранениях прямой кишки кровотечение очень часто происходит в просвет кишки, что обуславливает ложные позывы. Другие характерные признаки этих травм – выраженный болевой синдром и спазм сфинктера. При травмах передней стенки прямой кишки с проникновением ранящего предмета через задний проход характерным симптомом является искривление срединного шва промежности в сторону раневого канала за счет образующейся гематомы.

Распределение пострадавших с ранениями прямой кишки и промежности в зависимости от характера повреждения

Группа раненых	Число больных	
	абс	% ($p \pm m_p$)
С повреждением анального сфинктера	108	70,6±3,7
С ранениями промежности без повреждения прямой кишки	18	11,8±2,6
С внебрюшинными ранениями всех слоев прямой кишки	27	17,6±3,1
В том числе:		
с проникновением ранящего предмета через анус	17	11,1±2,5
с проникновением ранящего предмета со стороны промежности	10	6,5±2,0
В с е г о ...	153	100,0

В диагностике ранений промежности и прямой кишки важно исключить внутрибрюшинную травму прямой кишки, повреждение мочевого пузыря, уретры, половых органов и костей таза. С этой целью применяют лапароскопию, цистоскопию, рентгенологическое исследование костей таза и мочевыводящих путей, брюшной полости, *ультразвуковое исследование (УЗИ)* органов малого таза [1, 2, 11, 14].

В литературе имеются разноречивые сведения об эндоскопическом обследовании данного контингента больных. Так, Б.Л. Канделис (1980) высказывается против ректоскопии при повреждениях прямой кишки, в то время как другие исследователи [8, 11, 13, 14] считают ее необходимой. Такие методы, как ректороманоскопия и рентгенологическое исследование толстой кишки, мы применяли редко и по строгим показаниям в тех случаях, когда возникали диагностические трудности в определении локализации повреждения. Это объясняется тем, что при внутрибрюшинном ранении возможно дополнительное инфицирование брюшной полости при проведении таких обследований.

При подозрении на внутрибрюшинное ранение, особенно если рана располагается на передней стенке прямой кишки выше 6 см от заднепроходного отверстия, проводили обзорную рентгенографию органов брюшной полости для выявления свободного газа, УЗИ и лапароскопию.

Кровотечение из раны и прямой кишки, отек перианальной области и искривление срединного шва промежности, ректальное исследование, ревизия раневого канала, УЗИ, лапароскопия, рентгенологическое и эндоскопическое исследования позволяют точно диагностировать вид, характер и уровень повреждений прямой кишки и промежности.

Лечение больных с повреждением мягких тканей промежности, анального канала, сфинктера и внебрюшинного отдела прямой кишки строго индивидуально. Оно зависит от объема, характера

и локализации ранения. Хирургическое лечение во всех случаях травмы сочеталось с массивной антибактериальной, интенсивной дезинтоксикационной и инфузионной терапией.

При ранении анального канала с повреждением сфинктера проводили *первичную хирургическую обработку (ПХО)* раны – рассечение раневого канала, экономное удаление нежизнеспособных тканей, гемостаз. Многие авторы накладывают первичные швы на анальный жом в случаях, когда с момента травмы прошло не более 6–12 ч [3, 8, 11, 12]. При лечении ранений анального канала с повреждением сфинктера мы отказались от применения первичного шва на поврежденный анальный жом. После ПХО рану тампонируем мазью Вишневского или мазью „Левомеколь”. Ежедневно больным проводили перевязки с этими мазями.

После очищения раны и выполнения ее грануляционной тканью в некоторых случаях накладывали вторичные швы на волокна жома. По такой методике лечили всех 108 больных с ранениями анального канала и повреждением сфинктера. У 19 больных в последующем отмечена недостаточность анального жома I степени, у остальных функция сфинктера полностью восстановилась.

При ранении тканей промежности без повреждения прямой кишки проводили широкое рассечение раневого канала с учетом анатомических особенностей области, ПХО раны и ее тампонирувание с мазью „Левомеколь” или мазью Вишневского. В дальнейшем ежедневно перевязывали. По такой методике оперированы 18 больных. Случаев нагноения параректальной клетчатки не было. Раны заживали вторичным натяжением.

Как уже отмечено, ранение внебрюшинного отдела прямой кишки может возникнуть при проникновении ранящего предмета через анальное отверстие или со стороны промежности. У наших больных имелись ранения всех слоев стенки прямой кишки. У 20 больных из 27 с такими ранениями диаметр раневого отверстия в стенке кишки не превышал 1 см, у 7–1,5 см.

При травме прямой кишки с проникновением ранящего предмета через задний проход (17) проводили широкий разрез в перианальной области в проекции раневого канала вне сфинктера, продолжающийся вглубь параректально и доходящий до верхней точки раневого канала. Всем больным выполнена ПХО раны с созданием хорошо дренируемой единой полости.

Инфицированность стенки прямой кишки значительно возрастала из-за прохождения каловых масс. Поэтому, учитывая высокую вероятность нагноения, раневое отверстие стенки кишки не

ушивали. Рану тампонируют мазевыми тампонами. Мазевой тампон подводят к раневому отверстию со стороны просвета кишки. В первые недели после операции при дефекации в рану поступали каловые массы. В дальнейшем рана очищалась, раневое отверстие в кишке закрывалось. Рана полностью заживала через 2,5–3 мес.

В случаях ранения прямой кишки со стороны промежности (10) тактика операции оставалась такой же — широкое рассечение раневого канала до отверстия в кишке с созданием хорошо дренируемой единой раневой полости.

При выполнении такой операции необходимо учитывать анатомические особенности области, близкое расположение уретры, мочевого пузыря, женских половых органов. Если раневое отверстие располагалось по передней полуокружности ануса или прямой кишки, операцию проводили под контролем мочевого катетера.

У большинства больных с описываемой патологией как до, так и после операции нарушалось мочеиспускание. Им катетеризировали мочевой пузырь.

Вопрос о наложении колостомы при внебрюшинных ранениях прямой кишки остается дискуссионным. Некоторые авторы при всех видах травм предлагают накладывать колостому [7]. Другие [8, 10, 11, 13] — в зависимости от характера и глубины травмы. Так, А.М. Коплатадзе и соавт. (1995, 1997) выделяют следующие абсолютные показания к колостомии:

1) полные повреждения внебрюшинной части прямой кишки выше мышцы, поднимающей задний проход;

2) полные повреждения стенки прямой кишки ниже этой мышцы, сочетающиеся с обширными повреждениями промежности;

3) повреждения более $\frac{1}{4}$ части по окружности сфинктера.

На основании анализа результатов лечения

больных с повреждениями прямой кишки и промежности отключение пассажа по прямой кишке не считаем необходимым. Существенное отличие принятой нами методики при внебрюшинных ранениях прямой кишки — отказ от наложения больным колостомы. При этом исчезает опасность развития возможных осложнений при наложении и закрытии колостомы, отпадает необходимость второго этапа операции. При таком методе лечения осложнения в виде флегмоны таза не встретились ни у одного больного.

Предлагаемый метод лечения повреждений прямой кишки и промежности позволил добиться хороших и удовлетворительных результатов лечения, снизить частоту осложнений, сократить сроки лечения пострадавших. Летальных исходов у больных, леченных по предложенной методике, не было.

ВЫВОДЫ

1. Выбор тактики хирургического лечения пострадавших с внебрюшинными ранениями прямой кишки и промежности зависит от характера, глубины и локализации повреждения.

2. При ранении с повреждением сфинктера проводится первичная хирургическая обработка раны без применения первичного шва анального жома и прямой кишки с последующей возможной пластикой прямой кишки и анального канала.

3. При внебрюшинных ранениях всех слоев стенки прямой кишки операцией выбора является формирование адекватно дренирующейся единой раневой полости, расположенной экстрасфинктерно.

4. При внебрюшинных ранениях прямой кишки успешное излечение может быть достигнуто без колостомии с использованием метода создания экстрасфинктерно расположенной единой раневой полости.

Список литературы

1. *Аминев А.М.* Руководство по проктологии: В 4 т. — Куйбышев, 1965–1979.
2. *Ан В.К., Полукаров В.А., Николина Е.М.* и др. Внебрюшинные ранения прямой кишки и промежности // Ранения толстой кишки в мирное и военное время: Материалы конф. — Красногорск, 1997. — С. 7–8.
3. *Безлуцкий П.Г., Элозо В.П., Горбань В.А.* Выбор метода лечения при внебрюшинных повреждениях прямой кишки // Хирургия. — 1995. — № 5. — С. 71–75.
4. *Брайцев В.Р.* Заболевания прямой кишки. — М., 1952.
5. *Буценко В.Н., Камеристый Г.А., Резниченко В.И., Шаталов А.Д.* // Клин. хир. — 1984. — № 4. — С. 51–53.
6. *Гусейнов Т.М.* // Клин. хир. — 1980. — № 2. — С. 37–38.
7. *Жуков Б.Н., Савинков А.И., Исаев В.Р., Кудряшов С.К.* Травмы прямой кишки: хирургическая тактика // Ранения толстой кишки в мирное и военное время: Материалы конф. — Красногорск, 1997. — С. 24–25.
8. *Затачаев А.В., Осмоловский С.В., Шитов А.И.* и др. К хирургической тактике при повреждениях прямой кишки в мирное время // Ранения толстой кишки в мирное и военное время: Материалы конф. — Красногорск, 1997. — С. 26–29.
9. *Ким С.Д., Коплатадзе А.М., Проценко В.М.* и др. Колостомия при травматическом повреждении прямой кишки // Ранения толстой кишки в мирное и военное время: Материалы конф. — Красногорск, 1997. — С. 30–31.
10. *Коплатадзе А.М., Бондарев Ю.А.* Повреждения прямой кишки и промежности // Пробл. проктол. — 1989. — № 10. — С. 51–54.

11. Коплатадзе А.М., Ким С.Д., Камаева Д.К. Диагностика травм и инородных тел прямой кишки и тактика лечения при них // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 1. — С. 73–77.
12. Кулятин А.В., Ишимов М.С., Хидиятов И.И. и др. Хирургическая тактика при повреждениях прямой кишки и промежности // Ранения толстой кишки в мирное и военное время: Материалы конф. — Красногорск, 1997. — С. 39–40.
13. Назаров Л.У., Минасян А.М., Эксюзян Г.Э., Агавелян А.М. Тактика лечения повреждений прямой кишки // Ранения толстой кишки в мирное и военное время: Материалы конф. — Красногорск, 1997. — С. 47–48.
14. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. — М.: Медицина, 1984. — 384 с.
15. Хубезов А.Т., Подъябдонский А.В. Тактика хирурга при повреждениях прямой кишки // Хирургия. — 1996. — № 2. — С. 40–50.

EXPERIENCE OF TREATMENT OF EXTRAABDOMINAL WOUNDS OF THE RECTUM AND PERINEUM

An V.K., Borisov Ye.Yu., Polukarov V.A., Chernetsova S.V., Remizov S.V., Kalachev S.V.

The results of treatment of 153 patients with extraabdominal wounds of the rectum and perineum are analyzed in this article. All patients undergone investigation according to established algorithm. The therapeutic and diagnostic algorithm, developed by authors for damages of perineum, anal canal, rectum and perineum as well as for damages all layers of rectal wall, was used. In treatment of various forms of damages of this region methods of wide opening of a wound and draining were applied. In the case of extraabdominal trauma of the rectum authors have declined from colostoma formation and its subsequent surgical closure. Obtained results have allowed to recommend this method of surgical treatment of extraabdominal wounds of rectum and perineum.

Key words: rectum, perineum, extraabdominal wounds, surgical treatment.

* * *

УДК 616.351-089-07:616.345-092

ВЫБОР МЕТОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО ПАССАЖА ПО ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ХАРТМАННА ПРИ «КОРОТКОЙ» КУЛЬТЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

К.Н. Саламов, А.П. Жученко, А.И. Москалев

(Государственный научный центр колопроктологии Министерства здравоохранения РФ, Москва)

Проанализированы результаты реконструктивно-восстановительных операций у 147 пациентов с короткой культей прямой кишки, ранее перенесших операцию Хартманна. Установлено, что основными факторами, влияющими на успех оперативного вмешательства в данной ситуации, являются выраженность рубцово-спаечного процесса в малом тазу и стенке культи прямой кишки и длина культи прямой кишки. Реконструктивно-восстановительные операции у больных с короткой культей прямой кишки требуют дифференцированного подхода к выбору метода оперативного вмешательства. При умеренно выраженном рубцово-спаечном процессе оптимальным методом восстановления непрерывности толстой кишки является внутрибрюшное формирование конце-концевых или же конце-боковых анастомозов современными шивающими аппаратами. При выраженном рубцово-спаечном процессе, а также длине культи 7–10 см методом выбора является операция ретроректального низведения ободочной кишки с наданальным колоректальным анастомозом — модифицированная операция Дюамеля.

Ключевые слова: прямая кишка, реконструктивно-восстановительные операции, рубцовый стеноз.

Тенденция к увеличению числа больных с патологией толстой кишки, требующей хирургического вмешательства, по-прежнему сохраняется [4, 10].

Несмотря на широкое внедрение в практику

современных шивающих аппаратов, позволяющих формировать надежные колоректальные анастомозы при низких и супернизких передних резекциях прямой кишки, различные осложнения основного заболевания (выраженность и распро-

страненность воспалительного или опухолевого процесса) часто вынуждают хирургов отказываться от формирования первичного толстокишечного анастомоза и выполнять операцию Хартманна [5, 6]. Это приводит к инвалидизации пациентов ввиду формирования противоестественного заднего прохода. Медицинская реабилитация таких больных является сложной задачей [1, 3, 7].

Основные технические трудности реконструктивно-восстановительных операций обусловлены массивным рубцово-спаечным процессом в брюшной полости и малом тазу, необходимостью создания кишечного трансплантата достаточной длины для низведения и формирования анастомоза.

Наиболее технически сложным является восстановление естественного пассажа при “короткой” культе прямой кишки (менее 10 см длиной). При этом значительно изменяются нормальные топографо-анатомические взаимоотношения тазовых органов, культя прямой кишки часто располагается под мочевым пузырем или влагалищем, что увеличивает риск повреждения близлежащих органов. В ее стенке развиваются дистрофические изменения [2, 9].

Выраженный рубцовый процесс в малом тазу вызывает деформацию культы прямой кишки, что значительно затрудняет оперативное вмешательство и увеличивает его травматичность. Возможные повреждения нервных структур малого таза при мобилизации культы прямой кишки у таких больных приводят к различным нарушениям функций мочеполовой системы и дефекации [8, 11].

Таким образом, совершенствование методов восстановления естественного пассажа по толстой кишке после операции Хартманна — актуальная проблема современной хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиника *Государственного научного центра колопроктологии* (ГНЦК) МЗ РФ располагает опытом реконструктивно-восстановительных операций у 432 больных, перенесших операцию Хартманна. Из них у 147 (34,02%) длина культы прямой кишки не превышала 10 см (“короткая” культя). Особенности реконструктивно-восстановительных операций у больных с “короткой” культей прямой кишки и являются предметом настоящей статьи.

Мужчин было 56,7%, женщин 43,3%, их возраст — от 16 до 71 лет, средний — $46,5 \pm 5,0$ года. Частота выполнения операции Хартманна была следующей (табл. 1).

Наиболее часто операцию Хартманна выполняли по поводу осложненного рака толстой кишки.

Причинами отказа от формирования первичного анастомоза были перитонит, перифокальное

воспаление, нарушения кишечной проходимости или местно распространенный рак с прорастанием в соседние органы и высоким риском местного рецидивирования.

Реконструктивно-восстановительные операции выполняли при устранении причин наложения колостомы, удовлетворительном общем состоянии больных и компенсации сопутствующих заболеваний, отсутствии воспалительных осложнений в малом тазу и культе прямой кишки. Операции восстановления естественного пассажа по толстой кишке осуществляли в сроки от 6 мес до 16 лет после операции Хартманна, в среднем — $10,1 \pm 2,4$ мес.

Больных с “короткой” культей прямой кишки перед реконструктивно-восстановительными операциями обследовали для оценки общего состояния с обязательным определением степени операционного и анестезиологического риска, исключения местного рецидива. Использовали комплекс общеклинических и клинично-инструментальных методов исследования, таких, как гастро-, колоно- и ирригоскопия, рентгенография легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Необходимое условие выполнения диагностической программы — исследование состояния культы прямой кишки и ее топографо-анатомического положения в полости малого таза. Мы считаем целесообразным применение следующих методов исследования: полипозиционной прокто- и цистографии, ультрасонографии ректальным и вагинальным датчиками, электромиографии замыкательного аппарата и аноректальной манометрии.

Подготовка к реконструктивно-восстановительным операциям состояла из трех направлений:

- 1) коррекция сопутствующих заболеваний;
- 2) подготовка культы прямой кишки и замыкательного аппарата;
- 3) очистка функционирующих отделов толстой кишки от ее содержимого.

При подготовке функционирующих отделов мы отдаем предпочтение ортоградному промыванию желудочно-кишечного тракта полиэтиленгликолевыми препаратами, принимаемыми перорально (методика кишечного лаважа). Этот способ занимает меньше времени по сравнению с традиционной подготовкой, удобен для пациентов, более эффективен и не влияет отрицательно на основные показатели гомеостаза организма.

У половины пациентов, находившихся под нашим наблюдением, в культе прямой кишки возникали воспалительные и функциональные изменения вследствие длительного выключения из пассажа. В связи с этим считаем необходимым ежедневно промывать отключенные отделы растворами антисептиков, проводить гидромассаж культы и тренировку замыкательного аппарата прямой кишки.

Таблица 1. Частота заболеваний, ставших причиной выполнения больным операции Хартманна, % (n=147)

Заболевание, повреждение	$p \pm m_p$
Рак толстой кишки	64,6±3,9
Травмы толстой кишки	12,2±2,7
Болезнь Гиршпрунга	12,2±2,7
Заворот сигмовидной ободочной кишки	4,1±1,6
Дивертикулез ободочной кишки	2,0±1,2
Эндометриоз сигмовидной ободочной кишки	2,0±1,2
Актиномикоз прямой и сигмовидной ободочной кишки	0,7±0,7
Мезенхимомы сигмовидной ободочной кишки	0,7±0,7
Туберкулез сигмовидной ободочной кишки	1,4±0,9
В с е г о ...	100,0

В последние 2 года выполняем реконструктивно-восстановительные операции под эндотрахеальным обезболиванием, дополняемым перидуральной анестезией с катетеризацией. В послеоперационный период продолжаем вводить по катетеру раствор лидокаина (100 мг) через каждые 6 ч максимум 8 дней, что значительно уменьшает выраженность пареза кишечника и эффективно купирует болевой синдром. Благодаря успехам в совершенствовании анестезиологического обеспечения реконструктивно-восстановительных операций расширились показания к вмешательствам и увеличился возрастной ценз больных.

