

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА

К Л И Н И Ч Е С К И Й В Е С Т Н И К

Ежеквартальный научно-практический журнал

Год издания 18-й

Ответственный за выпуск номера:
профессор О.Н. Минушкин

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК:
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Главный редактор: д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН,
заслуженный врач и заслуженный деятель науки РФ **С.П. Миронов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Т. АРУТЮНОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
Е. Е. ГОГИН – д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
М.И. ДАВЫДОВ – д.м.н., профессор
академик РАН и РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
Е. Н. ЗАРУБИНА – д.м.н., профессор
А. В. ЗУБАРЕВ (отв. секретарь) – д.м.н.,
профессор
В. Ф. КАЗАКОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
Н. Н. МАЛИНОВСКИЙ – д.м.н., профессор,
академик РАМН
О. Н. МИНУШКИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

А.М. МКРТУМЯН (зам. глав. редактора) –
д.м.н.
В. Е. НОНИКОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
Г. З. ПИСКУНОВ – д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный врач и
заслуженный деятель
науки РФ
Н. Б. ТРОИЦКАЯ – к.м.н.,
заслуженный врач РФ
П. С. ТУРЗИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
В. П. ФОМИНЫХ – к.м.н.,
заслуженный врач РФ
В. И. ШМЫРЕВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Издатель – ФГБУ “Учебно-научный медицинский центр”
Управления делами Президента Российской Федерации

3 июль – сентябрь 2011 г.

CONTENTS
to the journal "Kremljovskaya
Medicina. Clinichesky Vestnik"
No 3, 2011

INRE

Rics

Burdina E.G., Yurina S.V., Vakhlov A.N., Minushkin O.N., Polybojarinova L.T., Gribunov Yu.P., Agafonikova I.V., Shestakova I.N., Sukhoverov A.S.

9 **Diagnostics of rare diseases of the esophagus at the out-patient unit**

Teplukhina O.Yu., Maslovsky L.V.

15 **Studies on clinical and epidemiological peculiarities of gastroesophageal reflux disease in patients having other accompanying gastroenterological abnormalities**

Stomach
and Duodenum

Petrova L.A., Nikiforov P.A., Volodin D.V.

19 **Symptomatic erosive-ulcerative lesions of the upper part of gastrointestinal tract in patients of the out-patient unit**

Ljapunov V.N., Nikiforov P.A., Brekhov E.I., Blokhin A.F., Burkov S.G., Gribunov Yu.P.

21 **Polyps in the stomach: immediate and long-term results after endoscopic polypectomy and follow-up control**

Shuleshova A.G., Brekhov E.I., Kalinnikov V.V., Starostenko A.V., Bordan N.S., Minushkin O.N.

25 **Diagnostics and endoscopic treatment of pathologies in the large duodenal papilla**

Volodin N.V., Zverkov I.V., Balikina V.V., Saphronov A.M., Ivanova O.I., Minushkin O.N.

32 **Peculiarities of combined eradication therapy for ulcerative disease in the duodenum in patients of elderly and**

СОДЕРЖАНИЕ
журнала «Кремлевская медицина.
Клинический вестник»
№ 3, 2011

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Пищевод

Бурдина Е.Г., Юринова С.В., Вахлаков А.Н., Минушкин О.Н., Полубояринова Л.Т., Грибунов Ю.П., Агафоникова И.В., Шестакова И.Н., Суховеров А.С.

9 **Диагностика редких болезней пищевода в поликлинике**

Теплухина О.Ю., Масловский Л.В.

15 **Изучение клинико-эпидемиологических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей в сочетании с другими гастроэнтерологическими заболеваниями**

Желудок и
двенадцатиперстная кишка

Петрова Л.А., Никифоров П.А., Володин Д.В.

19 **Симптоматические эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов поликлиники**

Ляпунова В.Н., Никифоров П.А., Брехов Е.И., Блохин А.Ф., Бурков С.Г., Грибунов Ю.П.

21 **Полипы желудка: ближайшие и отдаленные результаты эндоскопической полипэктомии и динамического наблюдения**

Шулешова А.Г., Брехов Е.И., Калинин В.В., Старostenko A.B., Бордан Н.С., Минушкин О.Н.

25 **Диагностика и эндоскопические методы лечения заболеваний большого дуоденального сосочка**

Володин Д.В., Зверков И.В., Балыкина В.В., Сафронов А.М., Иванова О.И., Минушкин О.Н.

32 **Особенности комбинированной эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью**

двенадцатиперстной кишки пожилого и старческого возраста

Шиндина Т.С., Минушкин О.Н., Зверков И.В.,
Володин Д.В., Осокина А.П., Иванова О.И.

35 Изучение клинических проявлений и морфофункциональных изменений у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Зверков И.В., Володин Д.В., Шулешова А.Г.,
Шиндина Т.С., Минушкин О.Н.

38 Клеточный и гуморальный иммунитет при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Балыкина В.В., Иванова О.И., Шиндина Т.С.,
Минушкин О.Н., Володин Д.В.

40 Антациды в профилактике обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения

Кишечник

Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д.,
Балыкина В.В., Шапошникова О.Ф., Рябинина Н.В.

44 Месакол в лечении диверкулярной болезни

Ардатская М.Д., Китчиева Г.М., Ачкасов С.И.

48 Роль микрофлоры в развитии колита отключенных отделов толстой кишки

Елизаветина Г.А., Балыкина В.В., Минушкин О.Н.

55 Подходы к лечению функциональных запоров. Опыт лечения препаратом «Софтовак»

Ардатская М.Д., Чичерин И.Ю., Стражев С.В.,
Минушкин О.Н.

59 Эффективность фруктоолиго- и фруктополисахаридов в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника

old age

Shindina T.S., Minushkin O.N., Zverkov I.V., Volodin D.V.,
Osokina A.P., Ivanova O.I.

35 Studies on clinical manifestations and morpho-functional changes in patients with ulcerative disease of the duodenum associated and non-associated with *Helicobacter pylori*

Zverkov I.V., Volodin D.V., Shuleshova A.G., Shindina T.S.,
Minushkin O.N.

38 Cellular and humoral immunity in duodenal ulcerative disease associated and non-associated with *Helicobacter pylori*

Balikina V.V., Ivanova O.I., Shindina T.S.,
Minushkin O.N., Volodin D.V.

40 Antacids for attack prophylactics in patients with duodenal ulcerative disease of highly recurrent course

Intestines

Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ardatskaja M.D.,
Balikina V.V., Shaposhnikova O.F., Rjabinina N.V.

44 Mesakol for treating diverticula disease

Ardatskaya M.D., Kitchijeva G.M., Achkasov S.I.

48 Role of microflora for developing colitis in nonfunctioning parts of the colon

Elisavetina G.A., Balikina V.V., Minushkin O.N.

55 Approaches for treating functional constipation. Our experience in using preparation Softovak

Ardatskaya M.D., Chicherin I.Yu., Strazhev S.V.,
Minushkin O.N.

59 Effectiveness of fructooligo- and fructopolypolysaccharides in correction and prophylactics of intestinal microbiocenosis

Yurina S.V., Burdina E.G., Vakhlov A.N., Polubojarinova L.T., Kudinova N.A., Gribunov Yu.P., Minushkin O.N.

67 Rare and difficult for diagnostics pathologies in the small intestine which can be met by a therapist at the out-patient unit

Minushkin O.N., Ardatskaja M.D.

73 Effectiveness of antimicrobial agents of herbal origin for correction of intestinal microbiocenosis in patients with functional intestinal pathologies and with antibiotic-associated diarrhea

Liver

Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Bukshuk A.A., Arkhipov S.L., Shaposhnikova O.F.

80 Polyprenols: application of a new group of pharmacopreparations in patients with liver alcoholic cirrhosis (preliminary data)

Ilyankova A.A., Ivanikov I.O.

85 Chronic hepatitis B – modern therapeutic algorithms

Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Elisavetina G.A., Kalinin A.V., Dubovaja T.K., Dibrova E.A.

88 Preparation Laennec in gastroenterology

Ardatskaja M.D., Barkalova L.V., Minushkin O.N.

93 Effectiveness of myotropic spasmolytics (Mebeverin) and lactulose preparations for prophylactics of gallbladder calculi formation (including pharmacoeconomic aspects)

Minushkin O.N., Andrejeva I.V., Grankova T.M., Rizhenkova I.V., Turkina O.G.

98 Possibilities of gallbladder ultrasound diagnostics at the out-patient unit

Юринова С.В., Бурдина Е.Г., Вахлаков А.Н., Полубояринова Л.Т., Кудинова Н.А., Грибунов Ю.П., Минушкин О.Н.

67 Редкие и труднодиагностируемые болезни тонкой кишки в амбулаторной практике терапевта

Минушкин О.Н., Ардатская М.Д.

73 Эффективность противомикробных средств растительного происхождения в коррекции микробиоценоза кишечника у больных функциональными заболеваниями кишечника и при антибиотикоассоциированной диарее

Печень

Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А., Архипов С.Л., Шапошникова О.Ф.

80 Полипrenoлы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные)

Ильянкова А.А., Иваников И.О.

85 Хронический гепатит В: современные алгоритмы лечения

Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Елизаветина Г.А., Калинин А.В., Дубовая Т.К., Диброва Е.А.

88 Препарат «Лаеннек» в гастроэнтерологической практике

Ардатская М.Д., Баркалова Л.В., Минушкин О.Н.