Возможность формирования анастомоза во многом определяется как длиной культи прямой кишки, так и выраженностью рубцово-спаечного процесса в малом тазу. Поэтому эту особенность также учитывали во время операции при выборе способа восстановления естественного пассажа и разделили всех больных на 2 группы.

Если топография органов малого таза была изменена несущественно, рубцовые изменения были незначительными, а культю прямой кишки можно было визуализировать или же пальпировать без введения бужа через задний проход, то в этом случае степень выраженности рубцовых изменений в малом тазу относили к умеренной. Подобная ситуация возникла у 46 (31,3±3,8%) больных.

У 101 (68,7±3,8%) пациента обнаружен значительно выраженный рубцовый процесс, проявлявшийся наличием грубых рубцовых сращений, значительных нарушений топографии малого таза, деформацией культи и невозможности ее обнаружения без выполнения специальных приемов.

Выбор проксимального участка ободочной кишки для анастомозирования зависел от объема резекции толстой кишки во время предыдущей операции и особенностей ангиоархитектоники мобилизуемых отделов (табл. 2).

Накопленный опыт позволил нам отказаться от илеоколопластики, так как трудности, возникаю-

щие при мобилизации функционирующих отделов толстой кишки, как правило, преодолимы.

В ГНЦК МЗ РФ разработаны и внедрены в практику несколько вариантов операций восстановления естественного пассажа по толстой кишке (табл. 3).

Период наблюдения после операции составил от 1 года до 9 лет, в среднем – 2,6±0,4 года.

Отдаленные результаты оценивали следующим образом. Под *хорошими* результатами подразумевали отсутствие каких-либо патологических изменений в области анастомоза и полную нормализацию функции толстой кишки.

Удовлетворительные результаты регистрировали при наличии временных патологических изменений в месте анастомоза и нарушении функции толстой кишки. Результаты признавались *неудовлетворительными* у больных, живущих с колостомой, наложенной для лечения возникших послеоперационных осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 24 больных, перенесших реконструктивно-восстановительные операции с формированием анастомоза ручным способом по типу “конец в конец” или же “конец в бок”, умеренно выраженные рубцовые изменения выявлены у 7, у остальных – значительно выраженные.

Гладкое течение послеоперационного процесса отмечено у 13 пациентов. Осложнения развились у 11. У 10 из них при операции обнаружен выраженный рубцовый процесс в малом тазу. У 6 больных развилась несостоятельность анастомоза, послужившая причиной перитонита у 3. Это потребовало выполнить им релапаротомию, санацию брюшной полости и формирование проксимальной колостомы.

При умеренно выраженном рубцовом процессе осложнение со стороны анастомоза в виде несостоятельности, не потребовавшее оперативного вмешательства, обнаружено только у 1 из 7 больных.

После использования сшивающих аппаратов АКА-2 выявлены осложнения в местах анастомозов у 3 из 9 пациентов. Следует отметить, что при применении аппарата АКА-2 у 5 больных с умеренно выраженным рубцово-спаечным процессом в малом тазу осложнений не было. Все случаи осложнений развились на фоне выраженного рубцово-спаечного процесса.

У 15 больных при наложении анастомоза аппаратом СЕЕА-28 осложнений не было. Однако у 1 пациента попытка формирования соустья оказалась безуспешной вследствие рубцовых изменений стенки культи прямой кишки, что заставило

наложить анастомоз ручным способом. У 2 пациентов при использовании аппарата СЕЕА-28 выявилась недостаточная герметичность анастомоза. Это обстоятельство потребовало наложения второго ряда ручных одиночных серозно-мышечных швов.

При операции ретроректального низведения ободочной кишки (операция Дюамеля в модификации ГНЦК МЗ РФ) неосложненное течение послеоперационного периода отмечено у 80 (95,2±2,3%) из 84 больных, осложнения в области соустья возникли у 9 (10,7±3,4%).

В 7 случаях из 9 операция восстановления естественного пассажа была выполнена на фоне выраженного рубцового процесса в полости малого таза. У 6 пациентов развился некроз низведенной кишки. В такой ситуации мы придерживались выжидательной тактики.

При распространении некроза выше области колоректального анастомоза (у 2 больных) формировали проксимальную колостому, затем иссекали некротизированные ткани и дренировали параректальное пространство.

В 4 наблюдениях низведенная кишка некротизировалась до уровня колоректального анастомоза. Здесь мы ограничивались только иссечением некротизированных тканей.

У 3 пациентов диагностированы гематомы и абсцессы параректальной клетчатки в области

анастомоза, что обуславливало неполное срастание стенок низведенной кишки и культи. В этих случаях отсекали избыток значительно позже — на 22–30-й день, окончательно формируя колоректальный анастомоз после санации патологических полостей.

У 14 больных длина культи прямой кишки не превышала 6 см при выраженном рубцово-спаечном процессе в малом тазу. Эти обстоятельства полностью исключали возможность безопасного выделения культи для формирования анастомоза одним из описанных методов. В такой ситуации выполняли перфорацию купола культи прямой кишки стилетом троакара и низводили проксимальные отделы через культю.

Осложнения со стороны анастомозов развились у 5 пациентов. У 4 возник некроз низведенной кишки до уровня анального канала, что не потребовало формирования проксимальной колостомы. У 1 пациента сформировалась гематома малого таза, опорожнявшаяся через зону анастомоза, что увеличивало время срастания стенок низведенной и культи прямой кишки. В этом случае отсекали избыток низведенной кишки на 21-е сутки.

Брюшно-анальная резекция культи прямой кишки с низведением ободочной была выполнена у 1 больной при подозрении на рецидив рака прямой кишки.

Из 147 оперированных пациентов в ближайший послеоперационный период умерли 5 (3,4±1,5%) больных. У 3 (2,04±1,17%) причиной летального исхода стало обострение сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. У 2 (1,36±0,96%) пациентов вследствие несостоятельности анастомозов, сформированных ручным способом, развился послеоперационный перитонит, что стало причиной их смерти.

Отдаленные результаты операций прослежены у 132 (89,8%) больных.

Хорошие результаты достигнуты у 115 (87,1±1,1%) больных. Патологические изменения со стороны анастомоза отсутствовали, функция толстой кишки нормализовалась, признаков анальной недостаточности не было.

У 15 (11,4±2,8%) больных результаты признаны *удовлетворительными*. Спустя 3–6 мес у этих пациентов развилась стриктура области анастомоза. Из них 9 больных ранее перенесли операцию Дюамеля в модификации ГНЦК МЗ РФ. Впоследствии им была выполнена трансанальная реконструкция анастомозов с вос-

Таблица 2. Частота видов анастомозов, сформированных при реконструктивно-восстановительных операциях у больных с „короткой“ культей прямой кишки, % (n=147)

Вид анастомоза	$p \pm m_p$
Сигморектальный	62,6±4,0
Десцендоректальный	20,4±3,3
Трансверзоректальный	10,9±2,6
Асцендоректальный	4,8±1,8
Илеоколопластика	1,3±0,9
В с е г о ...	100,0

Таблица 3. Частота видов реконструктивно-восстановительных операций, выполненных больным с „короткой“ культей прямой кишки, % (n=147)

Виды операций	$p \pm m_p$
Ручной шов	16,3±3,1
Аппаратами АКА-2	6,2±2,0
Аппаратами СЕЕА-28	10,2±2,5
Операция Дюамеля в модификации ГНЦК МЗ РФ	57,1±4,1
Низведение через культю прямой кишки	9,5±2,4
Брюшно-анальная резекция культи с низведением ободочной кишки в анальный канал	0,7±0,7
В с е г о ...	100,0

становлением функции толстой кишки. Другим 6 пациентам (4 после формирования соустья аппаратом АКА-2 и 2 после операции низведения ободочной кишки через культю прямой) проведено бужирование зоны анастомоза с положительным эффектом. При последующем диспансерном наблюдении пациентов рецидива стриктуры анастомоза не выявлено.

Неудовлетворительными результаты признаны у 2 (1,5±1,1%) больных, которые по-прежнему живут с колостомой, наложенной ввиду послеоперационных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление естественного пассажа по толстой кишке у стомированных больных является одним из ведущих направлений деятельности ГНЦК МЗ РФ. В течение длительного периода постоянно разрабатываются вопросы оптимизации хирургической тактики: разрабатываются новые и совершенствуются известные методы оперативных вмешательств. Эти усилия позволили добиться *хороших и удовлетворительных* результатов у 98,5±1,0% больных.

По своему характеру реконструктивно-восстановительные операции при „короткой“ культе прямой кишки являются технически трудными и травматичными вмешательствами.

Среди факторов риска реконструктивно-восстановительных операций при „короткой“ культе прямой кишки основным является степень выраженности рубцово-спаечного процесса в малом тазу. Так, в группе больных с умеренно выраженным рубцово-спаечным процессом осложнения в области анастомоза возникли только у 3 (6,5±3,7%) из 46 больных.

В группе пациентов со значительно выраженным рубцово-спаечным процессом в малом тазу отмечено статистически достоверное увеличение частоты осложнений в области анастомоза — у 25 (24,8±4,3%) из 101 ($p < 0,05$). Причиной столь высокой частоты осложнений, по нашему мнению, является неверный выбор метода восстановления естественного пассажа при „короткой“ культе прямой кишки.

При выполнении модифицированной операции Дюамеля осложнения в области анастомоза воз-

никли у 9 (10,1±3,2%) из 89 больных и только у 2 (2,2±1,6%) это потребовало наложения проксимальной колостомы. При выраженном рубцово-спаечном процессе этот показатель достоверно ниже, чем при других операциях ($p < 0,001$).

Данные результаты объясняются тем фактом, что при операции Дюамеля в нашей модификации нет необходимости в мобилизации культи прямой кишки из рубцовых сращений с соседними органами. Достаточно создать тоннель в ретроректальной клетчатке или же сбоку от прямой кишки для низведения функционирующих отделов. Это значительно снижает травматичность операции и возможность повреждения соседних органов.

Широкое внедрение в практику современных сшивающих аппаратов не ограничивает применения модифицированной операции Дюамеля. Напротив, их использование, вполне возможно, позволит выполнять данную операцию в один этап.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный комплекс оперативных вмешательств позволяет считать восстановление естественного пассажа технически возможным у всех больных с „короткой“ культей прямой кишки, ранее перенесших операцию Хартманна.

2. Реконструктивно-восстановительные операции у больных с „короткой“ культей прямой кишки требуют дифференцированного подхода к выбору метода оперативного вмешательства.

3. Основными факторами, влияющими на успех оперативного вмешательства в данной ситуации, являются выраженность рубцово-спаечного процесса в малом тазу и стенке культи прямой кишки и длина культи прямой кишки.

4. При умеренно выраженном рубцово-спаечном процессе оптимальным методом восстановления непрерывности толстой кишки является внутрибрюшное формирование конце-концевых или же конце-боковых анастомозов современными сшивающими аппаратами.

5. При выраженном рубцово-спаечном процессе, а также длине культи 7–10 см методом выбора является операция ретроректального низведения ободочной кишки с наданальным колоректальным анастомозом (модифицированная операция Дюамеля).

Список литературы

1. Воробьев Г.И., Саламов К.Н., Миц Я.В., Вышегородцев Д.В. Восстановление естественного кишечного пассажа после операции Гартманна // Хирургия. — 1991. — № 7. — С. 45–50.
2. Миц Я.В., Вышегородцев Д.В., Повалькис Д.К. Подготовка больных к реконструктивно-восстановительным операциям // Пробл. проктол. — 1988. — Вып. 9. — С. 73–76.
3. Рудин Э.П. Социальные аспекты у больных с временной колостомой // Хирургия. — 1989. — № 4. — С. 75–78.
4. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения СНГ в 1996 г. — М., 1997.
5. Avisse C., Greffier D., Palot J.P. et al. Evolution

- of indications for Hartmann's operation. Reflexions on a series of 160 cases // Ann. Chir. — 1995. — Vol. 49, N 2. — P. 143–148.
6. *Buhre L.M., Plukker J.T., Mehta D.M.* et al. The extended Hartmann operation as an elective procedure for rectal cancer. A forgotten operation // Eur. J. Surg. Oncol. — 1991. — Vol. 17, N 5. — P. 502–506.
 7. *Flue M., Arigoni M.O., Vogt B.* Colostomy closure after Hartmann operation: functional results // Helv. Chir. Acta. — 1992. — Vol. 58, N 5. — P. 741–745.
 8. *Hallbook O., Pahlman L., Krog M.* et al. Randomized comparison of straight and colonic J-pouch anastomosis after low anterior resection // Ann. Surg. — 1996. — Vol. 224, N 1. — P. 58–65.
 9. *Kunin N., Letoquart J.P., La Gamma A.* et al. Restoration of colonic continuity after Hartmann's operation // J. Chir. [Paris]. — 1992. — Vol. 129, N 12. — P. 526–530.
 10. *Parker S.L., Tong T., Bolden S.* et al. Cancer statistics 1997 // CA. — 1997. — Vol. 47. — P. 5–27.
 11. *Roach M.B., Donaldson D.S.* Urologic complications of colorectal surgery // T.C. Hicks et al. Complications of Colon and Rectal Surgery. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 99–117.

A CHOICE OF METHOD OF RESTORATION OF NATURAL PASSAGE THROUGH LARGE INTESTINE AFTER THE HARTMANN OPERATION AT «SHORT» RECTAL STUMP

Salamov K.N., Zhuchenko A.P., Moskalyev A.I.

The results of reconstructive operations of 147 patients with «short» rectal stump, previously undergone the Hartmann operation. It was found, that the major factors influencing the success of the surgery in this situation, are the severity of adhesive and scarring process in the small pelvis and wall of rectal stump and length of a stump. The reconstructive operations for the patients with short rectal stump require differentiated approach to choice of a surgical method. At the moderately expressed adhesive and scarring process an optimal method of reconstruction of continuity of large intestine is the intraabdominal formation of end-to-end or end-to-side anastomoses by modern staplers. In the case of pronounced adhesive and scarring process, and length of a stump 7 to 10 cm a method of choice is the operation of retrorectal voiding of the colon with supraanal colorectal anastomosis — updated Duamell operation.

Key words: reconstructive operations, patients with a «short» rectal stump, adhesive and scarring process.

* * *



УДК [616.33-008.17-031:611.329]-053.2

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА

О.Г. Юрин, С.В. Морозова*

(Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ, Российский научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом*, Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы*)

Из этой лекции вы узнаете:

- об эпидемиологических данных, свидетельствующих о пандемии ВИЧ-инфекции;
- о современной классификации ВИЧ-инфекции;
- о клинических проявлениях инфекционных эзофагитов, являющихся одним из ранних проявлений ВИЧ-инфекции;
- о принципах эффективного лечения инфекционных эзофагитов;
- о подходах к терапии ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция — единственная безусловно смертельная инфекционная болезнь, имеющая тенденцию к пандемическому распространению.

Пандемия ВИЧ-инфекции началась в конце 70-х годов. К началу 1998 г., по оценке Всемирной организации здравоохранения и Программы ООН по СПИДу, она поразила около 40 млн человек. Число умерших от этого заболевания оценивается в 11,7 млн человек, а ежедневно заражающихся ВИЧ — в 16 000 [30].

В России первый случай ВИЧ-инфекции у иностранного гражданина выявлен в 1985 г., у гражданина СССР — в 1987 г. В последующие годы рост заболеваемости был очень медленным. Однако с 1998 г. в стране началась повсеместная эпидемия ВИЧ-инфекции, связанная с ее распространением среди наркоманов [2, 3]. К началу декабря 1999 г. в России зарегистрировано более 24 000 больных ВИЧ-инфекцией.

Изучение заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека, началось с терминальных его состояний, которые первыми попали в поле зрения врачей и получили название *синдрома приобретенного иммунодефицита* (СПИД). Позже выяснилось, что это лишь финальная стадия длительно текущего инфекционного заболевания, получившего название ВИЧ-инфекции (*HIV-infection*).

Кроме того, оказалось, что список так называемых СПИД-индикаторных заболеваний, который неоднократно пересматривался и расширялся ВОЗ и центрами по контролю за заболеваниями США (CDC), далеко не исчерпывает всей полноты клинической картины ВИЧ-инфекции и даже только ее поздних стадий. В целом больные, отвечающие критериям СПИДа, составляют лишь ничтожную часть от всех больных ВИЧ-инфекцией, по нашим данным — 4%.

Поэтому в настоящее время за рубежом постановка диагноза СПИДа осуществляется в основном в целях эпидемиологического надзора, в то время как в медицинской практике объектом наблюдения и лечения врачей все больше становятся больные ВИЧ-инфекцией, находящиеся на более ранних стадиях болезни. В нашей стране изначально регистрировались именно все случаи ВИЧ-инфекции, а не только больные СПИДом.

Характерная черта ВИЧ-инфекции — полиэтиологичность развивающихся вторичных заболеваний и полиорганность поражений. В целом этапы развития болезни и развивающиеся поражения достаточно полно отражены в предложенной В.И. Покровским в 1989 г. классификации ВИЧ-инфекции [4], которая в 1993 г. утверждена Минздравом РФ как официально принятая Российская классификация ВИЧ-инфекции.

Российская классификация ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 1989)

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений:

2А — острая инфекция;

2Б — бессимптомная инфекция;

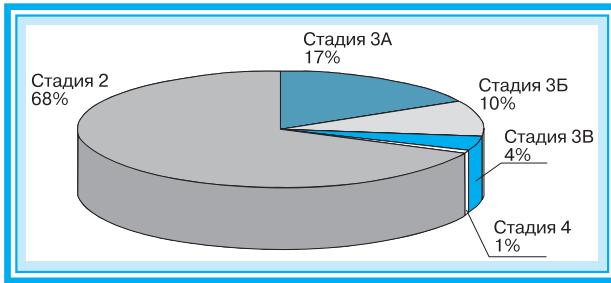
2В — персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

3. Стадия вторичных заболеваний:

3А — потеря массы тела <10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы;

3Б — потеря массы тела >10%; грибковые, вирусные, бактериальные, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; необъяснимая диарея или лихорадка более 1 мес; локализованная саркома Капоши;

3В — кахексия; генерализованные грибковые, вирусные, бактериальные, протозойные парази-



Распределение больных ВИЧ-инфекцией по стадиям заболевания

тарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; внелегочный туберкулез, атипичные микобактериозы; диссеминированная или висцеральная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы.

4. Терминальная стадия.

Распределение больных по стадиям болезни представлено на рисунке.

Как уже отмечалось, для ВИЧ-инфекции характерна полиорганность поражения. В патологический процесс могут включаться практически все органы, в том числе и органы желудочно-кишечного тракта. Часты и поражения пищевода. Они могут возникать на разных стадиях этого заболевания, а их этиологические причины могут быть различны.

Так, клинические проявления эзофагита (дисфагия, одинофагия, боли за грудиной), сопровождавшиеся эндоскопической картиной поражения пищевода вплоть до изъязвлений, описаны у больных, находящихся на самой ранней стадии заболевания — при так называемой острой ВИЧ-инфекции [24].