93 Эффективность использования миотропных спазмолитиков (мебеверина) и препаратов лактулозы в профилактике камнеобразования в желчном пузыре (с учетом фармакоэкономических аспектов)

Минушкин О.Н., Андреева И.В., Гранкова Т.М., Рыженкова И.В., Туркина О.Г.

98 Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике заболеваний желчного пузыря в условиях поликлиники

Поджелудочная железа

Масловский Л.В., Букшук А.А., Минушкин О.Н.

101 Место синтетических аналогов соматостатина в лечении больных воспалительными заболеваниями поджелудочной железы

Брехов Е.И., Калинин В.В., Шулешова А.Г., Коробов М.В.

106 Современные методы диагностики и оперативного лечения хронического панкреатита

Новые методики диагностики и лечения

Брехов Е.И., Репин И.Г., Мизин С.П., Мкртумян А.М., Забровская Л.В.

110 Острые гастродуоденальные кровотечения. Аспекты диагностики, лечения и мультидисциплинарного взаимодействия на современном этапе

Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Чернякевич П.Л., Тимофеев М.Е., Кадникова У.А., Кузнецов Д.А.

115 Современные видеоэндоскопические технологии в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки

Брехов Е.И., Мизин С.П., Репин И.Г., Мкртумян А.М., Шипова А.А.

125 Опыт использования различных способов реконструкции пищеварительного тракта после обширных резекций желудка и гастрэктомий с точки зрения отдаленных функциональных результатов

Обзор

Ефремова С.В.

129 Метаболический синдром (гастроэнтерологические аспекты)

Pancreas

Maslovsky L.V., Bukshuk A.A., Minushkin O.N.

101 A place of synthetic analogues of Somatostatin in treating patients with inflammatory diseases in the pancreas

Brekhov E.I., Kalinnikov V.V., Shuleshova A.G., Korobov M.V.

106 Modern techniques for diagnostics and surgical treatment of chronic pancreatitis

New techniques for diagnostics and treatment

Brekhov E.I., Repin I.G., Mizin S.P., Mkrumjan A.M., Zabrovskaja L.V.

110 Acute gastroduodenal hemorrhages. Aspects of modern diagnostics, treatment and multidisciplinary approach

Ivanova E.V., Fedorov E.D., Chernjakevich P.L., Timofejev M.E., Kadnikova U.A., Kuznetsov D.A.

115 Modern videoendoscopic technologies in diagnostics and treatment of small intestine pathologies

Brekhov E.I., Mizin S.P., Repin I.G., Mkrumjan A.M., Shipova A.A.

125 Our experience in applying various ways for gastrointestinal tract reconstruction after large stomach resections and gastrectomies with respect to functional results

Review

Yefremova S.V.

129 A metabolic syndrome (gastroenterological aspects)

Loranskaya I.D., Boldireva M.N., Lavrentjeva O.A.

136 Microbicenotic state in the gastrointestinal tract in a healthy subject and in a subject with a syndrome of irritated bowel

Miscellanea

Mironov S.P., Arutjunov A.T., Mkrumjan A.M., Turzin P.S.

140 On the results of researches performed by the staff of medical and other subordinate institutions in the structure of Chief Medical Division at the Affair Management Department of the President of Russian Federation

Minushkin O.N., Ardatskaya A.M.

145 Activity of the dissertation council at "The educational and scientific center" at the affair management department of the President of Russian Federation in 2010

CHRONICLE, INFORMATION

Zverkov I.V.

147 Informaiton about gastroenetrologic congresses and conferences in 2011

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г. перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Адрес редакции:
121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, 21
Тел.: (499)140-20-78
Факс: (499) 149-58-27
www.unmc.su, www.кремлевская-медицина.РФ
Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Лаврентьева О.А.

136 Состояние микробиоценоза желудочно–кишечного тракта в норме и при синдроме раздраженного кишечника

Разное

Мионов С.П., Арутюнов А.Т., Мкртумян А.М., Турзин П.С.

140 Об итогах научно–практических работ, выполненных сотрудниками медицинских и других учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента РФ, в 2010 году

Минушкин О.Н., Ардатская М.Д.

145 Работа диссертационного совета при ФГБУ «Учебно–научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ в 2010 году

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Зверков И.В.

147 Информация о съездах и гастроэнтерологических конференциях – 2011 год

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 12.07.2011 г.
Подписано в печать 09.11.2011 г.
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл. печ. листов 12. Тир. 1000. Зак.
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 года

Полиграфическое исполнение журнала —
Филиал ФГУП Издательство «Известия»
Управления делами Президента
Российской Федерации —
Спецпроизводство



Прошло 4 года с момента выхода последнего номера журнала, посвященного вопросам гастроэнтерологии.

Решаются многие вопросы, которые стояли, появляются новые, и нам необходимо их не только ставить, но и реализовывать их на практике.

Так, эрадикационное лечение язвенной болезни, ассоциированной с НР, стало делом привычным, в связи с этим появились новые аспекты той же проблемы. В течение 10 лет активного наблюдения за больными с успешной эрадикацией показали и возврат инфекции, и возврат язвенной болезни. Что делать дальше? Эти вопросы ждут своего решения не только у нас, но и в Европе и мире.

В отношении эрадикации НР-ассоциированных гастритов успехи меньше, потому что

эрадикации подлежат больные с атрофией слизистой, а вопросы морфологической диагностики далеки от своего решения, а это в конечном итоге профилактика рака выходного отдела желудка.

Улучшились диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Проблеме ГЭРБ посвящена докторская диссертация (Л.В. Масловский), в которой на большом материале показано прогрессирование негативной формы болезни в эрозивную. Эпидемиологические исследования показали, что в наших лечебных учреждениях ГЭРБ встречается чаще, чем предполагалось. Перманентный способ лечения стал привычным, а лечение более эффективным. Активно внедряется в практику лечебных учреждений диагностика хронической билиарной недостаточности и ее лекарственное восполнение.

Для успешной диагностики и лечения вирусных заболеваний печени требуется создание программ и фондов. Теоретическая и практическая готовность к решению данного вопроса существует.

Диагностика и лечение воспалительных заболеваний

кишечника соответствуют современному уровню. Все более охотно терапевты и гастроэнтерологи признают дивертикулярную болезнь своей нозологией, и достигнуты первые успехи в ее лечении и профилактике.

Существует реальное желание улучшить оснащенность эндоскопическими аппаратами и поднять на новую ступень методическую сторону эндоскопической службы Главного медицинского управления.

Все эти вопросы в той или иной мере нашли отражение на страницах настоящего номера журнала, посвященного вопросам гастроэнтерологии.

Главный гастроэнтеролог
Главного медицинского управления
Управления делами Президента
Российской Федерации
профессор,
заслуженный врач
Российской Федерации
О.Н. Минушкин

Диагностика редких болезней пищевода в поликлинике

Е.Г. Бурдина¹, С.В. Юринова¹, А.Н. Вахлаков¹, О.Н. Минушкин²,
Л.Т. Полубояринова¹, Ю.П. Грибунов¹, И.В. Агафонова¹,
И.Н. Шестакова¹, А.С. Суховеров¹

¹ФГБУ «Поликлиника N2» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье обсуждаются с привлечением современных данных литературы редко диагностируемые в поликлинической практике заболевания и состояния пищевода – пищевод Баррета, ахалазия кардии, ценкеровские дивертикулы, ожоги и перфорация. Приведенные клинические примеры показали, что редко встречаемая патология пищевода существует, требует своевременной диагностики и адекватного лечения с целью профилактики осложнений.

Ключевые слова: пищевод Баррета, ахалазия кардии, ценкеровские дивертикулы, ожоги и перфорации пищевода.

The authors discuss and analyze modern literature on esophageal diseases which are rarely diagnosed at the out-patient unit such as Barret's esophagus, esophageal achalasia, Tsenker's diverticula, burns and perforations. Clinical cases presented in the article demonstrate that rarely met diseases in the esophagus do really exist and, they need modern diagnostic approaches and adequate treatment so as to prevent their complications.

Key words: Barret's esophagus, esophageal achalasia, Tsenker's diverticula, burns and perforations, esophagus.

В литературе описано около 130 редких болезней органов пищеварения. В поликлинической практике диагноз таких заболеваний ставится нечасто.

Заболевания пищевода, в том числе и нечасто встречающиеся, имеют сходную симптоматику, которую врачи не всегда правильно интерпретируют.

Ранняя диагностика редких заболеваний пищевода позволяет выбрать правильную тактику ведения и своевременно предупредить осложнения (рак, перфорацию, кровотечение, медиастинит, спонтанные разрывы, а в некоторых случаях и летальный исход).

Среди редко диагностируемых в амбулаторной практике заболеваний пищевода рассматриваются такие, как пищевод Баррета, ахалазия кардии, ценкеровские дивертикулы, ожоги, перфорация и некоторые другие.

Пищевод Баррета (ПБ) – это приобретенная патология, возникающая вследствие длительного кислотного рефлюкса, при котором многослойный плоский эпителий, выстилающий терминальный отдел пищевода, подвергается метаплазии: желудочной, тонко- или толстокишечной, одной из характерных особенностей которой является наличие бокаловидных клеток [1, 13–16].