Однако поражения пищевода все же более характерны для поздних стадий ВИЧ-инфекции. Возникающая дисфагия может приводить к серьезным проблемам в питании [8]. В то же время, по данным М. Ренпасио et al., поражения пищевода могут в 48% случаев протекать бессимптомно [21].

Наиболее частым этиологическим агентом, вызывающим заболевания пищевода у больных ВИЧ-инфекцией, являются грибы рода *Candida* (50–70%), в первую очередь *Candida albicans*. В структуре вторичных заболеваний, обуславливающих возможность постановки диагноза СПИДа, они составляют в нашей стране почти $\frac{1}{5}$ и находятся на втором месте после туберкулеза. Следующими по частоте встречаемости являются поражения пищевода, обусловленные *цитомегаловирусом* (ЦМВ) и *вирусом простого герпеса* (ВПГ) [5, 19, 20, 21, 29]. Частота поражений ЦМВ составляет 10–20%, вызванных ВПГ — реже — 2–5% [9].

В целом дифференциальная диагностика этих поражений может быть довольно сложной, по-

скольку они представлены, по существу, одними клиническими проявлениями, отличающимися в основном лишь по степени их выраженности [25]. Для кандидозных эзофагитов характерно (но не обязательно) сочетание с кандидозным поражением слизистой оболочки полости рта, чаще в виде молочницы. Отмечаются дисфагия, которая может быть выраженной, и боли при глотании. Загрудинные боли, не связанные с глотанием, особенно выраженные, встречаются редко.

При эндоскопии выявляются, как правило, диффузные изменения. В запущенных случаях могут развиваться псевдомембранозные поражения, приводящие к непроходимости пищевода. Обычно кандидозный эзофагит хорошо поддается специфической терапии. Однако могут наблюдаться задержка нормализации эндоскопической картины и длительное выделение возбудителя [25, 27, 28].

В целом клиническая картина кандидозного эзофагита типична. В практических целях для ее описания, оценки прогрессирования болезни и эффективности терапии используется следующая шкала [12]:

- 1) единичные приподнятые бляшки белого цвета, до 2 мм в диаметре каждая;
- 2) множественные бляшки белого цвета, более 2 мм в диаметре каждая;
- 3) сливающиеся линейные или узловые налеты с изъязвлением слизистой оболочки или без них.

В отличие от кандидозного эзофагита при поражениях пищевода герпесвирусной этиологии боли при глотании обычно интенсивны. Характерны сильные загрудинные боли, не связанные с актом глотания.

Поражения пищевода, визуально наблюдаемые при эндоскопическом исследовании, имеют более локализованный характер. Поражения цитомегаловирусной этиологии могут иметь вид обширных глубоких, иногда единичных язв, длиной до 10 см. Для эзофагитов, вызванных ВПГ, характерны более мелкие (до 1–2 см в диаметре) множественные изъязвления [18, 25]. При инфекции, обусловленной ВПГ, поражения пищевода часто сочетаются с герпетическими высыпаниями на слизистой оболочке полости рта.

Этиологическая структура заболеваний пищевода у больных ВИЧ-инфекцией не ограничена тремя перечисленными агентами. Описаны поражения, вызванные грибами класса *Zygomycetes*, порядка *Actinomycetales*, вирусами Эпштейна–Барра и семейства *Papovaviridae*, бактериями (лактобациллы, β -гемолитический стрептококк и др.) и микобактериями [7, 11, 14, 15, 17, 22, 26].

Инфекционный эзофагит чаще всего ограничивается слизистой оболочкой. В исключительных случаях он вызывает трансмуральное воспаление, которое может привести к образованию стеноза или фистулы [7, 9, 19].

Большую роль в выяснении этиологии поражения пищевода играют инструментальные исследо-

Характеристика результатов эзофагоскопий у больных ВИЧ-инфекцией

Данные эзофагоскопии	Количество наблюдений	Результаты гистологического исследования	
		положительные	отрицательные
Воспалительно-дегенеративные заболевания пищевода	40	6	4
Афтозные язвы пищевода	1	1	
Кандидозный эзофагит	28	3	14
В том числе:			
без изъязвлений	18	2	8
с изъязвлениями	10	1	6
Без патологии	3	1	
В с е г о ...	72	11	18

вания, в первую очередь эзофагоскопия, в меньшей степени рентгенография с контрастированием, а также морфологические, микробиологические, вирусологические и серологические [5, 6, 10].

В ряде случаев этиология поражений пищевода у больных ВИЧ-инфекцией остается нераспознанной, и они расцениваются как идиопатические ВИЧ-ассоциированные поражения пищевода. Некоторые авторы считают, что они носят аутоиммунный характер. Однако существует мнение, что в большинстве случаев, особенно при наличии изъязвлений, они имеют все-таки цитомегаловирусную природу [25].

Характерные для ВИЧ-инфекции заболевания онкологической природы, в первую очередь саркома Капоши и реже лимфомы, также могут протекать с поражениями пищевода. В большинстве случаев, однако, они не проявляются клинически и могут являться случайными находками при эндоскопическом исследовании по другому поводу или обнаруживаться на секции.

Следует отметить, что у больных ВИЧ-инфекцией, имеющих элементы саркомы Капоши на коже и особенно на слизистых оболочках, эндоскопические исследования органов желудочно-кишечного тракта могут проводиться специально с целью выяснения распространенности процесса, что может иметь решающее значение для определения тактики лечения.

Данные о поражении пищевода в отечественной литературе немногочисленны. По данным С.В. Морозовой и соавт. [1, 16], проанализировавших результаты 72 эзофагогастродуоденоскопий у 57 больных, при 29 эзофагоскопиях были взяты биоптаты слизистой оболочки пищевода. Полученные результаты представлены в таблице.

При невозможности быстро провести адекватное обследование или при получении неопределенных его результатов дополнительным диагностическим критерием может являться ответ на терапию [23]. При поражении пищевода грибами рода *Candida* и ВПГ характерен быстрый ответ на адекватную терапию, а при ЦМВ-инфекции

часто приходится использовать препараты резерва [1].

При лечении поражений пищевода, развивающихся при ВИЧ-инфекции, следует учитывать, что если они и определяют тяжесть состояния больного, то являются лишь следствием основного заболевания — ВИЧ-инфекции. Поэтому помимо этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии вторичного заболевания (в данном случае заболевания пищевода) необходимо проводить терапию, направленную на подавление репликации ВИЧ.

В настоящее время в России разрешено к применению уже 11 противоретровирусных препаратов. Из них 6 являются представителями группы нуклеозидных аналогов ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (AZT, Ф-АЗТ, d4T, ddI, DDS, ЗТС), 2 ингибитора обратной транскриптазы, не являющихся аналогами нуклеозидов (невирапин, ифавиренц), и 3 из группы ингибиторов протеазы ВИЧ (индинавир, саквинавир, нелфинавир). Этого достаточно для проведения интенсивной комбинированной терапии, способной снизить концентрацию РНК ВИЧ в крови ниже определяемого уровня.

Эффективная противоретровирусная терапия — важное условие успеха лечения острых проявлений вторичного заболевания или их предотвращения, или по крайней мере отсрочки его рецидивов. Этиотропная терапия вторичных заболеваний пищевода у больных ВИЧ-инфекцией требует проведения помимо основного курса лечения поддерживающей терапии, которая может стать пожизненной.

При лечении кандидозного эзофагита препаратами первого ряда являются флуконазол и флуконазол. Последний за счет лучшей переносимости имеет преимущество у больных, находящихся на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции и имеющих много сопутствующих заболеваний. При нарушении глотания могут применяться парентеральные формы флуконазола.

Препараты применяются по следующим схемам:

- *кетоконазол* — по 0,4–0,8 г/сут перорально в течение 14–21 дня;
- *флуконазол* — по 0,05–0,4 г/сут перорально или внутривенно в течение 14–21 дня.

При неэффективности этих схем используют **препараты резерва**, являющиеся более токсичными и/или более дорогими:

- *амфотерицин В* — по 0,0003–0,0005 г/кг в сутки внутривенно в течение 5–7 дней;
- *интраконазол* — по 0,2–0,4 г/сут перорально в течение 14–21 дня.

Схемы поддерживающей терапии:

- *кетоконазол* — по 0,2 г/сут перорально;
- *флуконазол* — по 0,05–0,2 г/сут перорально;
- *амфотерицин В* — по 0,001 г/кг 1 раз в неделю внутривенно;
- *интраконазол* — по 0,2 г/сут.

Для лечения поражений пищевода ЦМВ препаратом первого ряда является *ганцикловир*, применяемый внутривенно по 0,01 г/кг в сутки в течение 14–21 дня. Затем переходят на поддерживающую терапию: препарат вводят в дозе, меньшей в 2 раза. В качестве поддерживающей терапии может использоваться пероральная форма ганцикловира.

Для лечения поражений, вызванных ВПГ, используется *ацикловир*. Он может назначаться в дозе от 1,0 до 4,0 г/сут перорально или внутривенно из расчета 0,01–0,015 г/кг в сутки. Затем переходят на поддерживающую терапию в дозе 0,6–2,0 г/сут.

К сожалению, рекомендуемый за рубежом в качестве препарата резерва при лечении поражений, вызванных ВПГ и ЦМВ, *фоскарнет* в России не применяется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция характеризуется полиэтиологичностью вторичных заболеваний и полиорганностью поражений. При ней могут поражаться все органы желудочно-кишечного тракта, в том числе пищевод.

Обусловленные ВИЧ-инфекцией поражения пищевода чаще имеют кандидозную этиологию. В связи с быстрым ростом числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита, ВИЧ-инфекция в России перестает быть редким заболеванием, и врачам всех специальностей, в том числе эндоскопистам, необходимо уметь ее диагностировать.

Список литературы

1. Морозова С.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. и др. Поражения пищевода у больных ВИЧ-инфекцией по данным эзофагоскопии // Эпидемиол. инфекц. бол. — 1998. — № 5. — С. 43–45.
2. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. — М.: Медицина, 1996. — 246 с.
3. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Савченко И.Г. и др. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России // Эпидемиол. инфекц. бол. — 1998. — № 5. — С. 4–33.
4. Покровский В.И. ВИЧ-инфекция или СПИД? // Тер. арх. — 1989. — Т. 61, № 11. — С. 3–5.
5. Bonacini M., Young T., Laine L. // Arch. Intern. Med. — 1991. — Vol. 151. — P. 1567–1572.
6. Cirello N.W., Lyon D.T., Schuller A.M. // Amer. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88, N 4. — P. 587–589.
7. Ezzell J.M., Bremer S., Adamed T.A. // Amer. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85, N 3. — P. 296–298.
8. Gelb A., Miller S. // Amer. J. Gastroenterol. — 1986. — Vol. 81. — P. 619–622.
9. John G. Bartlett. Medical management of HIV Infection Baltimore, Maryland, USA, 1997. — P. 296.
10. Kinnuel M.E., Boyle J.J. // Amer. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 86, N 7. — P. 898–900.
11. Kitchen V.S., Helbert M., Francis N.D. et al. // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P. 1223–1225.
12. Kodsi B.E., Wickremesinghe P.C., Kozinn P.J. et al. // Gastroenterology — 1976. — Vol. 71. — P. 715–719.
13. Korets S.H. Collaborative DHPG Treatment Study Group: Treatment of serious cytomegalovirus infection with 9-(1,3 dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in patient with AIDS and other immunodeficiencies // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 801.
14. Kotler D.P. et al. // Amer. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 84, N 3. — P. 313–317.
15. Margolis P.S., Epstein A. // Amer. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89, N 10. — P. 1900–1902.
16. Morozova S.V., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Yurin O.G. Diseases of the Gastrointestinal Tract (GIT) in HIV Infection Diagnosed by the Upper Digestive Endoscopy (UDE) // 7th United European Gastroenterology Week, Roma, Italy, 1999. — P. 0448E.
17. Naum S.M., Molloy P.J., Kania R.J. // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, N 5. — P. 1147–1148.
18. Onge G., Bezahler G.H. Giant esophageal ulcer associated with cytomegalovirus // Gastroenterology — 1982. — Vol. 83. — P. 127.
19. Paloscia R. et al. // Ital. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 27, suppl. 1. — P. 187.
20. Parente F., Ardizzone S., Carnuschi M. et al. // Amer. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89, N 3. — P. 416–420.
21. Pennacio M., Arrigoni A., Spandre M. // Ital. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 24, N 2. — P. 324–327.
22. Poles M.A., McMeeking A.A., Scholes J.V. et al. // Amer. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89, N 9. — P. 1569–1572.
23. Porro G.B., Parente F., Cernuschi M. // Amer. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 84, N 2. — P. 143–146.
24. Rabeneck I., Boyko W.J., McLean D.M. et al. Unusual esophageal ulcers containing enveloped

- virus-like particles in homosexual men // Gastroenterology – 1986. – Vol. 90. – P. 1882.
25. Sande M.A., Volberding P.A. The Medical Management of AIDS, Philadelphia, Pennsylvania, 1992. – P. 525.
26. Shechter M. N., Pal-main L. N., V. de Oliveira A. // AIDS. – 1991. – Vol. 5, N 2. – P. 238.
27. Tavitian A., Raufman J.P., Rosenthal L.E. et al. Ketoconazole resistant Candida esophagitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. – P. 443.
28. Tavitian A., Raufman J.P., Rosenthal L.E. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome // Ann. Intern. Med. – 1986. – Vol. 104. – P. 54.
29. Theise N.D., Rotterdam H., Dieterich D.T. // Amer. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 86, N 9. – P. 1123–1126.
30. UNAIDS/WHO-Report on the global HIV/AIDS epidemic June. 1998. – Geneva: WHO, 1998. – 50 p.

* * *



УДК 616.36-007

РЕДКАЯ АНОМАЛИЯ ПЕЧЕНИ

Н.Б. Губергриц, Э.Ф. Баринов, Н.Е. Баринаева, А.Д. Зубов, Ю.Э. Чирков,
Г.М. Лукашевич, Н.В. Момот, Э.Н. Станиславская, С.В. Кожемякин,
Ю.А. Загоренко, Л.А. Кондратенко

(Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, Украина)

Врожденные пороки формы печени встречаются редко. Один из их вариантов — добавочные доли печени, располагающиеся рядом и соединенные с ней сосудисто-секреторной или тканевой ножкой [1].

Одной из разновидностей таких аномалий является так называемая *доля Риделя*. Ее описал в 1888 г. немецкий хирург Бернгард Ридель (B. Riedel). Доля Риделя представляет собой языкообразный вырост, исходящий обычно из переднего края правой доли печени [2]. При наличии данной аномалии в толще доли Риделя проходит пузырный проток, берущий начало из желчного пузыря, расположенного под этой долей. Как правило, такая аномалия протекает бессимптомно. Однако у $1/3$ больных она сочетается с холециститом [1].

Эмбриогенез развития доли Риделя представляется следующим: растущая закладка печени образует выпячивание в вентральной брыжейке — печеночный дивертикул. В дивертикуле по мере его увеличения выделяются две части — краниальная и каудальная. Первая врастает в мезенхиму вентральной брыжейки, разделяясь на правую и левую порции. Из краниальной части формируется печень. Каудальная часть, не образуя эпителиальных тяжей, растет как полый орган, формируя желчный пузырь и его проток [3].

Вероятно, доля Риделя формируется следующим образом: при делении печеночного дивертикула каудальная часть включает в свой состав часть эпителиальных клеток, которые в норме должны были остаться в краниальной части. Из этих клеток, по-видимому, и формируется печеночная паренхима в виде доли Риделя. Приводим описание больного со сходной аномалией.

Больной Г., 45 лет, электрик, житель Донецкой области, находился в гастроэнтерологическом отделении клиники внутренних болезней № 1 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького с 25 февраля по 16 марта 1999 г. При поступлении предъявлял жалобы на ноющие боли в правом подреберье, правой половине мезо- и гипогастрия, преимущественно натощак, изжогу. Appetit сохранен, стул не нарушен, масса тела стабильна.

Анамнез болезни. С 1993 г. беспокоят боли в правом подреберье, в правой половине мезогастрия и в эпигастрии. В 1997 г. диагностирован хронический гепатит. Принимал эссенциале и карсил без существенного эффекта. Состояние ухудшилось в сентябре 1998 г., когда усилились боли в животе и диспептические явления.

Анамнез жизни. В период новорожденности оперирован по поводу пилоростеноза. После операции родителям было сообщено о каких-то необычных изменениях со стороны органов брюшной полости. Более конкретной информации Г. сообщить не смог, а история болезни в архиве местного стационара не сохранилась. В 1957 г. оперирован по поводу грыжи белой линии живота. Больной имеет 2 здоровых сыновей, его родители и брат здоровы. Травм органов брюшной полости не было.

Объективно. Состояние удовлетворительное, питание достаточное. Кожа обычной окраски, субиктеричность склер и мягкого неба.

Живот при поверхностной пальпации мягкий. Вся правая половина живота занята плотным образованием размерами 10×2 см. При глубокой пальпации в правой подвздошной области (кроме слепой кишки) пальпируется вертикально расположенное болезненное образование цилиндрической формы размерами $(7-8) \times 2-3$ см, легко смещаемое. Правая половина мезогастрия и верхняя часть гипогастрия заняты плотным образованием с четкими границами размерами 10×2 см, которое не смещается, чувствительно. Большая кривизна желудка на 2 см выше пупка. Умеренная болезненность в эпигастрии. Нижний край правой доли печени четко не пальпируется. Нижний край левой доли на 2–3 см ниже реберной дуги, несколько уплотнен, чувствителен. Селезенка не пальпируется. Отоков нет.

Данные исследований. *Общий анализ крови:* эр. — $4,94 \times 10^{12}/л$, Hb — 158 г/л, цв. пок. — 0,9, л. — $4,2 \times 10^9/л$, п. — 3%, с. — 65%, э. — 1%, мон. — 3%, лимф. — 28%, СОЭ — 20 мм/ч.

Общий анализ мочи: патологии не выявлено.

Биохимический анализ крови: общий белок — 78 г/л, альбумины — 47%, глобулины — 53%, α_1 -глобулины — 5%, α_2 -глобулины — 12%, β -гло-

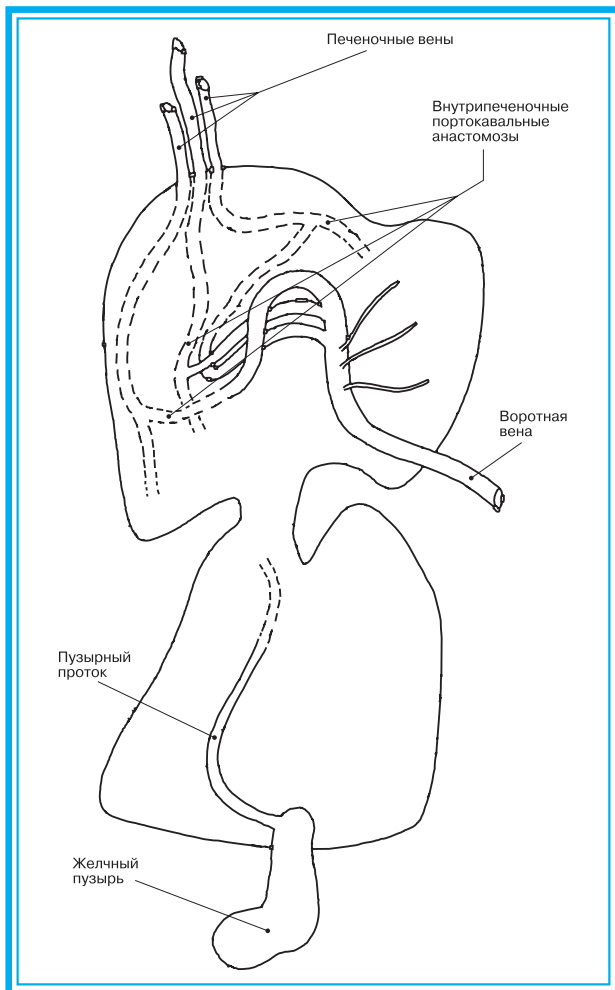


Рис. 1. Анатомическая аномалия печени больного Г.

булины — 14%, γ -глобулины — 22%; глюкоза — 5 ммоль/л; активность амилазы — 24 г/(ч л), АсАТ — 0,42 ммоль/(ч л), АлАТ — 0,82 ммоль/(ч л), щелочной фосфатазы —

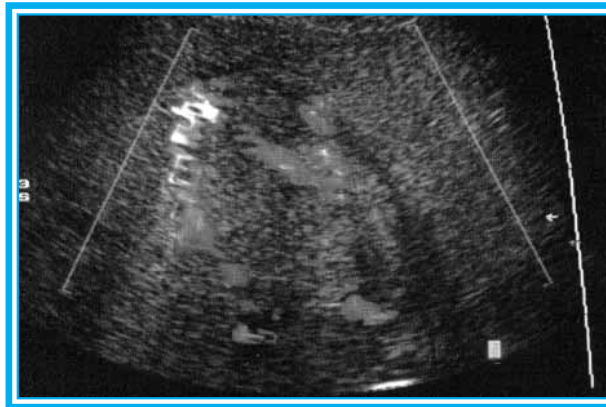


Рис. 2. Допплерограмма печени больного Г. (Объяснение в тексте)

1,3 ммоль/(ч л), γ -глутамилтранспептидазы — 1,2 ммоль/(ч л); общий холестерин — 5,3 ммоль/л; билирубин общий — 11,0 мкмоль/л (за счет непрямого).

Маркеры вирусов гепатита В, С, Е, G не выявлены.

Эхокардиоскопия: признаки минимального пролапса митрального клапана.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: анатомическая аномалия печени (рис. 1). Паренхима однородная, повышенной эхогенности, без очаговых изменений. Желчный пузырь низко расположен (в тазу), увеличен в размерах, стенка утолщена. В области его дна — дивертикул. Имеются перегибы и перетяжки в области дна, тела и шейки, в просвете много густой желчи, эховзвесь. Размеры селезенки не изменены, ткань ее однородна. Поджелудочная железа не увеличена, однородна, эхогенность несколько повышена.

При доплеровском цветном картировании сосудистой системы печени определяется атипич-

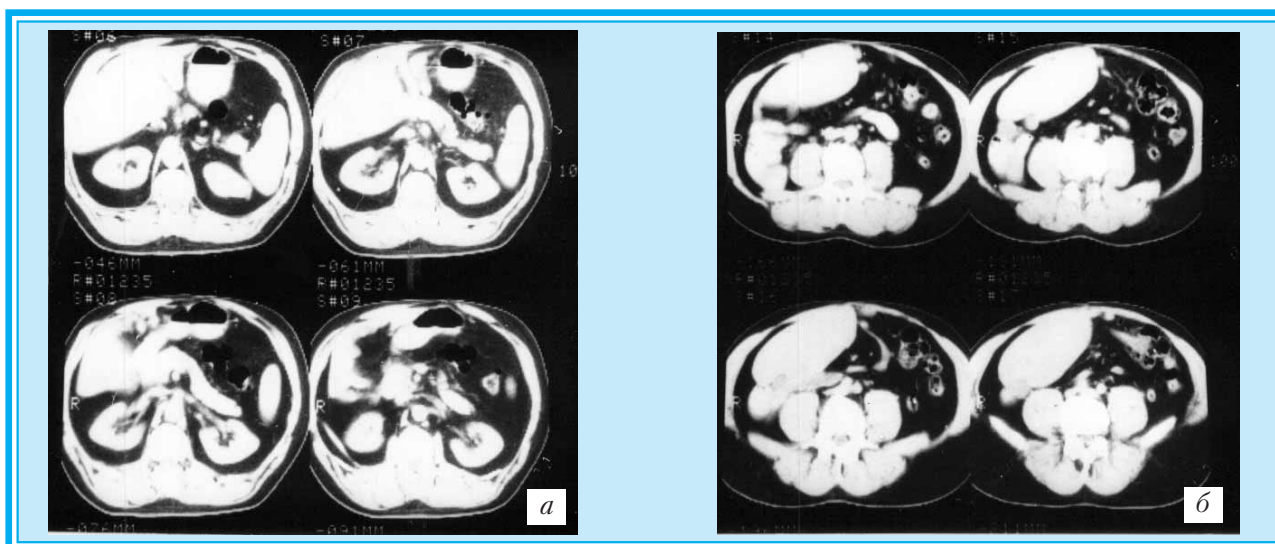


Рис. 3 а, б. Компьютерная томограмма больного Г. (Объяснение в тексте)

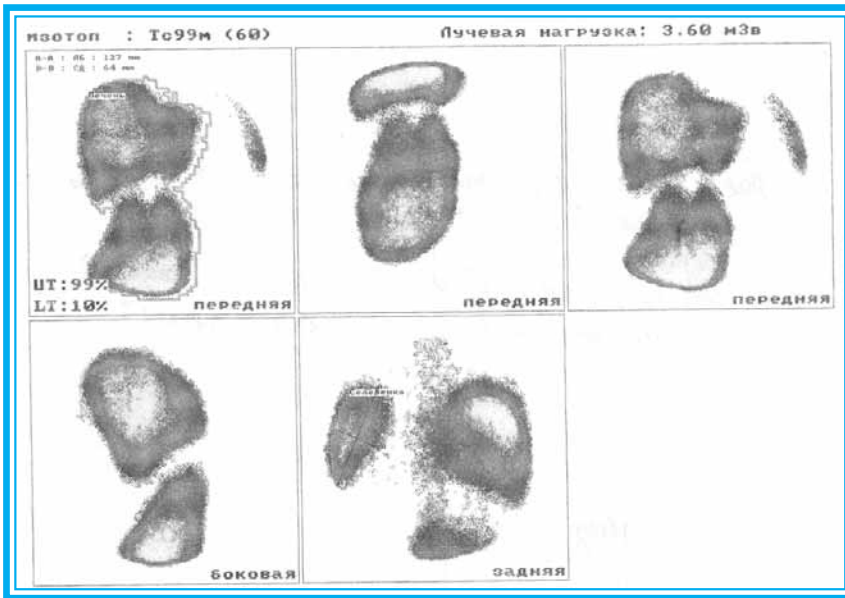


Рис. 4. Сцинтиграфия печени больного Г. (Объяснение в тексте)

ное строение системы портальной вены в виде отдельных стволов. Создается впечатление о наличии анастомозов между сосудами системы воротной вены и печеночными венами (рис. 1, 2).

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства в пероральным контрастированием (рис. 3 а, б): определяется аномалия развития печени — удвоение? Структура ее однородная, очагов патологической плотности не выявлено. Селезенка, почки, надпочечники в норме. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены.

Сцинтиграфия (рис. 4): печень неправильной формы, представлена практически равноценными функционально активными участками ее ткани, соединенными небольшими паренхиматозными перетяжками (обширный дефект накопления, обусловленный объемным процессом?). Суммарная концентрация радиоколлоида в ткани печени умеренная. Селезенка не увеличена, обычно поглощает радиоколлоид.

Заключение: аномалия развития печени (ее удвоение?) без признаков портальной гипертензии. С учетом данных УЗИ и КТ — отсутствие объемного процесса.

Холецистография (рис. 5): через 14 ч после приема 6 таблеток холевида наметилась тень желчного пузыря малой интенсивности. На этом фоне введено внутривенно 20 мл 50% раствора билигноста. Рентгенограммы выполнены на 60-й и 90-й минутах. Тень желчного пузыря достигла высокой интенсивности. Желчный пузырь гипотоничен, в вертикальном положении располагается над входом в малый таз, по ходу его определяется несколько перетяжек, у дна его — дивертикул. Через 24 ч в желчном пузыре следы йодированной желчи.

Заключение: гипотоничный желчный пузырь,

перихолецистит, дивертикул желчного пузыря, нарушение его эвакуаторной функции.

Фиброзофагогастродуоденоскопия: пищевод и желудок без особенностей. Складки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки гиперемированы. В 2 см от сфинктера Кападжи — дополнительный большой (фатеров) сосочек двенадцатиперстной кишки (?), полип двенадцатиперстной кишки (?). Фатеров сосочек в обычном месте увеличен до 0,8–1 см, слизистая оболочка в его зоне гиперемирована. Перистальтика двенадцатиперстной кишки усилена, хаотична.

Пункционная биопсия печени из обоих участков печеночной паренхимы (гистоморфологическая картина сходна): в гепатоцитах вакуольная и жировая дистрофия, полиморфизм ядер, умеренное снижение содержания гликогена, единичные ступенчатые некрозы гепатоцитов, очаги склероза с клеточной инфильтрацией.

Заключение: хронический гепатит со слабой активностью.

Клинический диагноз: хронический гепатит со слабовыраженной активностью на фоне аномалии формы печени (добавочная доля). Хронический



Рис. 5. Холецистограмма больного Г.

холецистит в стадии обострения. Перихолецистит. Гипомоторная дискинезия желчного пузыря. Дивертикул желчного пузыря. Хронический гастроудоденит в стадии нерезкого обострения. Папиллит. Пропалс митрального клапана, Н₀.

Особенность данного случая состоит в наличии двух практически равных по размерам и функции участков паренхимы печени, а также в наличии двух больших (фатеровых) сосочков двенадцатиперстной кишки, необычное строение сосудистой системы печени. Эти особенности отличают аномалию печени у нашего больного от классического описания доли Риделя. В последнем случае дополнительная доля имеет значительно меньшие размеры, чем основная паренхима пече-

ни, нет удвоения большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

У нашего больного принцип эмбриогенеза аномалии печени, вероятно, тот же, что и при наличии доли Риделя. Однако дополнительная доля у него имела тенденцию к отделению от основной паренхимы печени (тенденция к удвоению печени!). В результате — склонность к удвоению большого сосочка двенадцатиперстной кишки, образование двух функционально равных участков паренхимы печени.

Клиническое течение болезни, вероятно, в большей мере обуславливалось хроническим холециститом с гипомоторной дискинезией желчного пузыря и перихолециститом.

Список литературы

1. Блюгер А.Ф., Акопян В.Г. Печень: пороки развития // БМЭ: В 30 т. — 3-е изд. — М.: Сов. энцикл., 1982. — Т. 19. — С. 172–173, стб 498–499.
2. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гистология. — Рига : Звайгзне, 1984. — 405 с.
3. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976. — 415 с.

* * *

УДК 616.36-004.7-039:[616.36-002-06:616.37-002]-092:612.017.1

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ — АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ-ПЕРЕКРЕСТ И ИНФИЦИРОВАНИЕ HGV

(Клиническое наблюдение)

Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина, П.Е. Крель, И.В. Попова

(Кафедра терапии и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, академическая группа академика РАМН В.В. Серова, кафедра патологической анатомии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В клинической практике не всегда представляется возможным соотнести весь имеющийся спектр клинических, лабораторных, иммунологических и морфологических изменений с одной нозологической формой поражения печени, то есть когда имеются признаки сочетания заболеваний — так называемые перекрестные формы.

Затруднения при проведении дифференциального диагноза обусловлены также неоднозначностью современного понимания некоторых болезней печени, в частности *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ), без обнаружения *антимитохондриальных антител* (АМА) в сыворотке крови. Приводим клиническое наблюдение, сложность трактовки которого была вызвана изложенными обстоятельствами.

У больной С., 59 лет, в 1983 г. было зарегистрировано повышение СОЭ до 40–60 мм/ч. В 1985 г. выполнены экстирпация правой доли и субтотальная резекция левой доли щитовидной железы по поводу диффузного узлового зоба (морфологически верифицирован аутоиммунный тиреоидит), назначена заместительная терапия тиреоидными гормонами (L-тироксин — 50–100 мкг/сут). Повышение СОЭ (30 мм/ч) сохранялось. В этом же году впервые зарегистрировано 7-кратное повышение активности *щелочной фосфатазы* (ЩФ). В течение последующих 10 лет чувствовала себя удовлетворительно, не обследовалась (см. таблицу).

В 1995 г. появились кожный зуд, сухость слизистых оболочек, носовые кровотечения, боли в суставах кистей, быстрая утомляемость. При об-

следовании: гепатомегалия (размеры по Курлову — 12–10–10 см), повышение уровня активности аминотрансфераз — АсАТ — 7-кратное, АлАТ — 8-кратное, биохимические маркеры холестаза — активность ЩФ — 8-кратное увеличение, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) — 7-кратное, гипергаммаглобулинемия (2,9 г%), СОЭ — 42–62 мм/ч. Диагностирован хронический активный гепатит. Проводилось лечение эссенциале, сеансами плазмафереза. Достигнуто некоторое улучшение самочувствия (уменьшились кожный зуд и утомляемость). Однако гиперферментемия персистировала. В 1996 г. беспокоили кожный зуд и выраженная слабость.

При обследовании в американском госпитале в Париже: гиперпротеинемия (8,8 г/л), повышение уровней иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови; обнаружены *антинуклеарные антитела* (АНА) в титре 1:160; АМА, в том числе М2-подтипа, не выявлены. От биопсии печени больная отказалась. Клинико-лабораторная картина расценена как аутоиммунный гепатит.

В декабре 1996 г. поступила в клинику терапии и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова. При обследовании: кожный покров пигментирован, множество экскориаций, яркая пальмарная эритема. В легких над базальными отделами — крепитация. Печень плотная, край острый, размеры по Курлову — 13/5–11–10 см. Селезенка не пальпировалась.

Выраженный синдром холестаза (ЩФ — 1552 ед./л, норма — до 220 ед./л; ГГТП — 84 МЕ, норма — до 28 МЕ; общий билирубин — 1,0 мг%, прямой билирубин — 0,8 мг%), АсАТ — 52 МЕ (норма — до 20 МЕ), АлАТ — 37 МЕ (норма — до 20 МЕ), СОЭ — 55 мм/ч, общий белок — 95 г/л, гамма-глобулины — 2,5 г%, IgA — 810 мг% (норма — до 404 мг%), IgM — 550 мг% (норма — до 198 мг%), IgG — 1820 мг% (норма — до 1630 мг%), *ревматоидный фактор* (РФ) в реакции Ваалера–Роуза (Волера–Роуза) — 1:640 и в латекс-тесте — 3+, положительный LE-клеточный тест — большое количество *круглых гомогенных гематоксилиновых телец* (КГГТ) и розеток, единичные LE-клетки.

АНА, антитела к гладкой мускулатуре и АМА не обнаружены.

При вирусологическом тестировании (маркеры гепатитов В, С и G) выявлена RNA HGV в сыворотке крови.

Биопсия печени: портальные тракты значительно расширены за счет лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью большого количества плазматических клеток (рис. 1), отмечаются дуктопения и деструктивные изменения желчных протоков с гранулематозной реакцией вокруг них (рис. 2). В дольках — множественные инфильтраты лимфогистиоцитарного состава (рис. 3) и мягкий фиброз. При анализе морфологических изменений ткани печени констатированы признаки хронического негнойного гранулематозного

деструктивного холангита в сочетании с портальным гепатитом и лобулярным компонентом, что не противоречило диагнозу ПБЦ II стадии.

Крепитация в легких и увеличение количества лимфоцитов до 47% в жидкости бронхоальвеолярного лаважа свидетельствовали в пользу лимфоцитарного фиброзирующего альвеолита. Клинические признаки ксеростомии, атрофического ринофаринголарингита, атрофического бронхита в сочетании с инфильтрацией лимфоидными клетками стромы малых слюнных желез (биопсия слизистой оболочки нижней губы) указывали на синдром Шегрена (рис. 4).

Клинико-лабораторные и морфологические данные, полученные при обследовании больной, соответствуют ПБЦ. Однако обращает на себя внимание отсутствие АМА в сыворотке крови при указании в анамнезе на выявление АНА.

В 1987 г. G. Brunner и O. Klinge [1] описали 3 подобных наблюдения, в которых морфологические изменения ткани печени соответствовали ПБЦ, но в сыворотке крови не были обнаружены АМА, однако выявлены АНА в высоком титре. Было высказано предположение об атипичной форме ПБЦ и, учитывая положительную динамику активности печеночного процесса у всех 3 наблюдаемых больных в ответ на терапию преднизолоном и азатиоприном, авторы первыми попытались разграничить классический АМА-положительный ПБЦ и атипичную его форму — АМА-негативную с положительными АНА, назвав это заболевание *иммунным холангитом* [1].

P. Michieletti et al. [15] показали 100% частоту обнаружения АНА при АМА-негативном варианте ПБЦ и высказали предположение о возможной нозологической самостоятельности АМА-негативного-АНА-положительного варианта заболевания, используя термин "*аутоиммунный холангит*" (АИХ), впоследствии утвердившийся в литературе [15, 16].

Отсутствие АМА и положительные на определенном этапе заболевания АНА у больной с клинико-лабораторной и морфологической картиной ПБЦ заставляли предполагать наличие АИХ, поскольку указанные признаки являются критериями, положенными в основу выделения этого заболевания [1, 15, 16]. Однако необходимо иметь в виду, что методы, наиболее часто применяемые для выявления АМА в сыворотке крови, обладают небольшой чувствительностью. Так, при использовании реакции непрямой иммунофлюоресценции на криостатных органных срезах лабораторных животных или культуре клеток АМА отсутствовали у 7–14% больных ПБЦ [9, 14].

Применение современных методов выявления АМА (иммуноферментный анализ и иммуноблоттинг) позволяет обнаружить указанные антитела в сыворотке почти у 100% больных ПБЦ [13]. С другой стороны, положительные АНА при ПБЦ не считаются редкими (до 31–70%) [2, 18] и их выявление у больных ПБЦ не может служить до-

Клиническое течение заболевания у С., 59 лет, 1983–1997 гг.