Так, ПБ встречается примерно у 10 % пациентов с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), а в общей популяции – у 1% населения [6, 15]. При этом вероятность возникновения ПБ возрастает по мере увеличения возраста больных (чаще после 40 лет), продолжительности болезни и формы метаплазии. ПБ рассматривается как предраковое состояние и ассоциируется с повышением риска развития аденокарциномы нижней трети пищевода в 30–40 и более раз. Это касается в первую очередь тонкокишечной метаплазии; форма ПБ с желудочной метаплазией не рассматривается как предраковое состояние, а толстокишечная метаплазия трансформируется в рак редко. По данным некоторых авторов [10, 12, 17], риск раз-

вития аденокарциномы при ПБ нарастает с частотой 0,5% в год. Факторами, предрасполагающими к его развитию, являются высокий уровень желудочного кислотообразования и наличие компонентов желчи в рефлюктате, которые определяются у 54,5% больных [11, 13].

До настоящего времени своевременная диагностика ПБ нередко представляла значительные трудности ввиду отсутствия специфической клинической симптоматики. Картина заболевания, типичная для ГЭРБ (изжога, отрыжка, ретростернальная боль, дисфагия), характерна и для ПБ, поэтому диагностика на основании клинической картины невозможна. Только более широкое использование в обследовании больных эзофагоскопии с проведением прицельной биопсии и гистологическим исследованием биопсийного материала способствует выявлению заболевания.

При эндоскопическом исследовании участки метаплазии выглядят как «языки» красного цвета различного размера, их легко отличить от тонкого, бледного, с глянцевой поверхностью нормального плоского эпителия пищевода. В зависимости от распространенности различают короткий (менее 3 см), средний (3–5 см) и длинный (более 5 см) тип ПБ, определяемые по отношению протяженности сегмента к «зубчатой» линии. Для верификации диагноза обязательно морфологическое исследование биоптатов.

Распространенность участков метаплазии определяется с помощью метода хромоэндоскопии, который заключается в окрашивании слизистой пищевода метиленовым синим при проведении эндоскопического исследования [2].

Клиническое наблюдение 1. Больной М., 55 лет, обратился в поликлинику с жалобами на частую изжогу, боли и жжение за грудиной во время приема пищи в течение 6 мес.

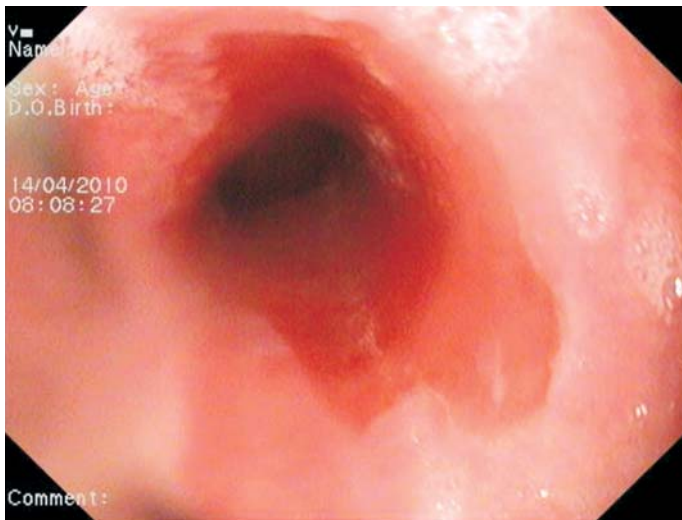


Рис. 1. Эндоскопическая картина пищевода Баррета.

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет страдает ГЭРБ. В 2005 г. была выявлена язва пищевода. Принимал ингибиторы протонной помпы (ИПП) (рабепразол 20 мг 2 раза в сутки) с временным купированием клинических симптомов в период приема препарата.

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): слизистая пищевода розовая. Кардия смыкается неплотно. Линия перехода эпителия четко выражена, расположена на 30–34 см от резцов, в виде выраженного широкого «язычка», занимающего практически все стенки, более высокого по правой стенке (рис. 1). На левой стенке на фоне гиперемии отмечается участок белесоватой разрыхленной слизистой до 0,6–0,7 см. Биопсия: ткань рыхлая, кровоточивость умеренная. Желудок средних размеров. В полости умеренное количество светлой жидкости с примесью слизи. Слизистая умеренно гиперемирована, складки продольные, незначительно утолщены, свободно расправляются при введении воздуха. Антрально-пилорический отдел сформирован правильно, равномерно перистальтирует.

Привратник смыкается, свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, достаточного объема, слизистая ее и постбульбарных отделов умеренно гиперемирована, рыхлая, складки рельефны. Область фатерова соска без особенностей (сосочек до 0,3 см, слизистая его розовая, рыхлая).

Заключение: хронический гастродуоденит, умеренное обострение. Дистальный рефлюкс-эзофагит. Пищевод Баррета. Недостаточность кардии.

Морфологическое исследование: слизистая оболочка пищевода замещена цилиндрическим эпителием (1), в собственной пластинке слизистой железы кардиального отдела желудка (2) с очаговой неполной кишечной метаплазией (3). Морфологическая картина может соответствовать пищеводу Баррета (рис. 2).

Учитывая неблагоприятный прогноз данного заболевания из-за высокого риска развития аденокарциномы, больному рекомендован морфоэндоскопический мониторинг 1 раз в 4 мес, регулярный прием ИПП (рабепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки постоянно, курсами прокинетики, антациды). Больной продолжает наблюдаться.

Ахалазия кардии («отсутствие расслабления» — греч.) отражает основную патофизиологическую особенность заболевания — нарушение расслабления нижнего сфинктера пищевода (НСП). Ранее для обозначения этого состояния использовали термин «кардиоспазм», который подчеркивал роль усиленного сокращения НСП. Второе важное проявление ахалазии — отсутствие пери-

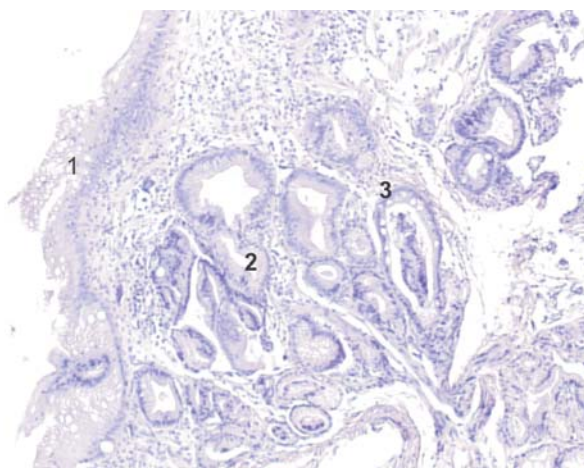


Рис. 2. Гистологическая картина соответствует пищеводу Баррета. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$.

стальтики пищевода. Вместо пропульсивных сокращений появляются непропульсивные.

Сведения, касающиеся частоты ахалазии кардии у человека, весьма разноречивы и немногочисленны. Среди заболеваний пищевода частота ахалазии кардии колеблется от 3,1 до 20% [3, 5], по данным Д.И. Тамулевичюте и соавт. [9], составляет до 20–30% всех заболеваний пищевода. Согласно данным П.Р. Мак Нелли [6], ахалазия кардии как причина дисфагии встречается с частотой 1:100 000, заболеваемость составляет около 0,5 случая в год на 100 000 населения. Повседневный практический опыт свидетельствует о достаточной редкости ахалазии кардии в популяции, и это несмотря на широкое распространение рентгенологического и эндоскопического исследований верхних отделов пищеварительного тракта, позволяющих с большой достоверностью верифицировать диагноз при наличии жалоб на дисфагию.

В качестве причин дисфагии ахалазия занимает третье место, а по некоторым данным — второе, после рака и рубцовых стриктур пищевода. Она встречается в любом возрасте, почти одинаково часто у мужчин и женщин.

Морфологическая характеристика ахалазии кардии определяется стадией и длительностью болезни. На ранних этапах развития имеется сужение нижних отделов пищевода разной протяженности — от 2 до 8 см, выше которого по мере прогрессирования заболевания формируется супрастенотическое расширение просвета пищевода с увеличением его вместимости до 2–3 л (вместо 50–150 мл у здорового человека). В зоне расширения стенка пищевода утолщена за счет гипертрофии его мышечной оболочки. Развернутая стадия болезни характеризуется появлением S-образного изгиба расширенного пищевода, атрофией его мышечного слоя и развитием выраженного эзофагита, а также воспалительных и склеротических процессов в средостении.

Микроскопическое исследование выявляет в интрамуральных нервных сплетениях дистрофию клеток, дегенерацию и распад волокон, ганглиев и отдельных нервных стволов с постепенным формированием периневрального склероза и уменьшением числа нервных клеток в ганглиях, вплоть до аганглиоза.

Типичными симптомами болезни являются дисфагия, регургитация и боли в грудной клетке. Частота, вы-

раженность клинических проявлений и степень нарушения продвижения химуса по пищеводу прогрессируют по мере развития заболевания.

Дисфагия обычно выступает первым и основным признаком ахалазии кардии. Этот симптом развивается, как правило, постепенно: сначала больные изредка отмечают ощущения переполнения в пищеводе или застревания пищи; впоследствии это ощущение возникает ежедневно и даже при каждом приеме пищи. Первоначально дисфагия наблюдается при приеме твердой пищи. К врачу пациенты обычно обращаются, когда уже затруднено глотание жидкости, особенно охлажденных напитков. Возможно внезапное возникновение дисфагии среди полного благополучия, нередко в связи с нервно-психическим расстройством. Для больных с ахалазией кардии типична так называемая низкая дисфагия, при которой ощущение задержки продвижения пищи возникает на уровне нижней трети грудины. Изредка наблюдается парадоксальная дисфагия, при которой твердая пища проходит по пищеводу лучше, чем жидкая, а большие куски пищи легче, чем малые (симптом Лихтенштерна) [7, 8]. Для улучшения продвижения пищи по пищеводу больные прибегают к различным приемам, увеличивающим внутрипищеводное давление, облегчающим продвижение пищевого комка в желудок: принимают газированные напитки, осуществляют дополнительные, интенсивные глотательные движения.

Регургитация (пищеводная рвота) может возникать вскоре после приема пищи и/или спустя несколько часов после еды, усиливаясь после обильной еды, при наклонах туловища, в горизонтальном положении (симптом мокрой подушки) [7, 8] или повышении внутрибрюшного давления.

На поздней стадии болезни присоединяется гнилостное брожение застойного содержимого пищевода, какосмия (ощущение крайне неприятных запахов), ночные эпизоды удушья и кашля за счет аспирации пищевого содержимого.

Боль за грудиной может возникать как в момент приема пищи (одинофагия) за счет спазма пищевода, так и вне приема (эзофагодиния) и обусловлена эзофагитом. На поздних стадиях заболевания болевые ощущения в основном обусловлены перерастяжением стенок пищевода его содержимым.

Частота, выраженность клинических проявлений и степень нарушения пищеварения прогрессируют по мере развития заболевания, а на поздней стадии присоединяются аспирационные осложнения. П.Р. Мак Нелли [6] к осложнениям ахалазии кардии относит также безоары и инородные тела пищевода, дивертикулы его дистального отдела, варикозное расширение вен, плоскоклеточный рак пищевода, объемные образования шеи.

В большинстве случаев диагноз можно поставить на основании рентгенологического исследования пищевода и желудка. При ахалазии в средостении при нативном исследовании отсутствует газовый пузырь желудка, иногда рядом с аортой видна трубчатая тень. В вертикальном положении в средостении виден уровень жидкости, обусловленный застоявшейся в пищеводе пищей. При рентгенологическом исследовании с бариевой взвесью выявляют расширение, а на поздних стадиях заболевания – S-образную деформацию пищевода. Дистальный

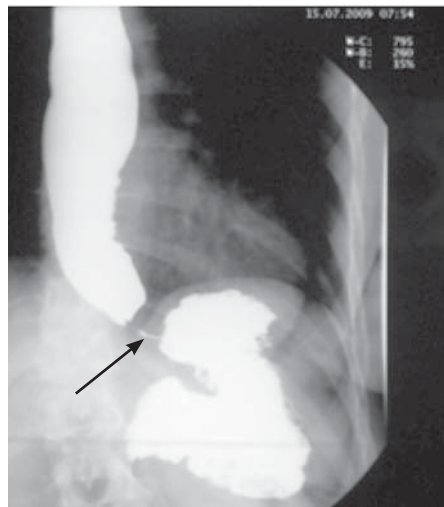


Рис. 3. Рентгенологическая картина ахалазии кардии 2-й стадии (стрелкой указана тонкая струйка бариевой взвеси).

отдел клювовидно сужен из-за сомкнутого нижнего пищеводного сфинктера. В нижних двух третях пищевода перистальтические сокращения отсутствуют. При тонической ахалазии кардии возможны высокоамплитудные непропульсивные сокращения.

Для верификации ахалазии кардии рекомендуют проводить фармакологические функциональные тесты. С этой целью применяют нитраты или М-холинолитики. Проба считается положительной в виде ускоренного пассажа содержимого пищевода в желудок [8].

По мнению А.Л. Гребенева и В.М. Нечаева, манометрия пищевода должна проводиться в каждом случае ахалазии кардии. При исследовании выявляется отсутствие рефлекса глотательного раскрытия кардии, гипертонус нижнего пищеводного сфинктера, неполное расслабление и нарушение перистальтики пищевода [3].

Клиническое наблюдение 2. Больная Т., 45 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на дисфагию при глотании твердой и жидкой пищи в течение 1 мес, чувство кома, иногда боли за грудиной. Вышеперечисленные жалобы стали появляться после психической травмы.

При рентгенологическом исследовании (рис. 3) отмечается отсутствие газового пузыря желудка. Пищевод на уровне пищевода-желудочного перехода резко сужен до 1–2 мм, бариевая взвесь тонкой струйкой поступает в желудок, выше-расположенные отделы пищевода расширены. На протяжении всего исследования бариевая взвесь «стояла» в пищеводе.

Заключение: ахалазия кардии 2-й стадии.

Современная терапия у большинства больных эффективна, удается практически нормализовать глотание. Больных необходимо наблюдать в динамике и ежегодно проводить рентгенологическое исследование.

Ожоги пищевода бывают химическими (возникают при попадании в него уксусной кислоты, нашатырного спирта), термическими (горячей пищей и паром), электрическими и лучевыми.

При термических и химических ожогах выделяют три степени поражения: первая – эритема (поражаются только поверхностные слои слизистой оболочки), вторая – образование пузырей (процесс распространяется до мышечной оболочки), третья – омертвление (поражение всех слоев пищевода).



Рис. 4. Эндоскопическая картина ожога пищевода.

Клиническая картина зависит от степени поражения. При легкой степени общее состояние больного практически не страдает, беспокоит легкая боль, которая появляется или усиливается при глотании и кашле. В более тяжелых случаях присоединяются явления интоксикации, дисфагия. При тяжелых формах поражения формируются рубцовые деформации, пищеводно-бронхиальные или пищеводно-трахеальные свищи, возможны перфорация пищевода, кровотечения, медиастинит, пневмония, сепсис.

Клиническое наблюдение 3. Больной С., 30 лет, обратился в поликлинику с жалобами на мучительную изжогу, боль за грудиной после приема пищи, чувство инородного тела в пищеводе. Длительное время страдает хроническим гастроуденитом. Принимает ингибиторы протонной помпы (ИПП) нерегулярно.

По данным ЭГДС: слизистая верхней трети пищевода ярко пятнисто гиперемирована по всем стенкам (на протяжении 25 см от резцов), в средней трети отмечаются 4 поверхностные язвы до 0,5×0,4 см. Слизистая нижней трети пищевода умеренно гиперемирована (рис. 4).

Данные изменения не характерны для ГЭРБ, которая поражает нижнюю треть пищевода. При детальном расспросе выяснилось, что больной в течение месяца практически ежедневно курил кальян.

Следует отметить, что ни горячий воздух, ни табак не могут вызвать эти изменения. По-видимому, этому способствовали вещества, добавляемые в курительные смеси. Пациенту была проведена терапия антацидами и ИПП. При проведении контрольной ЭГДС патологии в пищеводе не выявлено. Рекомендовано прекратить использовать кальян.

Перфорация пищевода может развиваться при попадании инородного тела, пулевых и осколочных ранениях шеи, грудной клетки, некоторых заболеваниях пищевода и средостения (опухоль, язвы, ожоги). В некоторых случаях регистрируются спонтанные разрывы пищевода, синдром Бурхава (Boerhaave), причинами которого могут быть переизбыток, алкогольное опьянение и рвота, внезапное повышение внутрибрюшного давления при сильном физическом напряжении, во время эпилептического припадка.

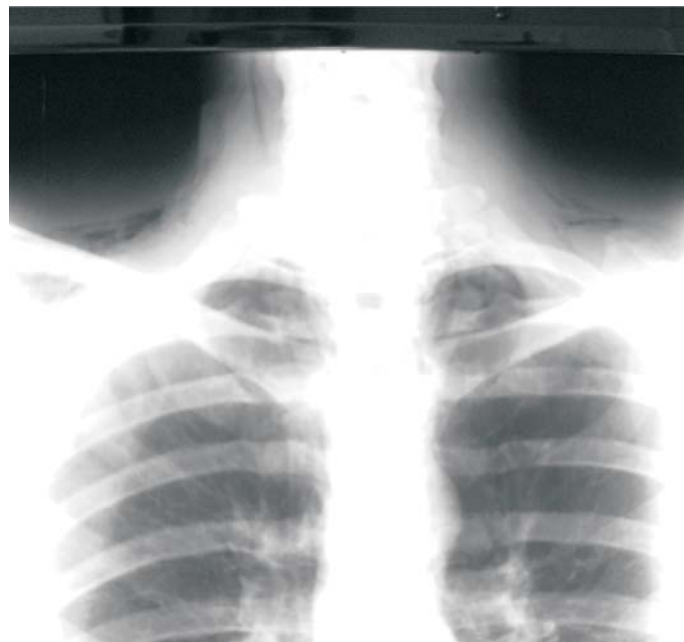


Рис. 5. Рентгенологическая картина пневмомедиастинума и межмышечной эмфиземы.

Обычно первым симптомом перфорации является боль за грудиной, которая иррадирует в спину, подложечную область, левое плечо, боль нередко усиливается при кашле, глотании, глубоком вдохе, иногда возникает рвота, дисфагия, быстро развивается подкожная эмфизема. Поздними признаками могут быть медиастинит, гидро- или гидропневмоторакс.

Для верификации диагноза необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, при котором выявляется воздух в средостении и подкожная эмфизема, а в некоторых случаях – гидро- или гидропневмоторакс. При наличии сомнений в диагнозе необходимо проведение эзофагографии с контрастным веществом, которая позволяет обнаружить выход контрастного вещества за пределы пищевода. Эндоскопическое исследование при этом является крайне опасным.