Симптом, показатель	1983	1985	1995	1996		1997	
				VI	XII	II	XII
				Париж		Клиника им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова	
Зоб						Биопсия печени	
Кожный зуд						Биопсия слюнных желез	
Сухость слизистых оболочек						БАЛ	
Артралгии							
Гепатомегалия			12–10–10 см		13/5–11–10 см		
АсАТ, количество норм			7	4	7–8	2,5	1,7
АлАТ, количество норм			8	5	7–8	2	1,2
ЩФ, количество норм		7	8	6	8–10	7	4,5
ГГТП, количество норм			7		6–7	3	2,2
γ-Глобулины, мг%			2,9		2,5–2,8	2,5	1,9
Общий белок, г/л					88	95	84
СОЭ, мм/ч	40–60	30	42–62		55–60	55	28
АНА					1:160	Отриц.	Отриц.
АМА					Отриц.	Отриц.	
RNA HGV						+	
LE-клетки, КГГТ, розетки						+	Отриц.
Диагноз		АИТ	ХАГ		АИГ	ПБЦ–АИГ-перекрест, инфицирование HGV	
Лечение		L-тироксин – 50–100 мкг/сут	Эссенциале Плазмаферез			Урсофальк – 750 мг/сут D-пеницилламин – 500 мг/сут Азатиоприн – 50 мг/сут, 75 мг/сут	

Примечание: АИТ – аутоиммунный тиреоидит, ХАГ – хронический активный гепатит, АИГ – аутоиммунный гепатит, БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, АНА – антинуклеарные антитела, АМА – антимитохондриальные антитела, КГГТ – круглые гомогенные гематоксилиновые тельца, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

статочным основанием для выделения новой формы поражения печени, в частности АИХ.

Кроме того, при сравнении больных АМА-негативным и АМА-позитивным ПБЦ не выявлено статистически значимой и закономерной разницы между ними по клиническим, лабораторным, иммунологическим и морфологическим критериям и ответу на лечение [8, 12, 14–17, 21].

Приведенные данные не подтверждают правомочность выделения АИХ на основании АМА/АНА-статуса и указывают на формальность критериев G. Brunner и O. Klinge, в связи с чем их нельзя считать диагностическими при постановке данного диагноза.

Многие авторы считают также необоснованным выделение АИХ как новой нозологической формы. Не выявлено существенных различий между группами больных АМА-позитивным ПБЦ и АИХ по клиническим, лабораторным, иммунологическим, морфологическим и иммуногистохи-

мическим признакам, а также по ответу на проводимое лечение [6, 10, 11, 19, 20]. Эти факты свидетельствуют о том, что характеристики ПБЦ и АИХ совпадают, что, в свою очередь, не позволяет считать АИХ самостоятельным заболеванием, отличающимся от классического ПБЦ.

Таким образом, можно полагать, что АИХ как нозологически обособленного заболевания не существует.

С учетом представленных данных клинико-лабораторная и морфологическая картина заболевания в нашем наблюдении соответствует течению ПБЦ. В то же время тщательный анализ картины заболевания позволяет отметить ряд важных особенностей, заставляющих предполагать смешанную форму поражения печени – ПБЦ–АИГ-перекрест. Об этом свидетельствуют значительная иммунологическая активность болезни, выражающаяся в гипергаммаглобулинемии, гиперпротеинемии с несвойственной ПБЦ поликлональной иммуно-

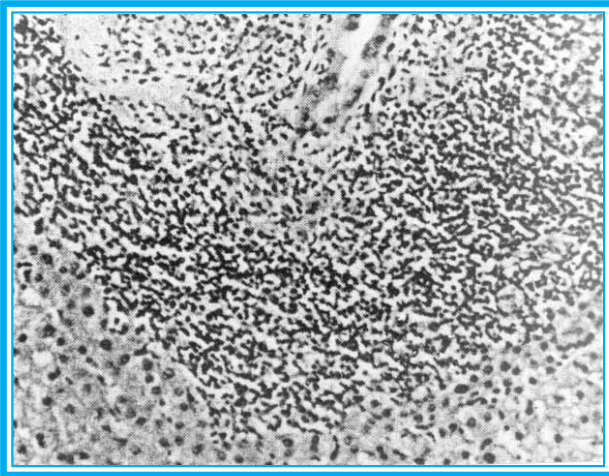


Рис. 1. Расширенный порталный тракт с инфильтратом из лимфоцитов и плазматических клеток. Частично виден желчный проток с признаками хронического деструктивного негнойного холангита

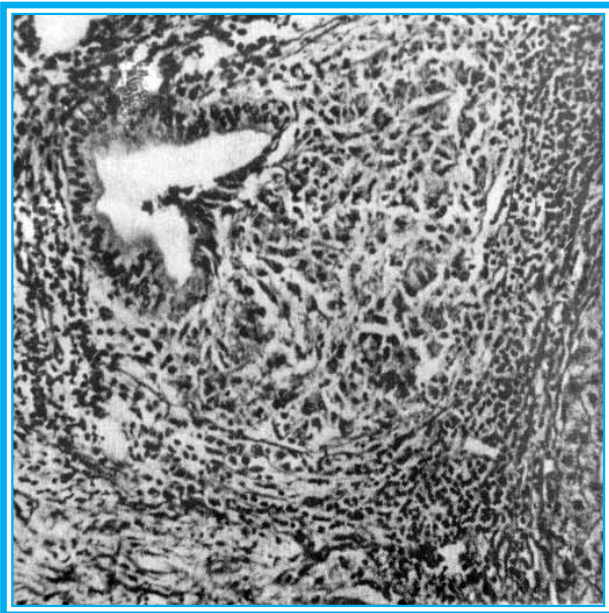


Рис. 2. Эпителиоидно-клеточная гранулема, связанная со стенкой желчного протока. Желчный проток с признаками хронического деструктивного негнойного холангита

глобулинопатей, положительный LE-клеточный тест и ранее определяемые АНА. Выявленные при морфологическом исследовании плазматические клетки в инфильтратах порталных трактов, равно как и системные проявления, являются характерными как для АИГ, так и для ПБЦ [4, 9].

Наличие лобулярного компонента, свойственного вирусным поражениям печени, у больной ПБЦ–АИГ-прекрестом и HGV-инфекцией, на наш взгляд, представляет особый интерес. Подобное сочетание двух заболеваний аутоиммунной природы и персистирующей вирусной инфек-

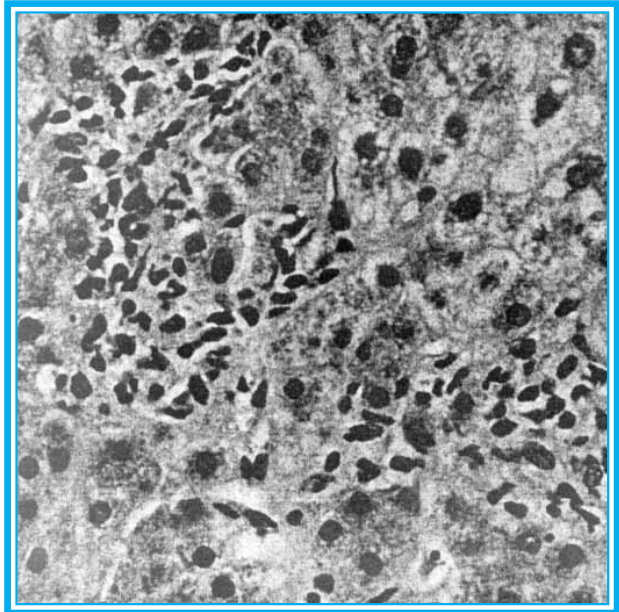


Рис. 3. Внутридольковые очаговые скопления воспалительных клеток (лобулярный гепатит)

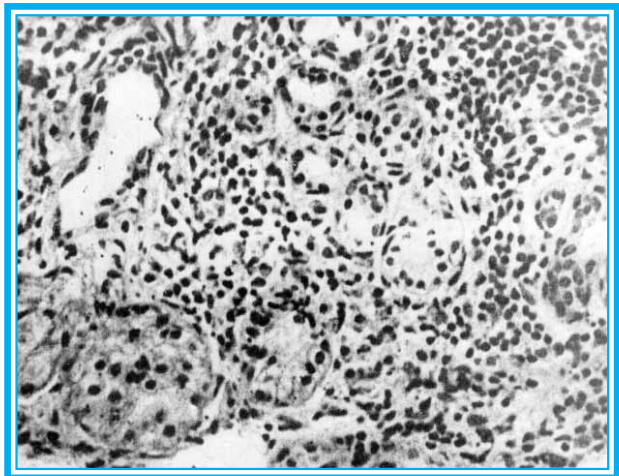


Рис. 4. Диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация малых слюнных желез

ции позволяет предполагать причинно-следственную взаимосвязь в их возникновении. Однако роль HGV в развитии поражения печени не установлена. Имеются данные о сходной частоте его обнаружения при ПБЦ, алкогольной болезни печени и при коинфекции HCV [5].

С другой стороны, показано, что при HGV-инфекции часто выявляется повреждение внутрипеченочных желчных протоков с развитием холестаза [3]. Хотя роль HGV в развитии АИГ также не показана, однако маркеры HGV-инфекции, в частности RNA HGV, при АИГ выявляются в 6,7–12,5% случаев [7]. Эти данные позволяют обсуждать роль HGV в развитии поражения пе-

чени у нашей больной, в том числе и как возможного этиологического или триггерного фактора развития как ПБЦ–АИГ-перекреста.

Таким образом, окончательный диагноз больной С. можно сформулировать следующим образом: *первичный билиарный цирроз–аутоиммунный гепатит-перекрест* умеренной степени активности с системными проявлениями (аутоиммунный тиреоидит анамнестически, синдром Шегрена, фиброзирующий альвеолит), инфицирование НГВ.

После верификации диагноза больной были назначены азатиоприн по 50 мг/сут (высокая трудноконтролируемая артериальная гипертензия и риск развития остеопороза заставили отказаться от использования глюкокортикостероидов), урсоедоксихолевая кислота (урсофальк) по

750 мг/сут и D-пеницилламин по 500 мг/сут. Назначение D-пеницилламина обуславливалось, в первую очередь, наличием фиброзирующего альвеолита.

На фоне терапии отмечена четкая положительная динамика: в течение 1,5 мес исчез кожный зуд, улучшились лабораторные показатели цитолиза и холестаза (АсАТ – 35 МЕ, АлАТ – 25 МЕ, ЩФ – 1012 ед./л, ГГТП – 62 МЕ).

Через 12 мес масса тела больной возросла на 2 кг, активность АсАТ стала 22 МЕ, АлАТ – МЕ, ЩФ – 535 ед./л, ГГТП – 41 МЕ, СОЭ – 28 мм/ч, общий белок – 84 г/л, гамма-глобулины – 1,9 мг%. Доза азатиоприна увеличена до 75 мг/сут.

Продолжается динамическое наблюдение больной.

Список литературы

1. Brunner G., Klinge O. Ein der chronisch-destruktiv-tirenden nicht-eitrigen Cholangitis ähnliches Krankheitsbild mit antinuklearen Antikörpern (Immuncholangitis) // Dtsch Med. Wschr. – 1987. – Bd 112, N 38. – S. 1454–1458.
2. Christensen E., Crowe J., Doniach D. et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 cases // Gastroenterology. – 1980. – Vol. 78, N 2. – P. 236–246.
3. Colombatto P., Randone A., Civitico G. et al. Hepatitis G virus RNA in the serum of patients with elevated gamma glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase: a specific liver disease? // J. Viral. Hepat. – 1996, Vol. 3, N 6. – P. 301–306.
4. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies // Dig. Dis. Sci. – 1995. – Vol. 40, N 2. – P. 435–456.
5. Diamantis I.D., Kouroumalis E., Koulentaki M. et al. Influence of hepatitis G virus infection on liver disease // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 16, N 12. – P. 916–919.
6. Goodman Z.D., McNally P.R., Davis D.R., Ishak K.G. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases // Dig. Dis. Sci. – 1995. – Vol. 40, N 6. – P. 1232–1242.
7. Heringlake S., Tillmann H.L., Cordes-Temme P. et al. GBV-C/HGV is not the major cause of autoimmune hepatitis // J. Hepatol. – 1996. – Vol. 25, N 6. – P. 980–984.
8. Invernizzi P., Crosignani A., Battezzati P.M. et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis // Hepatology – 1997. – Vol. 25, N 5. – P. 1090–1095.
9. Kaplan M.M. Primary biliary cirrhosis // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335, N 21. – P. 1570–1580.
10. Kaserer K., Exner M., Mosberger I. et al. Characterization of the inflammatory infiltrate in autoimmune cholangitis. A morphological and immunohistochemical study // Virchows Arch. – 1998. – Vol. 432, N 3. – P. 217–222.
11. Kaserer K., Sedivy R., Mosberger I. et al. Charakterisierung des Entzündungszellinfiltrats bei Autoimmun-Cholangitis: Eine immunhistochemische Studie // Verh. Dtsch Ges. Pathol. – 1996. – Bd 80. – S. 272–275.
12. Kim W.R., Poterucha J.J., Jorgensen R.A. et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? // Hepatology. – 1997. – Vol. 26, N 1. – P. 22–26.
13. Kitami N., Komada T., Ishii H. et al. Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // Intern. Med. – 1995. – Vol. 34, N 6. – P. 496–501.
14. Lacerda M.A., Ludwig J., Dickson E.R. et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // Amer. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90, N 2. – P. 247–249.
15. Michieletti P., Bassendine M.F., Heathcote E.J. et al. Antimitochondrial antibody (AMA) negative primary biliary cirrhosis (PBC) or autoimmune cholangitis? // Hepatology. – 1992. – Vol. 16. – P. 568. Citation N 218 in the Biennial scientific meeting and postgraduate course, June 3–6, 1992, Brighton, United Kingdom.
16. Michieletti P., Wanless I.R., Katz A. et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis // Gut. – 1994. – Vol. 35, N 2. – P. 260–265.
17. Nakanuma Y., Harada K., Kaji K. et al. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis negative for antimitochondrial antibodies // Liver. – 1997. – Vol. 17, N 6. – P. 281–287.
18. Rimmel T., Piirsoo A., Koiveer A. et al. Clinical significance of different antinuclear antibodies pat-

- terns in the course of primary biliary cirrhosis // Hepatogastroenterology. — 1996. — Vol. 43, N 11. — P. 1135–1140.
19. Salo J., Caballeria L., Bruquera M. et al. Cholangitis autoimmune o cirrhosis biliar primaria sin anticorpos antimitocondriales? // Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 20, N 1. — P. 5–10.
20. Taylor S.L., Dean P.J., Riely C.A. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimito-
- tochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // Amer. J. Surg. Pathol. — 1994. — Vol. 18, N 1. — P. 91–99.
21. Tsuneyama K., Van De Water J., Van Thiel D. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 1995. — Vol. 22, N 5. — P. 1440–1446.

* * *

УДК 616.329-079.4:616.74-009

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА

А.Н. Гаджиев

(Российский научный центр хирургии РАМН, Москва)

Одним из ведущих симптомов всех *нервно-мышечных заболеваний пищевода* (НМЗП), как известно, является расстройство глотания. В свою очередь, дисфагия является грозным признаком многих других заболеваний, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике НМЗП. Поскольку диагностические ошибки в этих случаях встречаются нередко, очень важна своевременная правильная дифференциальная диагностика функциональной непроходимости кардии и опухолей пищевода кардиоэзофагеальной локализации [3, 4, 8, 9].

В основу данной работы положен 30-летний опыт диагностики и лечения (с 1970 по июнь 2000 г.) в отделении хирургии пищевода и желудка РНЦХ РАМН более 2000 пациентов с такими заболеваниями пищевода, как кардиоспазм, ахалазия кардии, первичный диффузный эзофагоспазм, доброкачественные опухоли и дивертикулы, рак, *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) и рефлюкс-эзофагит, ожоговая и пептическая стриктуры пищевода.

Следует иметь в виду, что в отличие от больных с НМЗП пациенты с раком кардии имеют, как правило, более пожилой возраст и короткий анамнез. У них обычно быстро нарастают симптомы. Особенно быстро появляется дисфагия, которая прогрессирует и неблагоприятно сказывается на общем состоянии больных.

В то же время у большинства больных (около 60%) с НМЗП предшествует психическая травма. Характерный анамнез, большая продолжительность и относительно благоприятное течение НМЗП, удовлетворительное состояние больного

и перемежающийся характер дисфагии в начале заболевания свидетельствуют о нераковом поражении пищевода [4, 6].

Большое значение в диагностике рака кардиоэзофагеальной области имеют рентгенологическое и эндоскопическое исследования. Однако следует иметь в виду, что рентгенологическая картина рака и кардиоспазма в ряде случаев может быть неразличима. Эндоскопическое исследование при всех заболеваниях пищевода строго обязательно. При обоснованном подозрении на рак оно дополняется биопсией, имеющей основополагающую роль в верификации диагноза.

Необходимо отметить, что в некоторых случаях и эндоскопическое исследование может давать ошибки, особенно если эндоскоп не удается провести в желудок. Как правило, главные трудности в эндоскопической дифференциальной диагностике НМЗП и рака кардии возникают при подслизистом росте опухоли [6, 7, 8].

Проводя дифференциальную диагностику НМЗП, необходимо также помнить о возможности рефлекторного спазма *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) при раке субкардиального отдела желудка, а также при субкардиальной язве, наддиафрагмальном дивертикуле пищевода и ГПОД. Поэтому для диагностики и дифференциальной диагностики НМЗП необходимо помимо рентгенологического и эндоскопического исследований обязательно проводить эзофагоманометрию [4, 9].

Резко расширенный пищевод, сдавливая соседние органы, может имитировать опухоль средостения. Основными симптомами опухоли средостения являются: затрудненное дыхание, одыш-

ка, кашель, цианоз, отек шеи и лица, анзиоко- рия, сердцебиение, осиплость голоса. Рентгено- логическое исследование с контрастной массой позволяет в таких случаях выявить контуры рас- ширенного пищевода и таким образом определить характер заболевания.

По данным В.В. Уткина [2], у 17 (15,3%) из 111 больных с кардиоспазмом после лечения пневмокардиодилатацией наступил рецидив забо- левания. После второй госпитализации проопери- рованы 11 пациентов, причем у 5 из них был об- наружен рак кардии, нераспознанный при пер- вичном обращении. В общей сложности еще 12 больных с раком кардии, переходящим на пи- щевод, после ошибочного лечения пневмокардио- дилатацией по поводу “кардиоспазма” в других лечебных учреждениях были затем оперированы в РНЦХ РАМН.

Недостаточно изучен и освещен в литературе вопрос о возможности и частоте развития рака на фоне кардиоспазма или ахалазии кардии.

Большинство авторов считает, что основной причиной возникновения рака на фоне НМЗП яв- ляется застойный эзофагит или рефлюкс-эзофа- гит, возникший в результате чрезмерно форсиро- ванной кардиодилатации или после оперативного вмешательства на кардии, а также травмы пищево- да при многократных кардиодилатациях [3, 6, 7].