Клиническое наблюдение 4. Больной М., 25 лет, обратился в поликлинику с жалобами на боли в грудной клетке, усиливающиеся при движении. Боли возникли внезапно несколько часов назад.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки выявлены признаки пневмомедиастинума и межмышечной эмфиземы (рис. 5, 6): линейные полоски воздуха визуализируются в структурах средостения; аналогичные тонкие полоски воздуха визуализируются в межмышечных пространствах надлопаточной области, в мягких тканях шеи и превертебральной клетчатке.

Заключение: рентгенологическая картина, характерная для перфорации пищевода.

При детальном расспросе удалось выяснить, что жалобы появились после проглоченной твердой пищи. Пациент госпитализирован в стационар, где диагноз был подтвержден. Проведена антибактериальная терапия. На контрольных снимках через месяц патологии не выявлено.

Дивертикулы пищевода – врожденные и/или приобретенные мешковидные выпячивания стенки пищевода, сообщающиеся с его просветом.

Ludlow впервые описал пациента с гипофарингеальным дивертикулом в 1764 г., а Zenker (Ценкер) и Von Ziemssen в 1877 г. описали этот феномен у 23 пациентов.

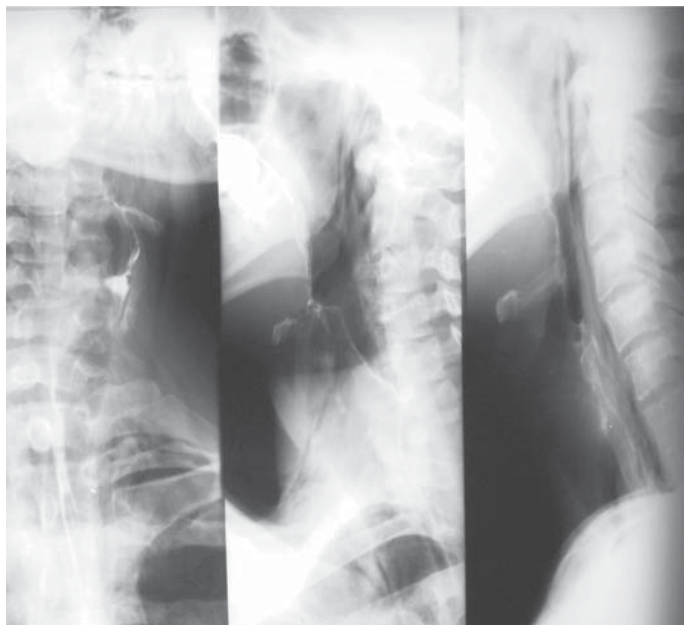


Рис. 6. Рентгенологическая картина эмфиземы превертбральной клетчатки шейного отдела позвоночника.

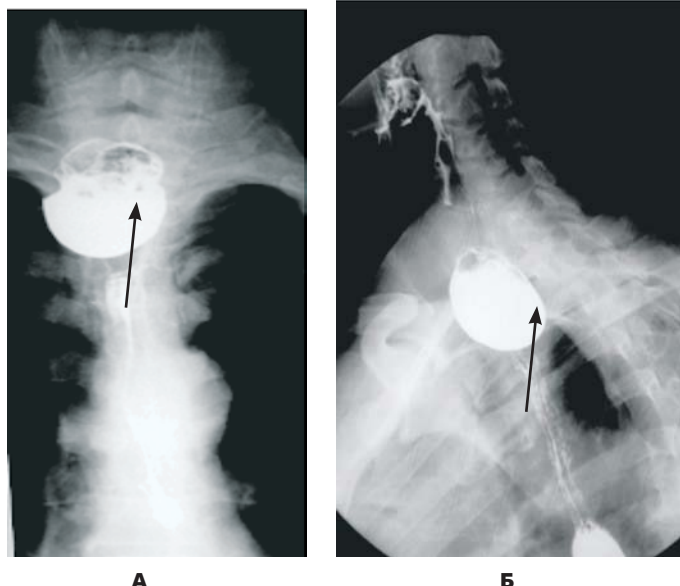


Рис. 7. Рентгенологическая картина ценкеровского дивертикула (указано стрелкой) в прямой (А) и боковой проекциях (Б).

По некоторым данным, ценкеровские дивертикулы (ЦД) составляют 3–5% среди всех дивертикулов. Обычно они развиваются на 7–8-м десятилетии жизни пациента. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 [4, 8, 12].

Существующие классификации подразделяют дивертикулы пищевода по локализации: фарингоэзофагеальные (располагаются в области шеи, синонимы: глоточно-пищеводный, гипофарингеальный, ценкеровский); парабронхиальные (располагаются в области бифуркации трахеи, синонимы: бифуркационный, эпибронхиальный, среднепищеводный дивертикул); эпифренальные (располагаются над диафрагмой, синоним: наддиафрагмальный).

Клинические проявления дивертикулов определяются их локализацией, размерами, состоянием перизофагеальных органов и осложнениями. В большинстве случаев небольшие по размеру дивертикулы протекают бессимптомно и являются инструментальными находками при проведении рентгенологического или эндоскопического исследований пищевода. Ценкеровские дивертикулы располагаются в области задней стенки глотки и пищевода, где локализована зона наименьшего мышечного сопротивления в виде двух анатомических треугольников – Киллиана и Лаймера – Геккермана. Ценкеровские дивертикулы образуются между нижними волокнами нижнего констриктора глотки и перстневидно-глоточной мышцей. Первые симптомы заболевания обычно появляются не ранее достижения дивертикулом диаметра 1–2 см.

По мере увеличения дивертикула в размерах и/или заполнения его пищевыми массами с застоём и брожением, давления наполненного дивертикула на соседние органы возникает чувство першения или царапания в горле, сухость или обильное слюноотделение, покашливание, одышка, отрыжка, регургитация, какосмия, нарастает дисфагия, которая сопровождает каждый прием пищи (высокая дисфагия), возможно появление выпячивания на боковой поверхности шеи слева с шумом плеска (симптом Купера).

Регургитация съеденной пищей и срыгивание застойным содержимым носят прогрессирующий характер, уси-

ливаются при наклонах туловища, горизонтальном положении тела в ночное время. Это может сопровождаться кашлем, симптомом «мокрой подушки». По мере дальнейшего роста дивертикула (гигантские могут достигать размеров 10–15 см в диаметре) и наполнения его содержимым возникает булькающий звук, слышимый на расстоянии, брожение застоявшихся пищевых масс.

Затем может присоединяться симптоматика сдавления нервных и сосудистых образований шеи в виде «феномена блокады» Бензо-Грегора (гиперемия лица, удушье, головокружение, вплоть до синкопального состояния, после нескольких глотков пищи). Эти явления исчезают после вызванной рвоты. У некоторых больных развиваются признаки сдавления трахеи и возвратного нерва в виде затрудненного дыхания, кашля и осиплости голоса. Для облегчения состояния больные сами подбирают себе диету и приемы, способствующие меньшему наполнению дивертикула и его дренированию. Ценную информацию в плане постановки диагноза позволяет получать контрастная бариевая эзофагография. Исследование проводится преимущественно в боковой проекции. Эндоскопическое исследование не относится к рутинным методам выявления ЦД, и рекомендуется проводить его только после рентгенологического исследования при подозрении на рак или полип. Однако данная патология иногда неожиданно выявляется при проведении эндоскопии по поводу другой клинической ситуации.

В течении ценкеровских дивертикулов выделяют три стадии (Laneu F., 1959). Первая стадия протекает под маской хронического фарингита. Вторая стадия ассоциирована с явлениями дивертикулита и не сопровождается ухудшением общего самочувствия. В третьей стадии развиваются осложнения и снижение массы тела. К осложнениям относятся: перидивертикулит, перизофагит, медиастинит, «инородное тело», аспирационная пневмония, абсцессы, признаки компрессии сосудистых и нервных образований (синдром Бернара – Горнера, венозный застой в области шеи и головы), перфорация дивертикула, кровотечение.

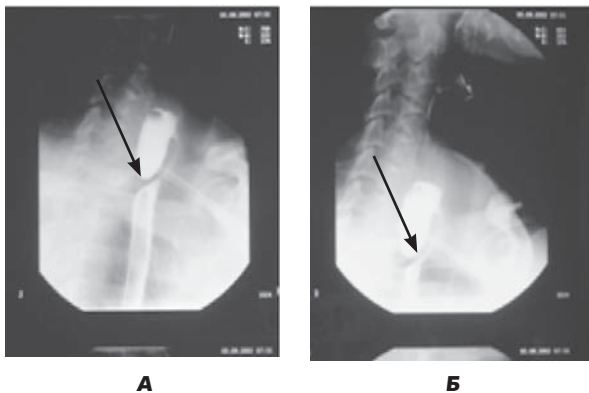


Рис. 8. Рентгенологическая картина ценкеровского дивертикула в прямой (А) и боковой проекциях (Б) с признаками сдавления пищевода.

Клиническое наблюдение 5. Больной М., 48 лет, обратился в поликлинику с целью прохождения диспансеризации, жалоб не предъявлял.

На обзорной рентгенограмме выявлено мешковидное выпячивание задней стенки пищевода непосредственно над верхним пищеводным сфинктером среднего размера (рис. 7, А, Б). Ведение такого пациента заключается в терапии, направленной на профилактику задержки в дивертикуле пищевых масс и развития дивертикулита.

Клиническое наблюдение 6. Больной М., 68 лет, обратился в поликлинику с жалобами на затруднение глотания твердой пищи в течение нескольких лет. При рентгенологическом исследовании выявлен фарингоэзофагеальный дивертикул, расположенный на задней стенке, с признаками сдавления пищевода, которое проявляется дисфагией (рис. 8).

Клиническая диагностика сложна из-за неспецифичности симптомов. Знакомство врачей первичного звена с информацией о клинических проявлениях, информативных методах диагностики редко встречающихся заболеваний пищевода позволит своевременно диагностировать болезнь, определить оптимальную тактику ведения, предупредить прогрессирование и снизить риск осложнений, тем самым улучшить качество оказания медицинской помощи больным с редкой патологией органов желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Редкая патология органов пищеварения и заболеваний пищевода, в частности, не исключает необходимости их диагностики, так как ранняя диагностика – это своевременное лечение (фармакологическое или хирургическое), профилактика осложнений.

Мы надеемся, что описанные случаи позволят вспомнить о том, что такая патология существует, а при подозрении на нее будет проведена адекватная диагностика и определена тактика ведения подобных больных. Это тем более важно в условиях поликлиники, являющейся первым звеном, куда обращается больной.

Литература

1. Аруин Л.И. Пищевод Баррета и *Helicobacter pylori* // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2000. – Т. X. – № 2. – С. 5–9.
2. Бурдина Е.Г. Роль персистенции инфекции *Helicobacter pylori* патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. // *Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.* – 2007. – М. – С. 382.
3. Гребенев А.Л., Нечаев В.М. Ахалазия кардии // *Руководство по гастроэнтерологии / Под редакцией Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева.* – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – С. 104–128.
4. Гребенев А.Л., Нечаев В.М. Дивертикулы пищевода // *Руководство по гастроэнтерологии / Под редакцией Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева.* – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – С. 219 – 233.
5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. *Болезни пищевода (патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение).* – М.: Триада Х. – 2000. – С. 56–85.
6. Мак Нелли П.Р. *Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ.* – М.: СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 1999. – С. 58–67.
7. Максимов В.А., Далидович К.К., Федорук А.Н. и др. *Редкие болезни, клинические синдромы и симптомы заболеваний органов пищеварения.* – М.: ИТ «АдамантЪ», 2007. – С. 384.
8. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л., Мельников В.Л. *Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения.* – Пенза: Информационно-издательский центр ПГУ, 2005. – С. 228.
9. Тамулевичюте Д.И., Витенас А.М. *Болезни пищевода и кардии.* – М.: Медицина, 1986. – С. 224.
10. Чернин В.В. *Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.* М.: МИА, 2009. – С. 95–96.
11. Ellis F.H. *Pharyngoesophageal (Zenker's diverticulum).* // *Adv. Surg.* – 1995. – № 28. – P. 71–89.
12. Koppert L., Wijnhoven B., van Dekken H. et al. *The molecular biology of esophageal adenocarcinoma.* // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 92 – № 3. – P. 169–190.
13. Sharma P., Westona A.P., Morale A.P. *Relative risk dyspepsia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia* // *Gut.* – 2000. – Vol. 46. – P. 9–13.
14. Stoltey J. // *Alimentari Farmakologdy & Therapeutics.* – 2007. – № 2.
15. Van den Boogert J., Van den Hillegersberg R., de Bruin R.W.F. et al. *Barrett's Oesophagus: Pathophysiology Diagnosis and Management* // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 349–453.
16. Wang, K.K. & Sampliner, R.E. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus.* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 788–797.

Изучение клинико-эпидемиологических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей в сочетании с другими гастроэнтерологическими заболеваниями

О.Ю. Теплухина, Л.В. Масловский

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье рассмотрены вопросы распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), протекающей изолированно или в сочетании с другими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Авторы наблюдали 159 пациентов с ГЭРБ. Изолированно протекающая форма составляет менее половины случаев ГЭРБ – 46,5% (74 пациента). У 85 (53,5%) пациентов имелись сопутствующие заболевания.

Рассмотрены клинические особенности указанных форм, факторы риска. При сочетанном течении ГЭРБ и хронического панкреатита пациенты достоверно чаще были курящими и употребляющими алкоголь. Частота ГЭРБ у мужчин во всех группах была выше, исключая группу с билиарной патологией, в которой преобладали женщины.

При сочетании ГЭРБ и язвенной болезни чаще наблюдалась сильная изжога сезонного характера, боль, при сочетании с хроническим панкреатитом – учащение боли и тошноты. Сравнение проводилось с изолированной формой ГЭРБ. Большая часть пациентов отмечает усиление симптомов ГЭРБ при обострении сопутствующего заболевания и уменьшение симптомов при купировании обострения сопутствующего заболевания.

Ключевые слова: сочетанное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с другими гастроэнтерологическими заболеваниями, клинико-эпидемиологические особенности форм.

The article discusses questions on spreading gastroenterologic reflux disease (GERD) which can be either in an isolated form or may be accompanied by other diseases located in the upper parts of gastrointestinal tract. The authors have studied 159 patients with GERD. The isolated form was met in less than half of patients in 46.5% (74 patients). The large part of patients had accompanying diseases – 53.5% (85 patients).

Clinical peculiarities of the abovementioned forms and risk factors are discussed. In combination “GERD + chronic pancreatitis” there were more smoking and alcohol drinking patients. GERD rate in man in all groups was higher except the group with biliary pathology in which women prevailed.

In combination “GERD + ulcerative disease” a severe seasonal pyrosis and pain were met most frequently. In combination with chronic pancreatitis pains and nausea were seen more frequently. An isolated GERD form was compared with others. The majority of patients noted intensification of GERD symptoms if exacerbation of accompanying disease took place and, on the opposite, decreasing of symptoms took place if exacerbation of accompanying disease was eradicated.

Key words: combined course, gastroesophageal reflux disease, accompanying gastroenterologic diseases, clinical and epidemiological peculiarities.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Частота изжоги в развитых странах Европы и Северной Америки составляет 7,7–27% [4, 6, 8, 14, 15, 18]. Проведено множество исследований, изучавших особенности эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений заболевания. Полученные данные нашли свое отражение в различных международных рекомендациях (Генваль, 1999; Монреаль, 2006). По результатам отечественных исследований, частота выявления ГЭРБ в различных городах России составляет 11,6–23,6% (Лазебник Л.Б. и соавт., 2003, 2006, 2007). Наблюдается отчетливая тенденция к увеличению частоты ГЭРБ (Katz P.O., Frisora C., 2002; Shaheen N., 2002; Takayasu H. et al., 2000).

ГЭРБ нередко сочетается с другими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такими как язвенная болезнь, хронический панкреатит, билиарная патология и др. (Василенко В.Х. и др., 1971; Ruigomez A. et al., 2004; Thompson W.G., Heaton K.W., 1982; Минушкин О.Н. и др., 2006; Масловский Л.В., 2008). Сочетанное течение этих распространенных заболеваний оказывает неизбежное влияние на клиническую картину и течение ГЭРБ, требует внесения коррективов в лечение и профилактику обострений [8, 13].

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты изолированной и сочетанной с другими заболеваниями ЖКТ ГЭРБ, особенностей эпидемиологии, клинических проявлений и влияния сопутствующей патологии на лечение и течение ГЭРБ.

Материалы и методы

Для оценки распространенности форм ГЭРБ было обследовано 530 человек, мужчин – 270, женщин – 260. В исследование включали всех больных, находящихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении, которым проведена первичная ЭГДС за период 11 мес. После проведенного эндоскопического исследования и анкетирования пациентов по составленному опроснику выявлено 159 пациентов с ГЭРБ. У остальных пациентов в анамнезе отсутствовали симптомы рефлюксной болезни и не имелось органического подтверждения изменений слизистой пищевода по данным эндоскопического метода исследования.

С помощью опросника изучали частоту возникновения, интенсивность, длительность, условия возникновения и купирования симптомов как ГЭРБ, так и сопутствующей патологии. Оценивали сезонную зависимость, влияние факторов риска, динамику симптомов (пищеводных и внепищеводных) ГЭРБ при обострении и ремиссии сопутствующего заболевания, а также влияние лечения сопутствующих заболеваний на симптомы ГЭРБ.

Интенсивность симптомов оценивали по шкале Лайкерта: 0 – нет, 1 – слабая (можно не замечать, если не думать о ней), 2 – умеренная (нельзя не замечать, но на дневную активность не влияет), 3 – сильная (влияет на дневную активность и/или требует отдыха). При анализе частоты возникновения симптомов у пациентов с ГЭРБ использовались следующие градации: возникающие ежедневно, 2 раза в неделю, 1 раз в неделю. За период болезни оценивался характер течения симптомов во времени, а именно: стабильный – не изменяющийся по мере течения заболевания, прогрессирующий – усиление интенсивности и частоты симптомов с течением болезни, регрессирующий – исчезновение или уменьшение интенсивности и частоты симптомов с течением болезни.

Группа пациентов с ГЭРБ была дополнительно обследована на предмет сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ. В результате выделены заболевания, патогенетически связанные с ГЭРБ, – язвенная болезнь, хронический панкреатит, хронический калькулезный и бескаменный холецистит, дискинезия желчного пузыря (ЖП). По результатам обследования определены группы пациентов с ГЭРБ, имеющих сочетанные гастроэнтерологические заболевания. В дальнейшем проводилось изучение частоты встречаемости сочетанных форм, их анамнестических, клинических особенностей, влияния лечения сочетанного заболевания на проявления ГЭРБ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных SPSS, v. 11.5 и стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ($M \pm m$ для $p < 0,05$). Для сравнения частот использовался критерий хи-квадрат (для таблиц 2x2 – в точном решении Фишера). Для сравнения средних величин по группам использовали дисперсионный анализ. Применимость дисперсионного анализа проверяли путем расчета коэффициентов эксцентриситета (этот коэффициент для всех шкалированных переменных оказался небольшой, а размеры групп – достаточно большими).