В.В. Уткин (1966) выявил рак кардиально-пи- щеводной локализации на фоне кардиоспазма у 1,15% больных, О.Д. Федорова (1973) — у 2,8%, Н. Blaha et K. Rech (1967) — у 0,9%, В. Brucher et al. (1998) — у 2,3%.

По данным сводной статистики V. Rapant et J. Kralik (1970), на 3843 больных ахалазией пи- щевода рак выявлен у 2,5% пациентов, что в 10 раз чаще, чем в норме, а по данным Д.И. Таму- левичуте и А.М. Витенас (1986), частота в 1,2–3,2 раза выше — 3–8%.

Таким образом, НМЗП можно считать предра- ковыми, что необходимо всегда учитывать при обследовании и лечении пациентов. Приводим клинический пример.

Больной Т., 20 лет, поступил в РНЦХ РАМН 26 декабря 1984 г. с жалобами на дисфагию при приеме твердой пищи, отрыжку воздухом, изред- ка рвоту, похудание на 9 кг за 3,5 года.

Считает себя больным с 1977 г., когда после нижней лобэктомии слева по поводу множествен- ных гамартом появилась дисфагия. В 1979 г. при обследовании по месту жительства установлен кардиоспазм. Консервативное лечение без эф- фекта. В том же году была выполнена операция Готтштейна–Геллера. В течение 3 лет чувствовал себя удовлетворительно, затем вновь появилась дисфагия. В 1983 г. диагностирована рубцовая стриктура нижней трети пищевода. Лечился бу- жириванием. Делалась попытка эндоскопическо- го лазерного рассечения рубцов. Эффект лечения был кратковременным, дисфагия вновь рециди- вировала и постепенно нарастала.

Рентгенологическое исследование в отделе- нии: пищевод резко расширен, натошак содержит много жидкости и слизи; абдоминальный его от- дел деформирован, сужен, стенки здесь ригидны. Над сужением длительно задерживается контраст- ная масса, поступающая в желудок небольшими пор- циями. Через час в пищеводе остается значитель- ная часть бария, через 24 ч — остатки контраст- ной взвеси.

Заключение: состояние после эзофагокардио- миотомии с выраженными рубцовыми изменени- ями абдоминального отдела пищевода.

Эзофагоскопическое исследование: в пищево- де большое количество слизи, просвет его расши- рен, стенки эластичны, слизистая оболочка блед- но-розовой окраски, гладкая, отечная. На рассто- янии 40 см от передних верхних резцов просвет не определяется, эндоскоп в желудок провести не удается.

Заключение: состояние после эзофагокардио- миотомии, рубцовая стриктура абдоминального отдела пищевода.

Эзофагоманометрию и рН-метрию выполнить не удалось из-за того, что зонд в желудок не прошел.

Подготовлен к операции, и 17 января 1985 г. оперирован. При ревизии обнаружена большая бугристая плотная опухоль кардии, прорастаю- щая в диафрагму. После сагиттальной диафраг- мотомии выяснено, что нерезектабельная опу- холь размерами 15×2 см прорастает в аорту и нижнюю полую вену. В связи с угрозой полной дисфагии наложена гастростома по Витцелю. По- слеоперационный период прошел без осложне- ний. Выписан 1 февраля.

Интерес данного наблюдения состоит в том, что ни при рентгенологическом, ни при эндоско- пическом исследованиях не выявлено большой кардиоэзофагеальной опухоли.

Таким образом, неоправданная отсрочка хи- рургической операции у подобных больных гро- зит развитием неоперабельной опухоли на фоне застойного эзофагита.

Актуальность дифференциальной диагностики кардиоспазма, ахалазии кардии и первичного диффузного эзофагоспазма — трех патогенетиче- ски различных форм НМЗП — между собой и с другими болезнями, для которых характерна дисфагия, бесспорна и очевидна [4].

Опираясь на 30-летний опыт лечения 1004 больных с указанными заболеваниями, мы пред- лагаем клинко-инструментальный комплекс дифференциальной диагностики кардиоспазма, ахалазии кардии и первичного диффузного эзо- фагоспазма, который используется и совершен- ствуется в клинике на протяжении более 25 лет.

Начало кардиоспазма чаще внезапное, более чем в $\frac{2}{3}$ случаев связанное с перенесенной неза- долго до появления дисфагии нервно-психиче- ской травмой. Для этой группы больных харак- терны эмоциональная неустойчивость и выражен- ный астеноневротический синдром. В начальных

Дифференциальная диагностика кардиоспазма и ахалазии кардии

Кардиоспазм	Ахалазия кардии
Начало развития чаще внезапное	Начало развития чаще постепенное
Часто встречается парадоксальная дисфагия	Парадоксальной дисфагии не бывает
Характерна интенсивная сжимающая загрудинная боль или боль за мечевидным отростком	Загрудинная боль чаще отсутствует или носит распирающий характер
Регургитация во время приема пищи или вскоре после еды	Регургитация через несколько часов после еды, возникает при наклоне туловища вперед или в горизонтальном положении
Рентгенологически терминальный отдел пищевода выглядит в виде конуса	Рентгенологически терминальный отдел пищевода закругленной формы, характерны эксцентричное расположение сужения, симптом нависания стенки пищевода над ним
Рентгенологически опорожнение пищевода по типу выжимания контраста через узкий сегмент – симптом "шприца"	Рентгенологически начало эвакуации зависит от высоты столба бариевой взвеси – положительная проба Хурста
Рентгенологически выявляется расширение кардии после приема холинолитиков	Рентгенологически не выявляется расширения кардии после приема холинолитиков
Эзофагоманометрически ГПЖД больше 20 мм рт. ст., моторика пищевода усилена, выражены сегментарные сокращения	Эзофагоманометрически ГПЖД меньше 15 мм рт. ст., моторика пищевода угнетена, сегментарных сокращений нет
Эзофагоманометрически – различные формы нарушения реакции кардии на глоток	Эзофагоманометрически реакция кардии на глоток отсутствует

стадиях кардиоспазма дисфагия имеет интермиттирующий характер, то есть периодически проходит полностью и возникает вновь под влиянием различных эмоциональных нагрузок и стрессов.

В дальнейшем быстрее, чем при других НМЗП, дисфагия приобретает прогрессирующий характер и становится стойкой. Кроме того, для кардиоспазма характерна парадоксальная дисфагия, когда твердая пища проходит значительно лучше жидкой. Давящая или сжимающая боль возникает во время еды, локализуется за грудной или мечевидным отростком, часто иррадирует в спину и обусловлена некоординированной гипермоторикой пищевода.

Помимо загрудинных боли могут иметь эпигастральную локализацию и сопровождаться иррадиацией в межлопаточное пространство и в область сердца. Подобные боли порой имитируют приступы стенокардии. При кардиоспазме регургитация бывает во время приема пищи или вскоре после нее. При этом моторика пищевода уси-

лена, наблюдаются выраженные сегментарные сокращения, не обладающие пропульсивной способностью. Особенности анамнеза, течение заболевания, другие типичные клинические проявления, рентгенологические и эндоскопические данные позволяют в этом случае поставить правильный диагноз.

Рентгенологически при кардиоспазме терминальный отдел пищевода чаще выглядит в виде конуса, отмечается расслабление кардии на прием холинолитиков. Опорожнение пищевода происходит по типу выжимания контрастной массы через узкий дистальный сегмент – так называемый симптом "шприца".

При эзофагоманометрическом исследовании кардиоспазм характеризуется высоким *градиентом пищеводно-желудочного давления* (ГПЖД) больше 20 мм рт. ст. Для этого заболевания характерны различные формы неполноценного расслабления НПС как по амплитуде, так и по времени, в том числе и парадоксальное повышение давления на глоток.

Напротив, больные с ахалазией кардии чаще отмечают постепенное развитие болезни. Состояние нервной системы у них менее лабильно, чем у пациентов с кардиоспазмом. У большинства больных с ахалазией кардии заболевание начинается с дисфагии, а болевой синдром встречается значительно реже. Загрудинная боль, если она есть, значительно слабее и носит распирающий характер. Парадоксальная дисфагия отсутствует, а выраженность дисфагии зависит не столько от длительности заболевания, сколько от

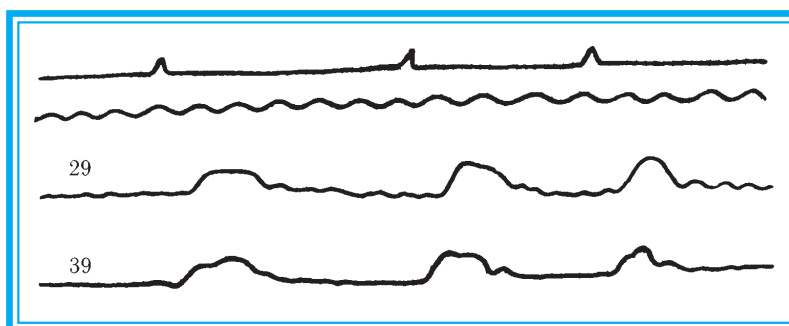


Рис. 1. Эзофагограмма больного с первичным эзофагоспазмом. Множество непропульсивных сокращений, возникающих на различных уровнях

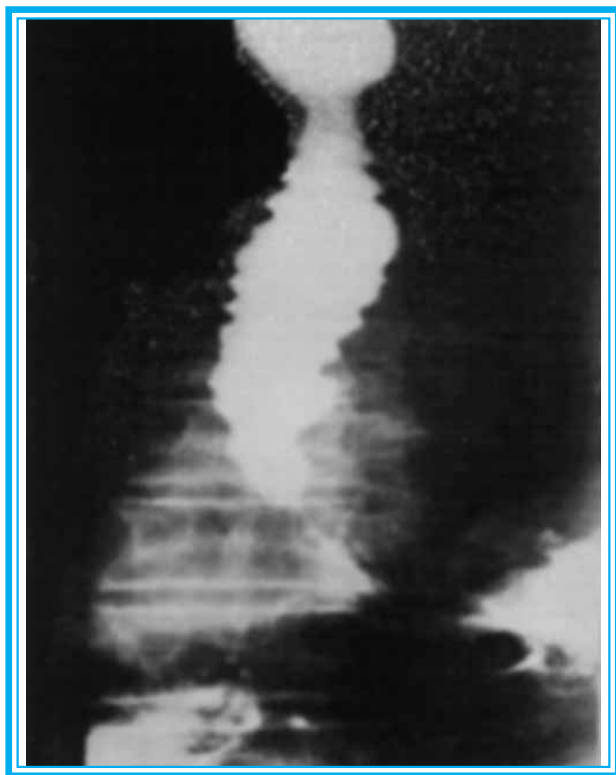


Рис. 2. Рентгенограмма больного с первичным диффузным эзофагоспазмом

степени нарушения двигательной функции пищевода.

При ахалазии кардии регургитация наступает через несколько часов после приема пищи, провоцируется наклонами туловища вперед или горизонтальным положением тела. Моторика пищевода угнетена, а сегментарные сокращения отсутствуют.

Рентгенологически при ахалазии кардии терминальный отдел пищевода обычно имеет закругленную форму, его суженная часть нередко располагается эксцентрично, характерен симптом нависания стенки пищевода над сужением. Холинолитики на кардию не действуют, а начало опорожнения пищевода зависит от высоты столба бариевой взвеси и наступает при повышении гидростатического давления (положительная проба Хурста).

При эзофагоманометрическом исследовании больных с ахалазией кардии ГПЖД составляет менее 20 мм рт. ст. Довольно часто он может быть в пределах нормального уровня, при этом отсутствует любая реакция НПС на глоток. Наиболее существенные дифференциально-диагностические признаки кардиоспазма и ахалазии кардии приведены в таблице.

В клинической практике важно выделять первичный диффузный эзофагоспазм или синдром Баршона–Тешендорфа, поскольку применение пневмокардиодилатации и оперативного лечения при данном виде НМЗП отрицательно сказывает-

ся на результатах, обуславливая остаточную дисфагию, болевую симптоматику, а нередко и регургитацию [1, 10].

При первичном диффузном эзофагоспазме дисфагия перманентная, иногда имеющая парадоксальный характер: твердая и грубая пища проходит беспрепятственно, а жидкая и полужидкая, наоборот, может задерживаться. К косвенным признакам относятся повышенная саливация, быстрое снижение массы тела больного, нарастающая слабость и анемия. Интермиттирующие боли за грудиной, не имеющие определенной взаимосвязи с едой и исчезающие надолго в периоды ремиссии, отличают клиническое течение диффузного эзофагоспазма от кардиоспазма и ахалазии кардии.

Эзофагоманометрическая картина при диффузном эзофагоспазме может быть представлена нормальными глотательными перистальтическими волнами, чередующимися со спастическими комплексами различной амплитуды и продолжительности. НПС расслабляется необычным образом, то есть давление в покое в глоточно-пищеводном соединении может быть не изменено, а в спазмированных участках пищевода внутрипросветное давление бывает резко повышенным (рис. 1).

Однако следует помнить, что клиническая симптоматика спастического состояния пищевода может встречаться и при неизменной рентгенологической и эзофагоманометрической картине. Наиболее яркий и специфический признак диффузного эзофагоспазма — так называемый “штопоробразный” или “четкообразный” пищевод (рис. 2).

В отличие от кардиоспазма и ахалазии кардии при первичном диффузном эзофагоспазме дисфагия не ликвидируется пневмокардиодилатациями, которые в лучшем случае не уменьшают, а в ряде случаев даже усугубляют ее. Эффективным методом является только комплекс терапевтических мероприятий, включающий:

- спазмолитические препараты — галидор по 0,05 г 3–4 раза в день, но-шпу — по 0,04 г 3–4 раза в день, 2% раствор папаверина по 2 мл внутримышечно 1 раз в день, 0,2% раствор платифиллина по 1 мл 1 раз в день внутримышечно;

- нейролептики и транквилизаторы — эглонил по 100 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 7–10 дней, настойка пустырника — по 1 столовой ложке 4 раза в день;

- витамины В₆ (5%) раствор по 1 мл 1 раз в день внутримышечно и В₁₂ (0,01% раствор по 1 мл 1 раз в день внутримышечно);

- иглорефлексотерапию с влиянием на точки общего и местного воздействия — 7–10 процедур на курс.

Следует также выделять среди НМЗП и вторичный диффузный эзофагоспазм — заболевание, развивающееся на фоне кардиоспазма. Для него характерны те же клинические, рентгенологиче-

ские и манометрические признаки, что и для первичного эзофагоспазма. Однако в отличие от последнего при диффузном эзофагоспазме может наблюдаться расширение пищевода, а в комплекс лечения, кроме медикаментозной терапии, имеет смысл включать пневматическую кардиодилатацию, но количество сеансов расширения кардии не должно превышать 4–5.

Кардиоспазм, ахалазия кардии и диффузный эзофагоспазм могут иметь и такие симптомы, как похудание, быстрая утомляемость, тошнота, рвота, отрыжка, гидрофагия, аэрофагия. Однако большой дифференциально-диагностической ценности они не представляют.

Клинические и рентгенологические различия всех НМЗП обычно сглаживаются при переходе заболевания в IV стадию. Это закономерно, если принять во внимание, что при запущенных стадиях НМЗП наступает полная декомпенсация мускулатуры пищевода.

Таким образом, наиболее ценным в дифференциальной диагностике кардиоспазма, ахалазии кардии и диффузного эзофагоспазма является сочетанный анализ рентгенологического, эндоскопического и эзофагоманометрического исследований. Их результаты важны для выбора оптимальной лечебной тактики, что в конечном итоге должно способствовать и более успешному лечению НМЗП.

Список литературы

1. Алиева Э.А. Клиника, диагностика и лечение эзофагоспазма: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1990. — 132 с.
2. Уткин В.В. Восстановление проходимости пищевода при кардиоспазме // Трансплантация тканей в восстановительной хирургии. — Ростов н/Д, 1976. — С. 57–58.
3. Федорова О.Д. Кардиоспазм. — М.: Медицина, 1973. — 184 с.
4. Черноусов А.Ф., Пикин В.И., Гнилицкий Л.А. и др. Дифференциальная диагностика нейромышечных заболеваний кардии // Хирургия. — 1981. — № 5. — С. 74–79.
5. Чернявский А.А., Чернявский А.А. (мл.). Функциональная непроходимость кардии и рак кардиально-пищеводной локализации // Вестн. хир. — 1982. — № 3. — С. 14–19.
6. Brucher B.L., Stein H.J., Feussner H. et al. Achalasia and carcinoma of the esophagus: incidence, prevalence and prognosis // Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. — 1998. — Vol. 115. — P. 1357–1359.
7. Carter M., Deckmann R.C., Smith R.C. et al. Differentiation of achalasia from pseudoachalasia by computed tomography // Amer. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, N 4. — P. 624–628.
8. Lovisier L.F., Cenoz M.C., Badaloni A.E., Agarinakazato O. Early cancer in achalasia // Dis. Esophagus. — 1998. — Vol. 11, N 4. — P. 239–247.
9. Moonka R., Pellegrini C.A. Malignant pseudoachalasia // Surg. Endosc. — 1999. — Vol. 13, N 3. — P. 273–275.
10. Shan S., Khan A., Alam A. et al. Diffuse esophageal spasm: transforming into achalasia // J. Pak. Med. Assoc. — 1998. — Vol. 48. — P. 58–60.

* * *

УДК 616.34-008.87-085.27

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА ЛАКТУЛОЗОЙ

Л.И. Буторова, А.В. Калинин

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

Аревнейшими обитателями Земли являются микроорганизмы. Считается, что они заселили земной шар 3–4 млрд лет назад, и составляют не только наиболее многочисленную и разнообразную, но и самую адаптированную группу живых существ.

Инфекционные болезни в прошлом неоднократно решали судьбы народов и государств.

Опустошительные эпидемии не только снижали численность населения, но даже приводили к временной депопуляции значительных территорий.

Появление антибиотиков и вакцин породили надежду, неоправданный оптимизм и веру в то, что с инфекционными болезнями скоро будет покончено. Однако события последних десятилетий

убедительно свидетельствуют, что сосуществование человека с миром микробов вступило в новую стадию. Активизация туберкулеза, широкое распространение шигеллезов, сальмонеллезов, кампилобактериоза, эшерихиозов, иерсиниозов, эпидемия СПИДа стали хорошим уроком, который преподнесли современной цивилизации представители более древних и адаптированных форм жизни.

По данным ВОЗ, из 51 млн человек, ежегодно умирающих в мире, у $\frac{1}{3}$, или у около 17 млн, причиной смерти являются инфекционные болезни. В России в последние 10 лет ежегодно регистрируются 30–50 млн случаев инфекционных заболеваний. Каждый 3-й случай заболевания и каждый 5-й день временной утраты трудоспособности по болезни связаны с инфекционной патологией, а ежегодные прямые и косвенные потери от них составляют более 2 млрд рублей [5].