Результаты и обсуждение

Из 159 пациентов с ГЭРБ мужчин было 106 (66,7%), женщин – 53 (33,3%). Средний возраст составил $44,9 \pm 20,4$ года. Анализ сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ позволил выделить следующие группы пациентов:

1-я группа – 25 человек (15,7%) с сопутствующим хроническим панкреатитом, мужчин – 15, женщин – 10. Средний возраст составил $51,7 \pm 1,8$ года.

2-я группа – 44 человека (27,7%) с сопутствующей язвенной болезнью (4 человека с язвенной болезнью желудка и 40 человек с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки), мужчин – 32, женщин – 12. Средний возраст составил $39,4 \pm 3,1$ года.

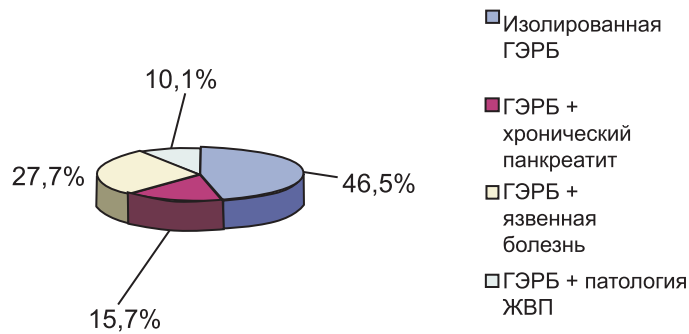


Рис. Частота исследуемых форм среди пациентов с ГЭРБ.

3-я группа – 16 человек (10,1%) с сопутствующей патологией желчевыводящих путей (ЖВП) (6 человек с хроническим калькулезным холециститом, 4 человека с хроническим бескаменным холециститом, 6 человек с дискинезией ЖП), мужчин – 4, женщин – 12. Средний возраст составил $47,8 \pm 5,7$ года.

4-я группа – 74 человека (46,5%) с изолированно протекавшей ГЭРБ, не имевших другой патологии ЖКТ, из них мужчин – 53, женщин – 21. Средний возраст составил $48,2 \pm 3,7$ года.

Распределение исследуемых форм в структуре ГЭРБ представлено на рисунке.

При анализе структуры сочетанных форм важно отметить, что почти у каждого третьего пациента с ГЭРБ имела язвенная болезнь, в 15,7% случаев ГЭРБ сочеталась с хроническим панкреатитом, в 10,1% – с патологией желчевыводящих путей. На долю изолированной ГЭРБ приходилось 46,5% случаев.

Распространенность исследуемых форм в популяции гастроэнтерологических больных представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, частота ГЭРБ у мужчин во всех группах была выше, исключая 3-ю группу, в которой преобладали женщины.

Сравнение исследуемых групп пациентов по частоте эрозивных и неэрозивных форм представлено в табл. 2, из которой видно, что частота эрозивных и неэрозивных форм у больных 2-й и 4-й групп (ГЭРБ в сочетании с язвенной болезнью и изолированная ГЭРБ) одинакова, в то время как при наличии сопутствующего хронического панкреатита и патологии ЖВП достоверно преобладали неэрозивные формы. Частота эрозивного эзофагита была достоверно ниже у больных 3-й группы в сравнении с изолированной ГЭРБ.

Сравнение исследуемых групп по возрасту, длительности заболевания и факторам риска развития ГЭРБ представлено в табл. 3.

Таблица 1

Частота различных форм ГЭРБ у изученных больных

	ГЭРБ + патология ЖКТ			Изолированная ГЭРБ, n (%) 4-я группа
	хронический панкреатит, n (%) 1-я группа	язвенная болезнь, n (%) 2-я группа	патология ЖВП, n (%) 3-я группа	
Мужчины	15 (9,4)	32 (20,1)*	4 (2,5)	53 (33,3) *
Женщины	10 (6,3)	12 (7,5)	12 (7,5) *	21 (13,2)
Итого ...	25 (15,7)	44 (27,7)	16 (10,1)	74 (46,5)

*Различия между мужчинами и женщинами в исследуемых группах достоверны, $p < 0,001$.

Таблица 2

Частота различных форм ГЭРБ у больных исследуемых групп

Формы ГЭРБ	ГЭРБ + патология ЖКТ			Изолированная ГЭРБ n (%) 4-я группа
	хронический панкреатит n (%) 1-я группа	язвенная болезнь n (%) 2-я группа	патология ЖВП n (%) 3-я группа	
Эрозивный эзофагит	8 (32,0) *	22 (50,0)	2 (12,5)*,**	37 (50,0)
НЭРБ	17 (68,0)	22 (50,0)	14 (87,5)	37 (50,0)

*Различия по частоте форм ГЭРБ в исследуемых группах достоверны, $p=0,001$.

**Различия по частоте эрозивных форм у больных 3-й и 4-й группы достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3

Сравнение групп по возрасту, длительности заболевания и факторам риска развития ГЭРБ

Показатель	ГЭРБ + сочетанная патология			Изолированная ГЭРБ n (%) 4-я группа
	хронический панкреатит n (%) 1-я группа	язвенная болезнь n (%) 2-я группа	патология ЖВП n (%) 3-я группа	
Средний возраст, годы	44,9±1,5	39,4±3,1	47,8±5,7	44,9±2,4
Длительность симптомов, годы	8,7±1,6	8,7±1,5	4,8±0,9	5,5±0,5
Курение	12 (48) *	20 (45,5) *	2 (12,5)	6 (8,1)
Наличие ГПОД	7 (28)	5 (11,4)	3 (18,8)	18 (24,3)
Пациенты с ИМТ ≥ 30	5 (20)	6 (13,6)	3 (18,8)	6 (8,1)
Употребление алкоголя	16 (64)	19 (43,2)	0*	33 (44,6)

*Различия по сравнению с аналогичным показателем у больных с изолированной формой ГЭРБ достоверны.

Таблица 4

Изжога и ее характеристики у больных исследуемых групп

Симптом и его характеристики		ГЭРБ + патология ЖКТ			Изолированная ГЭРБ n (%) 4-я группа
		хронический панкреатит n (%) 1-я группа	язвенная болезнь n (%) 2-я группа	патология ЖВП n (%) 3-я группа	
Изжога		23 (92)	42 (95,5)	16 (100)	66 (89,2)
Частота возникновения изжоги:	ежедневно	10 (40,0)	15 (34,1)	6 (37,5)	16 (21,6)
	2 раза в неделю	7 (28)	21 (47,7)	6 (37,5)	30 (40,5)
	1 раз в неделю	6 (24)	6 (13,6)	4 (25)	20 (27,0)
Время возникновения изжоги:	дневное	19 (76)	33 (75,0)	14 (87,5)	57 (77,0)
	ночное	1 (4)	0	0	1 (1,6)
	дневное и ночное	3 (12)	9 (20,5)	2 (12,5)	8 (10,8)
Интенсивность изжоги:	слабая	7 (28)	4 (9,1)	3 (18,8)	17 (22,9)
	умеренная	11 (44)	25 (56,8)	9 (56,3)	40 (54,1)
	сильная	3 (12)	13 (29,5)*	3 (18,8)	9 (12,7)
	очень сильная	2 (8) *	0	1 (6,3) *	0
Сезонность изжоги:	нет	18 (72)	24 (54,5)	13 (81,2)	60 (81,1)
	есть	5 (20)	18 (40,9)*	3 (18,8)	6 (8,1)

* Различия по сравнению с аналогичным показателем у больных с изолированной формой ГЭРБ достоверны.

При сравнении исследуемых групп по изучаемым показателям оказалось, что достоверных отличий по возрасту и продолжительности симптомов получено не было. Частота курящих пациентов в 1-й и 2-й группах была достоверно выше, чем при изолированной ГЭРБ. В 3-й группе пациенты реже употребляли алкоголь. Количество пациентов с ИМТ ≥ 30 в группах достоверно не различалось.

Клинические особенности

Сочетанное течение ГЭРБ с исследуемыми заболеваниями характеризовалось некоторыми клиническими особенностями (табл. 4 и 5).