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

1. Такие хорошо известные болезни, как холера и дизентерия, заявляют о себе все больше как в нашей стране, так и во многих других странах. Их угроза населению настолько высока, что даже введен термин “*вновь возникающие старые болезни*”. Так, частоа тяжелейших форм дизентерии достигает 50%. Ее клиническое течение не только тяжелое, со значительными осложнениями, но и затяжное, с длительной дисфункцией кишечника и увеличением периода бактерионосительства более 3 нед [4].

2. К настоящему времени выявлено более 30 новых инфекционных болезней. В международном обиходе появилось такое понятие, как “*новые инфекции*”. Существует *три пути* осознания возбудителя “как нового”.

П е р в ы й – выделение нового возбудителя или варианта известного, что позволяет выделить “новую” болезнь из группы клинически сходных заболеваний инфекционной природы, которые ранее рассматривали как одну нозологическую форму (гепатиты А, В, С и другие, диарейные инфекции).

В т о р о й – обнаружение возбудителей болезней, ранее считавшихся неинфекционными. Например, язвенная болезнь, в отношении которой установлена патогенетическая роль *Helicobacter pylori*, болезнь Уиппла, этиологическим агентом которой время признается *Tropheryma whipplii*, цирроз печени, вызванный вирусом гепатита С.

Т р е т ь и й – описание, новой, ранее неизвестной болезни, появившейся в результате контактов людей с природными очагами или с больными сельскохозяйственными и домашними животными, приведших к переходу возбудителя к паразитированию в организме человека (лихорадка Ку, геморрагические лихорадки Ласса, Марбург,

Эбола, группа болезней, вызываемых хантавирусами, криптоспориоз) [4].

3. В связи с широким применением антибиотиков возникла проблема *устойчивости микробов к антибактериальным агентам*. В присутствии антибиотиков микрофлора вынуждена выживать, напрягая генетические резервы адаптации. Антибиотик начинает действовать как селекционирующий фактор отбора резистентной к нему микрофлоры.

4. Характерная черта современной инфекционной патологии в гастроэнтерологии – возрастание практической значимости условно-патогенных микробов, вызывающих так называемые оппортунистические инфекции (от англ. *opportunistic* – подходящий, удобный случай). Именно такого, благоприятного для себя, стечения обстоятельств (ослабление резистентности) и “поджидают” условно-патогенные микробы, чтобы реализовать свою потенциальную агрессивность.

Оппортунистические инфекции становятся серьезной проблемой у иммунодефицитной популяции населения. Численность же людей с пониженной функциональной активностью основных компонентов иммунной системы неуклонно растет. Это связано не только с экологией, но в первую очередь с увеличением использования иммуносупрессивных агентов, что вызвано ростом числа пациентов, перенесших органную трансплантацию, а также онкологических больных, увеличением продолжительности их жизни и старением населения. Инфекции у этой группы населения протекают остро, с тенденцией к множественным рецидивам и диссеминацией возбудителя. Они торпидны к специфической терапии.

Вместе с тем за миллионы лет сосуществования человека и микробов сложились устойчивые симбиотические связи. В них микроорганизмы, находя себе среду обитания, приносят огромную пользу макроорганизму. Это относится прежде всего к кишечной микрофлоре.

КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА И НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОЦИНОЗА КИШЕЧНИКА

Бактерии кишечника играют огромную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма. Продукты бактериальной ферментации углеводов, в частности короткоцепочечные жирные кислоты, служат основным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки. Микроорганизмы подавляют образование токсичных продуктов белкового обмена (индола, фенола и др.), обладающих канцерогенными свойствами, снижают уровень холестерина в крови, участвуют в синтезе витаминов, метаболизме желчных кислот, эстрогенов и билирубина.

Нормальная микрофлора кишечника, прежде всего бифидо- и лактобактерии, подавляет рост патогенных бактерий. Продукты жизнедеятель-

ности бактерий имеют большое значение в поддержании иммунной защиты организма на высоком уровне [4].

Нарушения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, инвазия патогенными микроорганизмами и активизация условно-патогенных бактерий могут обусловить возникновение физиологических расстройств, сопровождающихся теми или иными клиническими симптомами. К ним относятся изменения пищеварения и всасывания нутриентов, метаболические нарушения, влияние на секрецию, проницаемость, моторику кишечника и иммунитет.

Коррекцию нарушений кишечного микробиоценоза следует проводить тогда, когда его связь с клиническими проявлениями болезни установлена объективными методами исследования или она предполагается на основании косвенных признаков. Терапевтические мероприятия должны прежде всего быть направлены на восстановление нормальной микрофлоры.

Лекарственным препаратом, способным усилить деятельность полезных микроорганизмов толстой кишки, является *лактолоза (дюфалак)*, выпускаемый фирмой “Solvay Pharma” [2].

ВАЖНЕЙШИЕ ВЕХИ ПРИМЕНЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛАКТУЛОЗЫ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Лактулоза — синтетический дисахарид. Получен в 1929 г. Первое медицинское применение лактулозы (1957) относят к открытию австрийского педиатра F. Retuely, установившего корректирующее ее действие на микробиоценоз кишечника новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании. Удалось поднять популяционный уровень бифидобактерий от почти нулевого значения до 80–100% [2].

В 1975 г. F. Hoffman et al. сообщили об успешной деконтаминации при помощи лактулозы хронических носителей сальмонелл без клинических проявлений [9]. Затем появились сообщения N.O. Conn et al. об идентичности клинического эффекта лактулозы и неомицина у больных с портосистемной энцефалопатией [8]. В 1980 г. M. Kist сообщил об успешном применении лактулозы у больных сальмонеллезным энтеритом. С этого времени лактулоза стала стандартной терапией при носительстве сальмонелл [10].

В 1996 г. проходил международный симпозиум, посвященный 30-летию применения лактулозы для лечения терапевтических больных. Символично название симпозиума — “Лактулоза — 30 лет спустя: управление флорой толстой кишки как экосистемой и метаболическим органом: последствия для организма”.

Как синтетический дисахарид лактулоза в природе не встречается. Человеческий организм не имеет ферментов, способных гидролизовать ее до

соответствующих моносахаридов. В связи с этим лактулоза проходит через желудочно-кишечный тракт и достигает толстой кишки в неизменном виде, существенно не всасываясь. В толстой кишке лактулоза является идеальным питательным субстратом для сахаролитических бактерий (бифидо- и лактобактерий), которые быстро растут и размножаются в ее присутствии.

Такие потенциально патогенные микроорганизмы, как кишечная палочка, клостридии и сальмонеллы, с трудом метаболизируют лактулозу. В такой ситуации соперничество в утилизации питательных веществ приводит к угнетению протеолитической, потенциально патогенной кишечной микрофлоры, продуцирующей токсины.

Дюфалак сначала гидролизуется до органических кислот (уксусная, молочная, пропионовая, масляная), известных как короткоцепочечные жирные кислоты. Бактериальное превращение лактулозы до короткоцепочечных жирных кислот вызывает ряд физиологических эффектов в толстой кишке. Антимикробное действие лактулозы многогранно. Его суть заключается в следующем.

1. Разложение до короткоцепочечных жирных кислот повышает осмотическое давление в просвете кишки. Поэтому дюфалак действует как осмотическое слабительное, стимулируя транзит по толстой кишке. Он снижает время контакта инфекционных агентов и их метаболитов со слизистой оболочкой толстой кишки, облегчает элиминацию микробов и их токсинов из организма.

2. При сбраживании лактулозы бактериями происходит “закисление” содержимого толстой кишки. Кислая среда препятствует размножению гнилостных бактерий, как при скисании молока.

3. Немаловажным в подавлении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов является бифидогенное действие лактулозы. Бифидо- и лактобактерии сами способны продуцировать органические кислоты. Роль короткоцепочечных жирных кислот (пропионовой, масляной, уксусной) не ограничивается снижением pH и повышением осмотического давления в просвете кишки. Сами по себе короткоцепочечные жирные кислоты обладают антимикробным действием.

Выявлена четкая корреляционная связь между концентрацией жирных кислот и численностью популяций клебсиелл, протей, шигелл. Жирные кислоты — один из важнейших механизмов устойчивости к колонизации клостридий.

4. Антагонизм бифидобактерий в отношении патогенных бактерий обусловлен продукцией *бактериоцинов* — низкомолекулярных пептидов, составляющих относительно новую группу “естественных” антибиотикоподобных веществ. В эксперименте и клинике показаны лечебный и профилактический эффекты бактериоцинов при сальмонеллезах, шигеллезах, листериозах, энтерококкозах, криптоспоририозах, амебиазе.

Итак, противoinфекционный эффект лактуло-

зы обусловлен в значительной мере ее бифидогенным действием. Бифидобактерии составляют базис нормальной микрофлоры толстой кишки, обеспечивая в основном колонизационную резистентность организма.

ЛЕЧЕНИЕ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОГО ЭНТЕРИТА И ДЕКОНТАМИНАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НОСИТЕЛЕЙ САЛЬМОНЕЛЛ

Сальмонеллы относятся к повсеместно распространенным патогенным бактериям. По оценке ВОЗ, частота сальмонеллезных инфекций в Европе составляет свыше 1 млн заболевших в год, а число случаев смерти по их причине — несколько сотен. Именно в промышленно развитых странах *Salmonella enteritidis* относится к числу наиболее часто выделяемых патогенов, вызывающих диарею у человека, и обнаруживается в 5–10% случаев энтерита.

Главный источник инфекции — домашняя птица, крупный рогатый скот, продукты питания, особенно некоторые изделия из мяса домашней птицы, куриные яйца. Антисанитарное обращение с этими продуктами может обусловить их повышенную микробную контаминацию.

Обычно для заражения человека необходимо 10^5 – 10^6 бактериальных клеток. Однако определенная часть популяции (дети младшего возраста, гериатрические больные, лица с иммунодефицитом) более подвержены этой инфекции. Для их заражения достаточно даже 100 бактериальных клеток инфекта.

Тяжесть течения болезни зависит от инфицирующей дозы, серотипа, кислотности желудочного сока, индивидуальной предрасположенности макроорганизма. Сальмонеллы образуют колонии главным образом в терминальной части подвздошной кишки и в ободочной кишке. В результате гибели сальмонелл высвобождаются токсины и другие биологически активные субстанции, провоцирующие массивную экссудацию воды и электролитов. Соответственно развиваются водная диарея и электролитный дисбаланс.

Известны следующие клинические синдромы сальмонеллезной инфекции, которые иногда наслаиваются один на другой: кишечная лихорадка (брюшной тиф, паратифы) и острый гастроэнтерит. Кроме того, часто отмечаются такие состояния, как бессимптомные кишечные инфекции и транзитное кишечное носительство у рековалесцентов.

Сальмонеллез является классическим примером инфекции человека, клиническое течение которой прямо зависит от микроэкологии толстой кишки. Все большее количество клинических и экспериментальных данных свидетельствует о том, что антибиотики увеличивают восприимчивость к заражению сальмонеллами, нарушая способность кишечного тракта освободиться от

приобретенной инфекции. Во время эпидемических вспышек сальмонеллеза клинически выраженные случаи инфекции часто бывают связаны именно с недавним употреблением антибиотиков.

Применение дюфалака при сальмонеллезе оценивалось в ходе клинических испытаний на 431 больном, получавшим лактулозу. Контролем служили плацебо, антибиотики или симптоматическое лечение. В группе пациентов, где в качестве контроля использовали антибиотики, при приеме лактулозы существенно сокращалось время экскреции патогена. Также было показано, что лактулоза значительно эффективнее симптоматических средств. При хроническом носительстве бактериальное выделение к концу лечения лактулозой переставало определяться у 83–100% больных [7, 9].

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАКТУЛОЗЫ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЭНТЕРОКОЛИТАХ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ И ШИГЕЛЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В опытах *in vitro* показаны бифидогенный эффект лактулозы и ингибирующее действие бифидобактерий на потенциально патогенные микроорганизмы — клостридии, протеи, клебсиеллы. Доказан противомикробный эффект дюфалака на шигеллы.

Большинство исследователей считает, что эффективность лактулозы при хроническом носительстве шигелл обусловлена действием ее дериватов — уксусной и муравьиной кислот.

Антагонизм по отношению к патогенным микроорганизмам меняется при различной кислотности. Большинство кишечных патогенов “предпочитает” слабощелочную или нейтральную среду. Ингибирующее действие лактулозы на рост сальмонелл, шигелл и протей больше проявляется в кислой среде.

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ЛАКТУЛОЗЫ

Воздействуя на микроэкологию толстой кишки, лактулоза способна вызывать иммунокорригирующий эффект.

Место действия лактулозы — толстая кишка. Однако толстая кишка — это не только резервуар бактерий. Ее слизистая оболочка обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, являющимися источником биологически активных веществ, в частности цитокинов, которые включаются в регуляцию местного и общего гомеостаза.

Кроме того, показано, что и сами бифидобактерии стимулируют продукцию интерферонов, интерлейкинов, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6, активируют макрофаги.

Таким образом, лактулоза, воздействуя посредством бифидо- и лактобактерий, не только

нормализует микроэкологию толстой кишки, но и через систему интерлейкинов стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета.

ЛАКТУЛОЗА В ПРОФИЛАКТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В последние годы все больше накапливается клинического материала о профилактическом применении препаратов лактулозы у пожилых и ослабленных больных, особенно длительно находящихся на стационарном лечении. У этой группы пациентов достоверно снижается риск развития оппортунистических инфекций.

McCutcheon et al. (1989) оценивали эффект действия лактулозы на 45 пациентах, длительно находившихся в стационаре, при профилактике инфекций мочевых путей. Так, при непрерывном госпитальном лечении более 6 мес эти больные были разделены на 2 группы: 17 получали ежедневно по 30 мл лактулозы, 28 составили контрольную группу. У 94% больных, принимавших лактулозу, не было инфекций мочевых путей. В контрольной группе инфекций не было только у 57% больных [1].

Значение дюфалака в профилактике инфекционных болезней определяется тем, что он дает толчок, стимулируя потенциальные силы и возможности самого организма. То есть лактулоза выступает как подмастерье самой природы человека.

Таким образом, несмотря на кажущуюся очевидность стратегии борьбы с инфекционными болезнями, возможности терапии больных чрезвычайно ограничены. Неоднократно провозглашалось, что проблема борьбы с инфекционными агентами почти решена. Однако результат всегда был скромнее претензий.

Теперь понятно, что это не наша вина, а наша беда. Эволюционный ответ более древних форм жизни создает массу трудностей, постоянно угрожая девальвацией противоинфекционных лекарственных препаратов.

Но в огромном мире противомикробных лекарственных средств лактулоза, несомненно, найдет свое достойное место, особенно в лечении и профилактике сальмонеллеза и внутрибольничных инфекций.

Список литературы

1. *Маевская М.В.* Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 21–25.
2. *Максимов В.И., Родоман В.Е., Бондаренко В.М.* Лактулоза и микроэкология толстой кишки // Журн. микробиол. — 1998. — № 5. — С. 101–107.
3. *Румянцев В.Г.* Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 3. — С. 61–64.
4. *Сергиев В.П., Мальшиев Н.А., Дрынов И.Д.* Инфекционные болезни и цивилизация // Рос. мед. вести. — 2000. — Т. 5, № 3. — С. 13–17.
5. *Шаханина И.Л., Болотовская Т.П., Осипова Л.А.* // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 1996. — № 1. — С. 15–20.
6. *Шувалова Е.П.* Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционной патологии (по материалам Санкт-Петербурга) // Вестн. РАМН. — 1998. — № 4. — С. 37–41.
7. *Ballongue J., Schumann C., Quignon P.* Effects of lactulose and lactiol in colonic microflora and enzymatic activity // Scand. J. Gastroenterology. — 1977. — Vol. 32. — P. 41–44.
8. *Conn H.O., Leevy C.M., Vianhecevic Z.R.* et al. Comparison of lactulose and neomycin in treatment of chronic portal-systemic encephalopathy a double-blind controlled trial // Gastroenterology. — 1977. — Vol. 72. — P. 573–583.
9. *Hoffmann K., Mossel D.A.A., Korus W., van de Kamer J.* Untersuchungen über die Wirkungsweise der Lactulose // Klin. Wschr — 1964. — Bd 42. — S. 126–130.
10. *Kist M.* Salmonellen-Enteritis. Lactulose beschleunigt die Pathogene-Elimination // Selecta. — 1980. — Bd 46. — S. 4050–4051.

* * *

СТАНДАРТНЫЙ ПРОТОКОЛ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ

(В-режим)

З.А. Лемешко, Э.Я. Дубров, В.В. Митьков, Л.П. Орлова, Г.Т. Синюкова,
Т.Я. Стручкова, Е.Ю. Трофимова

С 29 ноября по 1 декабря 2000 г. в Москве состоялась научно-практическая конференция “**Вопросы стандартизации ультразвуковых исследований**”, на которой обсуждался широкий круг проблем и были предложены проекты **стандартных протоколов ультразвуковых исследований (УЗИ)** по разным органам, в том числе по исследованию печени.

Проект стандартного протокола УЗИ печени предлагается для обсуждения гастроэнтерологам, гепатологам, врачам ультразвуковой диагностики и других специальностей. Замечания будут учтены при составлении окончательного варианта, который предназначается для применения в лечебно-профилактических учреждениях России.

ПРОЕКТ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ (В-РЕЖИМ)

Общие данные

Учреждение

УЗИ №

Дата и время проведения исследования

Фамилия И.О. пациента

Возраст пациента

Амбулаторная карта №...

(История болезни №..., палата №...)

Диагноз (обоснование) при направлении на УЗИ

Прибор, датчик

Фамилия И.О. врача

Доступ

0.1 — достаточен

0.2 — затруднен или невозможен, технически невыполним (указать причину)

Учитываемые признаки

1. **Положение печени** (по положению нижнего края относительно реберной дуги по среднеключичной линии справа):

1.1 — обычное (у реберной дуги)

1.2 — необычное (ниже или выше реберной дуги, в см)

2. Форма

2.1 — без особенностей

2.2 — выявляются аномалии формы (перечислить)

3. Величина

3.1 — переднезадний размер (измерение при спокойном дыхании по двум линиям) по срединной и среднеключичной линиям справа

3.2 — нижневерхний размер: от нижнего края печени до максимальной выпуклости диафрагмы (измерение при спокойном дыхании по срединной линии и на максимальном вдохе по среднеключичной линии справа)

4. Измерение углов по линиям

4.1 — по срединной (у здоровых — 45°)

4.2 — по среднеключичной линии справа (у здоровых — 75°)

5. Контуры

5.1 — ровные

5.2 — неровные

5.3 — четкие

5.4 — нечеткие

5.5 — дифференцируются отчетливо

5.6 — дифференцируются неотчетливо (локализация, протяженность)

5.7 —

6. Капсула

6.1 — дифференцируется

6.2 — не дифференцируется

6.3 — утолщена (локализация, степень утолщения)

6.4 —

7. **Подвижность при дыхании** (по смещению нижнего края печени или диафрагмы)

7.1 — имеется

7.2 — ограничена

7.3 — отсутствует

8. Эхогенность в целом

8.1 — средней интенсивности

8.2 — понижена (локализация)

8.3 — повышена (локализация)

8.4 — смешанная (локализация)

8.5 —

9. Структура в целом

9.1 — однородная

9.2 — неоднородная

9.3 — диффузно-неоднородная (локализация)

9.4 — очагово-неоднородная (локализация по сегментам)

9.5 —

10. Сосудистый рисунок

10.1 — не изменен

10.2 — изменен

- 10.3 —
11. **Система воротной вены** (оценивается при спокойном дыхании)
- 11.1 — ход сосудов обычный
- 11.2 — изменен (смещение, извитость, неравномерность и др.)
- 11.3 — диаметр (измеряется на 1 см ниже бифуркации)
- 11.4 — отсутствие дополнительных включений в просвете
- 11.5 — наличие дополнительных включений в просвете (локализация, характер, протяженность, смещаемость и т. д.)
- 11.6 —
12. **Печеночные вены** (изучаются при спокойном дыхании)
- 12.1 — ход сосудов обычный
- 12.2 — изменен (смещение, извитость, неравномерность и др.)
- 12.3 — диаметр (на расстоянии 2 см от впадения в нижнюю полую вену)
- 12.4 — отсутствие дополнительных включений в просвете
- 12.5 — наличие дополнительных включений в просвете (локализация, характер, протяженность, смещаемость и т. д.)
- 12.6 —
13. **Объемные образования**
- 13.1 — единичные (число)
- 13.2 — множественные (однотипные, различные по виду)
- 13.3 — локализация (по сегментам)
- 13.4 — расположение (субкапсулярное, интрапаренхиматозное)
- 13.5 — форма
- 13.6 — размеры (максимальные: ширина, толщина, высота)
- 13.7 — контуры:
четкие
нечеткие
ровные
неровные
- 13.8 — отграничение от окружающих тканей:
"ободок"
капсула
.....

- 13.9 — эхогенность образований:
анэхогенные
изоэхогенные
гиперэхогенные
смешанные
- 13.10 — структура образований:
однородная
неоднородная
- 13.11 — дополнительные акустические эффекты за образованием:
усиление
ослабление
акустическая тень
реверберация
.....
14. **Внутрипеченочные желчные протоки**
- 14.1 — не визуализируются
- 14.2 — визуализируются:
форма
локализация
максимальный диаметр
наличие дополнительных включений (их локализация и характеристика)
15. **Дополнительные сведения**
- 15.1 — взаимоотношение печени с окружающими органами и тканями
- 15.2 — наличие свободной жидкости в правом поддиафрагмальном пространстве, пространстве Моррисона и правом плевральном синусе (да, нет)
- 15.3 — наличие болезненности или повышенной чувствительности при исследовании (да, нет)
- 15.4 —

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. **Ультразвуковые признаки:**
— конкретного заболевания согласно МКБ (последнего пересмотра)...
дифференциально-диагностического ряда...
полученных конкретных данных...
2. **Рекомендации к проведению уточняющих способов диагностики** (расширение ультразвукового исследования или применение других методов диагностики)

* * *

УДК [616.38+616.33+616.34]-073.75(063)

О РАБОТЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЙ И АБДОМИНАЛЬНОЙ РАДИОЛОГИИ

(11-е ежегодное собрание, 21–24 июня 2000 г., Франция)*

На 11-м ежегодном собрании Европейского общества желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (*European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology – ESGAR*) были заслушаны 111 докладов на 12 секциях по актуальным проблемам абдоминальной радиологии. В работе ESGAR участвовали ученые США, Китая, Австралии, Японии и стран Европы. Наибольшее число сообщений принадлежит французским, итальянским, английским и американским исследователям.

Материалы 11-го ежегодного собрания ESGAR опубликованы в 10-м томе журнала *“European Radiology”*** в виде 111 тезисов докладов и 141 постера по стандартной схеме: цель исследования, материалы, методы, результаты и выводы.

На первой секции, посвященной диагностической информативности эндоскопии, были представлены материалы о результатах компьютерной томографии (КТ) — колонографии при диагностике колоректальных полипов.

A.M. Steinaner-Grebagen et al. показали, что чувствительность и специфичность КТ-колонографии у больных равнялась соответственно 90,1 и 72%. Этот метод визуализации является отличным способом диагностики колоректальных полипов. При КТ-колонографии выявляется до 83% полипов толстой кишки (Gluesker T. et al.). Она является неинвазивным методом скрининга при раке, полипах и воспалении толстой кишки.

Итальянские ученые показали, что спиральная КТ-колонография обеспечивает трехмерную реконструкцию, сокращает время исследования и уменьшает дозовую нагрузку (Laghi A. et al.). P. Rogalla et al., используя контрастную КТ-колоноскопию, определяли стадию опухоли перед оперативным вмешательством. СК-гастроскопия информативна при оценке стадии поражения желудка (Panebianco V. et al.).

Материалы в третьей секции содержат информацию о диагностических и терапевтических аспектах патологии печени. На ней, как и на пер-

вой, так и на последующих секциях, было заслушано 10 докладов.

В эксперименте показано, что новое контрастное средство иобитрол при КТ позволяет выявлять нарушения печеночного кровотока и легче визуализировать поражения печени (Cnenod C. et al.). Не установлено различий в визуализации гепатоцеллюлярной карциномы с помощью динамической КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако КТ предпочтительна при исследовании гиповаскулярных поражений (Matsui O. et al.).

При гепатоцеллюлярной карциноме V. Maniatis et al. не выявили прямой корреляционной связи между КТ-картиной и гистологическими данными опухоли. Спиральная КТ позволяет дифференцировать аденому печени (Grazioli L. et al.). Современные технологии КТ и МРТ улучшают диагностику стадий опухолей печени.

На третьей секции обсуждались вопросы интервенционной радиологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Подкожная гастростомия под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) и флюороскопии безопасна и предпочтительнее эндоскопии (Kruytu R. et al.). Она показана в качестве консервативного лечения при прогрессирующем раке органов головы и шеи (Marcy P. et al.).

При стриктуре пищевода введение саморасширяющегося стента является достаточно эффективным методом (Renjie Yang et al.). Благодаря стентированию пищевода, по мнению S. Roy-Choudhury et al., снижается летальность после хирургического лечения рака желудка.

При хронической мезентериальной ишемии эндоваскулярное стентирование эффективно и обеспечивает рестеноз (Privat C. et al.). При аневризме селезеночной артерии R. Guillon et al. применили эмболизацию под контролем УЗИ и КТ, что сократило летальность больных.

На четвертой секции рассматривались диагностические аспекты современных методов визуализации рака поджелудочной железы.

* European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR). 11th Annual Meeting. La Grande Motte, June 21–24, 2000, France.

**Eur. Radiology. – 2000. – Vol. 10. – D.1–D.15, D.26–D.56.

P. Pencl et al. считают, что КТ, МРТ и УЗИ не всегда дают адекватный ответ при предоперационной оценке стадии рака. МРТ повышает точность диагностики метастазов рака печени и "малых" опухолей поджелудочной железы (Schima W. et al.).

O. Ernst et al. отмечают высокую дифференциально-диагностическую эффективность при визуализации рака поджелудочной железы и панкреатита.

A. Gillams et W. Lees считают, что оптимизация МРТ предпочтительнее КТ при раке печени и поджелудочной железы. F. Ferrozzi et al. описали картину КТ при мезенхимальных опухолях поджелудочной железы. КТ обеспечивает ценную диагностическую информацию при липоме и тератоме.

На пятой секции обсуждались вопросы диагностики неопухоловой патологии и рака толстой кишки. С помощью КТ G. Marcose et A. Freeman идентифицировали у больных язвенный колит, а P. Soyer et al. — ишемический колит и его осложнения.

Сонография обладает высокой информативностью при дифференциальной диагностике острого колита у детей (Baud C. et al.). КТ ценна при выявлении полипов и опухолей толстой кишки, а сонография — при дифференциальной диагностике колита, болезни Крона, инфекционного колита и другой патологии толстой кишки.

Внутриректальная УЗИ считается эффективным методом скрининга при оценке аденомы (Oostayen I.A. et al.). Трансректальная ультрасонография оказалась более информативна (точность 89%) по сравнению с МРТ и КТ при выявлении инвазии рака прямой кишки (Fuschjager M. et al.).

В докладах шестой секции обобщен опыт диагностики заболеваний печени и желчных путей. M. Vullierme et al. определили КТ-симптоматику первичного склерозирующего холангита, сопровождающегося портальной гипертензией. R. Lescene et al. сообщили предварительные результаты МР-холангиографии с контрастным средством тесласканом, что позволяло визуализировать связи между стриктурой и билиарным трактом.

T. Ikarı et al. считают, что чувствительность МР-холангиопанкреатографии в диагностике билиарной патологии равна 69%, а эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии — 91%. A. Metis et al. показали эффективность стентирования при злокачественных поражениях билиарных путей. V. Valek et P. Hgobar оценили эффект лучевой терапии, включая интралиминальную брахитерапию с ¹⁹²Ir, у больных с холангиокарциномой и подвергшихся стентированию. Больные выживали до 400 дней.

На седьмой секции были представлены материалы о диагностической информативности новых контрастных средств при изучении раз-

личной патологии печени. S. Yarmenitis et al. с успехом использовали левовист для оценки параметров гемодинамики у больных хроническим гепатитом и циррозом печени.

Новое средство "Сонову" (sonovue) увеличивает выявляемость метастазов печени при УЗИ (Del Fukero C. et al.).

I. Ward et al. применяли СПУО при МРТ для диагностики метастазов печени при колоректальном раке. Сравнительная оценка диагностической эффективности контрастной спиральной КТ и МРТ с использованием Gd-ДТПА у больных с патологией печени показала высокую диагностическую информативность контрастного усиления КТ и МРТ (Holzknecht N. et al.).

При использовании оксида железа и Gd-ДТПА не выявлено существенной разницы при МРТ у больных с очаговой патологией печени. Изучается ценность суперпарамагнитной окиси железа (СПИО) в сравнении с таковой у Gd-ВОРТА при МРТ для визуализации метастазов печени при колоректальном раке. При применении СПИО при МРТ не выявлялись лишь незначительные поражения.

Мультиханс (гадобенат димеглюмин) значительно увеличивал информативность МРТ при патологии печени (Grazioli L. et al.). При МРТ он позволяет изучать морфологические и функциональные параметры у больных с узловой дискриминантного анализа изучали ценность Mn-ДРДР при патологии печени.

I. Petersein et al. исследовали информативность нового липосомального контрастного средства для КТ у больных с патологией печени. Получены обнадеживающие результаты с липосомами, содержащими иодированные соединения для исследования печени.

Доклады восьмой секции были посвящены проблемам диагностической визуализации патологии тонкой кишки. Сообщалось о диагностической информативности сонографических критериев при аппендиците. Установлено, что в 86,5% случаев визуализировался аппендикс (Tarjón Z.; A. Crombı-Ternamian et al.). Спиральная КТ информативна при оценке стадий активной или неактивной фазы болезни Крона (Dıvıai T. et al.).

Спиральная КТ может использоваться с применением высокой клизмы для оценки патологии тонкой кишки, особенно при воспалительных процессах. Она является ценным методом, позволяющим визуализировать опухоли диаметром до 8 мм (P. Valette et al.).

Применение суперпарамагнитного орального контрастного средства люмирема (Guerbert) при МРТ показало 100% чувствительность при болезни Крона (De Franco A. et al.).

На девятой секции были изложены различные дифференциально-диагностические и терапевтические аспекты онкологических заболеваний. Так, P. Valette et al., используя хемоэмбо-

лизацию липийодолом, отметили улучшение результатов лечения и увеличение продолжительности жизни онкологических больных.

Z. Tajbn et al., проводя перкутаную биопсию под контролем УЗИ при болезнях печени, показали ценность аспирационной цитологии. Анализ специфических данных КТ важен в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний тонкой кишки. В этом процессе дифференциации велика роль УЗИ (Yazici Z. et al.). Серийная КТ является ценным индикатором, используемым для оценки объема селезенки как терапевтического ответа или рецидива болезни при вовлечении ее в патологический процесс при неходжкинской лимфоме.

Выступления на десятой секции касались проблем интервенционной гепатологии. A. Lees поделился опытом удаления опухолей печени с помощью электродов и генераторов мощностью в 200 Вт. Полная абляция выполнена у 76% больных, отсутствие рецидива достигнуто в 63% случаев. В этих целях D. Cioni et al. использовали этанол (C₂H₅OH) при гепатоцеллюлярном раке. При такой патологии используется также и термальная абляция под контролем УЗИ.

Для оценки эффективности абляции T. Diche et al. применяли гепатоспецифическое контрастное средство Mn-ДРДР. На небольшом материале (5 больных) P. Kaemmerlen et al. показали безопасность и перспективность криодеструкции опухолей печени. С помощью подкожной интервенции осуществляется реканализация при тромбозе системы воротной вены (Schulze S. et al.).

На одиннадцатой секции обсуждались методические аспекты исследования ЖКТ. Так, фосфат натрия и маннитол показаны при подготовке кишечника перед колоноскопией. КТ-характеристика стенок желудка ценна при диагностике лимфомы желудка.

На двенадцатой секции были приведены данные о различных дисфункциях ЖКТ. S. Hannig et al. использовали симультанную видеофлюороскопию и манометрию для оценки крикофарингеальной дисфункции после оперативного вмешательства. Дисфункция отмечена при нейромышечной патологии.

Материалы 141 доклада не были заслушаны на секционных заседаниях. Однако они опубликованы в том же номере журнала в виде тезисов, поскольку имеют несомненный научно-практический интерес для широкого круга гастроэнтерологов при диагностике патологии печени и прямой кишки.

В отличие от заслушанных докладов на 12 научных секциях и соответственно их тезисов, опубликованных в журнале, 141 постер не классифицирован по тематическому принципу.

В 12 тезисах представлено использование различных саморасширяющихся металлических стентов при различной патологии ЖКТ. Так, P.J. Shorvon et al. стентировали без всяких ос-

ложнений пищевод при его проксимальной структуре. При трансаральном стентировании пищевода, пораженного раком, осуществлялся флюороскопический контроль (Prymer B.A. et al.).

P. Hrobar et al. применяли при структуре пищевода стенты ELLA-CZ и "Strecker". Стенты улучшали качество жизни больных с прогрессирующей системной склеродермией. Некоторые авторы считают, что стенты "Strecker" и "Palmaz" являются стентами выбора. R.J. Aviv et al. в обзоре о ЖКТ отмечают важную роль этой интервенционной процедуры, которая сопровождается незначительной летальностью и хорошим паллиативным эффектом.

В 25 тезисах обсуждается диагностическая информативность УЗИ. Как правило, использование УЗИ сочетается с КТ и МРТ. Применение последних двух методов описано в еще большем числе представленных исследований — 55 и 38 соответственно.

D. Cioni et al. отметили терапевтический эффект артериальной хемоэмболизации при гепатоцеллюлярном раке, которая проводилась под контролем доплеровской сонографии. Клиническая оценка Gd-ВОРТА (гадобената димеглума) при МР-ангиографии показала, что контрастирование улучшает функциональную характеристику при диагностике поражений печени (Knopp M.V. et al.).

В случае использования эндорема при МРТ увеличивается чувствительность выявления небольших метастазов печени, что важно при планировании хирургического лечения (Fornet V. et al.). Высокая диагностическая информативность Gd-ДТРА отмечена у больных с хронической печеночной патологией.

КТ широко применяется в гастроэнтерологии при различной патологии. Она показала высокую диагностическую информативность при абсцессах печени как осложнении после хемоэмболизации при гепатоцеллюлярном раке (Dailiana T. et al.). Спиральная КТ особенно ценна при диагностике мезентериального и портального венозного тромбоза (Katsaros V.K. et al.).

КТ является первым методом визуализации при травмах поджелудочной железы, а также при дренаже абсцессов селезенки. При обструкции тонкой кишки безоаром установлена корреляционная связь между хирургическими находками и данными КТ. Этот метод позволяет также оценивать уровень, место и причину обструкции различной этиологии (Boudiaf M. et al.). Спиральная КТ уникальна при "остром животе" для диагностики и планировании хирургического вмешательства. Высокая диагностическая информативность КТ установлена при визуализации первичных ретроперитонеальных опухолях (Grossios K. et al.).

Во всем мире неуклонно растет число МР-томографов и соответственно их применение в радиологии. В Японии имеется более 11 000 рентге-

новских КТ и более 2000 МРТ, в США — соответственно 12 000 и 4000. В 38 постерных тезисах представлена информация о высокой диагностической информативности МРТ.

М. Cetin et al. описали КТ- и МРТ-симптоматику при мезенхимальной гамартоме у детей, являющейся редкой опухолью. Высокая разрешающая способность МРТ при опухолях прямой кишки считается методом выбора (Rocin E. et al.). Комплексное использование МРТ, КТ и УЗИ показано при визуализации ретроперитонеальных опухолей нервного генеза.

А. Agildere et al. с помощью контрастной МР-ангиографии при использовании Gd-ДТРА оценили сосудистые осложнения при трансплантации печени. Динамическая МРТ и мультифазная КТ используются при визуализации узелковой гиперплазии. При фасциолезе МРТ дает дополнительную диагностическую информацию о фазе и активности этого паразитарного заболевания печени (Senol U. et al.).

В ряде исследований показана высокая информативность магнитно-резонансных контрастных средств, например эндорема, при визуализации небольших печеночных метастазов (Fornet B. et al.). Высокой информативностью отличается МРТ при визуализации опухолей билиарного тракта (Seker H. et al.). МР-холангиопанкреатография ценна при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей (Cannard L. et al.). При панкреатитах обнаружена четкая корреляция данных МРТ и КТ.

Необходимо отметить, что информация о КТ-, МРТ- и УЗИ-диагностике в виде 141 постера заслуживает положительной оценки. Несомненно, что участие российских исследователей в работе ежегодных собраний ESGAR было бы полезным.

Все материалы 11-го ежегодного собрания ESGAR содержат огромный материал. Они представляют большой научный и практический интерес для радиологов, гастроэнтерологов и онкологов.

Обзор подготовили **Н.К. Свиридов, Ю.К. Наполов**
(*Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ,
Российский государственный медицинский университет, Москва*)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция «**Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» просит авторов соблюдать следующие правила.

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

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

3. В редакцию направляют: а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 20 страниц, обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – 3–5 страниц; б) резюме на русском языке объемом не более $\frac{1}{3}$ страницы с указанием 3–5 ключевых слов; в) один экземпляр препроводительной; г) при возможности – дискету 3,5" с текстом, рисунками и таблицами в формате Word 6, Word 7 или Word 97.

4. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В формулах необходимо размечать: а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху); б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы; в) подстрочные (p_1) и надстрочные (10^9) буквы и цифры.

5. Оригиналы иллюстраций (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты выполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подписные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

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

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

8. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «*Библиографическое описание документа*». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 25 источников.

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

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

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

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

Адрес редакции: 119881, Москва, ул. Погодинская, д. 5. Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»