У больных ГЭРБ, страдающих язвенной болезнью, достоверно чаще отмечалась изжога сильной интенсивности, обострения носили сезонный характер (по сравнению с изолированной формой ГЭРБ). Таким образом, наличие язвенной болезни у больных ГЭРБ являлось фактором риска сильной интенсивности изжоги – ОШ 1,93 (95%, ДИ: 1,21 – 3,08) и сезонного характера обострений – ОШ 3,06 (95%, ДИ: 2,00 – 4,69). У больных ГЭРБ, страдающих хроническим панкреатитом и хроническим калькулезным холециститом, достоверно чаще отмечалась очень сильная изжога (по сравнению с изолированной ГЭРБ). Наличие хронического

Характеристика болевого, диспептического синдромов и внепищеводных проявлений у больных исследуемых групп

Симптом и его характеристики	ГЭРБ + патология ЖКТ			Изолированная ГЭРБ n (%) 4-я группа	
	хронический панкреатит n (%) 1-я группа	язвенная болезнь n (%) 2-я группа	патология ЖВП n (%) 3-я группа		
Боль	25 (100)*	38 (86,4) *	10 (62,5)	36 (48,6)	
Частота возникновения боли:	ежедневно	8 (32)*	19 (43,2) *	0	10 (13,5)
	2 раза в неделю	16 (64) *	18 (40,9)	5 (31,3)	22 (29,7)
	1 раз в неделю	1 (4)	1 (2,3)	5 (31,3)*	4 (5,5)
Интенсивность боли:	слабая	5 (20)	7 (15,9)	4 (25,0)	11 (14,7)
	умеренная	20 (80) *	27 (61,4) *	6 (37,5)	22 (29,7)
	сильная	0	4 (9,1)	0	3 (4,1)
Отрыжка	23 (92) *	33 (75,0)	14 (87,5)	48 (64,9)	
Дисфагия	8 (32)	11 (25,0)	4 (25,0)	15 (20,3)	
Тошнота	9 (36)*	11 (20,0)	4 (25,0)	10 (13,5)	
Возврат желудочного содержимого	8 (32)	17 (38,6)	4 (25,0)	19 (25,7)	
Кашель	4 (16)	7 (15,9)	2 (12,5)	7 (9,5)	
Ларингологические проявления	6 (24)	9 (20,5)	2 (12,5)	7 (9,5)	

* Различия при сравнении с аналогичным показателем в группе с изолированно протекающей ГЭРБ достоверны.

панкреатита у больных ГЭРБ являлось фактором риска очень сильной изжоги – ОШ 4,22 (95%, ДИ:2,95–6,03), наличие хронического калькулезного холецистита также являлось фактором риска очень сильной изжоги – ОШ 5,9 (95%, ДИ:3,74–9,41).

Как видно из табл. 5, больные 1-й и 2-й групп достоверно чаще отмечали боль (ежедневно возникающую, умеренной интенсивности). Также для 1-й группы характерна чаще возникающая отрыжка, тошнота и боль дважды в неделю по сравнению с 4-й группой. Боль 1 раз в неделю чаще возникла у больных ГЭРБ в сочетании с патологией ЖВП.

Частота внепищеводных симптомов (кашель, ларингологические проявления, а именно: гиперсаливация, ощущение кома в горле, охриплость голоса, боли в горле, нарушение вкуса, жжение языка) достоверно не различалась в исследуемых группах.

Важно отметить, что 64% пациентов с ГЭРБ в сочетании с язвенной болезнью и 75% пациентов ГЭРБ в сочетании с хроническим панкреатитом отмечали усиление и/или появление симптомов при обострении язвенной болезни и панкреатита. Таким образом, изжога у этой категории пациентов выступает как симптом обострения язвенной болезни или хронического панкреатита. А проведенное лечение сопутствующего заболевания (в соответствии со стандартами лечения больных с заболеваниями органов пищеварения) приводило к уменьшению симптомов ГЭРБ – в 94 и 86,4% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Полученные результаты демонстрируют необходимость адекватной диагностики сопутствующих заболеваний, своевременного проведения лечения и профилактики обострений.

Выводы

1. Более чем в половине случаев ГЭРБ сочеталась с хроническим панкреатитом (15,7% случаев), язвенной болезнью (27,7%), патологией ЖВП (10,1%). Частота

эрозивных и неэрозивных форм у больных ГЭРБ в сочетании с язвенной болезнью и изолированной ГЭРБ одинакова, а при сочетании с хроническим панкреатитом и патологией ЖВП преобладали неэрозивные формы.

2. При сочетании ГЭРБ с язвенной болезнью наблюдались интенсивная изжога, сезонный характер обострений, выраженный болевой синдром. При сочетании ГЭРБ с хроническим панкреатитом чаще фиксировались очень интенсивная изжога, боль, тошнота, отрыжка, злоупотребление курением. Сочетание ГЭРБ с патологией ЖВП определялось чаще у женщин, при этом реже отмечались эрозивный эзофагит, боль, злоупотребление алкоголем.

3. Обострение язвенной болезни в 64% случаев и хронического панкреатита в 75% случаев приводило к появлению (или усилению) симптомов ГЭРБ. Купирование обострения сопутствующих заболеваний – хронического панкреатита или язвенной болезни – достоверно уменьшало выраженность симптомов ГЭРБ.

Литература

1. Иванников И.О. Анализ симптомов у больных ГЭРБ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск, сентябрь 2004.
 2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патология физиология, клиника, диагностика и лечение. М., – 2000. – С. 56–71.
 3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. М. Врач. – 2003. № 5. – С. 10–15.
 4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. М., МЕДпресс, 2002. – 7 с.
- И др. авторы.

Симптоматические эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов поликлиники

Л.А. Петрова¹, П.А. Никифоров², Д.В. Володин²

¹ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье рассматриваются результаты диагностики и наблюдения за больными с эрозивно-язвенными поражениями верхнего отдела ЖКТ в поликлинике. Установлено, что больше половины из числа пациентов этой категории наблюдается по поводу различных хронических заболеваний, лечение которых сопряжено с приемом ульцерогенных препаратов. Терапия с применением антисекреторных лекарств позволила достигнуть хороших результатов, а эрадикация *Нр* не повлияла на ее результаты. Использование эндоскопических методов наблюдения за пациентами, входящими в группу риска, позволяет осуществить своевременную диагностику указанных изменений и выработать рациональную тактику ведения больных этой категории.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

The article discusses results of diagnostics and follow-up of patients with erosive-ulcerative lesions of the upper part of gastrointestinal tract in an out-patient unit. It has been found out that more than half of these patients were treated for various chronic diseases, and this treatment included ulcerogenic preparations. Therapy with antisecretory preparations gave good results while *HP* eradication did not have any influence at the results. Endoscopic examination which was used during the follow-up period of patients from the risk group promoted a timely diagnostics of the above mentioned changes and allowed to develop a reasonable tactics for treating patients of such category.

Key words: erosive-ulcerative lesions of the upper part of gastro-intestinal tract .

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки на сегодняшний день являются одной из наиболее часто встречающихся форм патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3]. Принято разграничивать язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки как самостоятельное заболевание и симптоматические поражения, возникновение которых является вторичным по отношению к основному заболеванию или связано с приемом препаратов, оказывающих ульцерогенное действие [4, 6, 8].

Необходимо отметить, что диагностика указанных изменений, особенно у лиц старших возрастных групп, сталкивается со значительными трудностями, так как клинические проявления заболевания часто отсутствуют или носят малосимптомный характер [3, 7]. Поэтому важное значение приобретает эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Поликлиника является первичным этапом в диагностике данной формы патологии у пациентов всех возрастных групп. В амбулаторных условиях проводится эндоскопическое наблюдение за пациентами, в том числе и на фоне медикаментозной терапии, что позволяет установить связь эрозивно-язвенных поражений с сопутствующими заболеваниями и возможным лекарственным воздействием.

В настоящей работе рассматривается распространенность симптоматических эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ у пациентов поликлиники, исходя из наличия возможных факторов, вызывающих их развитие, а также оценка динамики течения на фоне терапии.

Материалы и методы

В исследование включены данные обследования 197 пациентов (122 мужчин – 62% и 75 женщин – 38% в возрасте от 25 лет до 91 года) с наличием эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ. При отборе исключались больные, у которых в анамнезе имела место язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Все пациенты находились на диспансерном учете и наблюдении в ФГУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ (главный врач Е.Л. Никонов). В число используемых клинических и лабораторно-инструментальных методов наблюдения обязательно входило эндоскопическое исследование верхнего отдела ЖКТ. У 70 пациентов при гистологическом исследовании биоптатов из слизистой оболочки желудка определялось наличие хеликобактер пилори (*Нр*). Положительный результат был отмечен в 35 случаях (50%).

Результаты и обсуждение

Все пациенты обследуемой группы наблюдались в поликлинике по поводу различных хронических заболеваний и у части из них в терапии использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В соответствии с принятой эндоскопической классификацией к эрозиям относили поверхностный дефект слизистой оболочки 0,3–0,5 см, чаще эрозии имели множественный характер и располагались в теле и антральном отделе желудка. Эрозии были плоскими у 67% пациентов, на приподнятом основании у 18% пациентов и в 15% случаев были выявлены оба варианта эрозий. Симптоматические язвы, встречавшиеся изолированно или в соче-

Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза и характера поражения

Клинический диагноз	Эрозии желудка	Язвы и эрозии желудка	Язвы и эрозии двенадцатиперстной кишки	Язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки	Всего
ИБС, стенокардия напряжения. Атеросклероз. Кардиосклероз, артериальная гипертензия (в том числе прием НПВП)	52(42,6%) 42 (80,8%)	28 (23,0%) 18 (64,3%)	14(11,4%) 6 (42,8%)	28 (23,0%) 21 (75,0%)	122 (62%) 87 (71%)
Остеохондроз, артрозы, артриты. Болезнь Бехтерева (в том числе прием НПВП)	16 (53,3%) 15 (94,0%)	6 (20,0%) 6 (100%)	4(13,3%) 2 (50,0%)	4 (13,3%) 3 (75,0%)	30 (15,2%) 26 (87%)
Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный/ некалькулезный холециститы. Вирусные гепатиты	4 (36,4%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	11 (5,6%)
Бронхиальная астма. Пневмония. Острый обструктивный бронхит. Синуситы. Ангины, тонзиллиты	5 (45,5%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	11 (5,6%)
Геморрагический васкулит. Рак молочной железы, яичников, легких. Лимфогранулематоз. Аппендицит, аппендэктомия. Мочекаменная болезнь, пиелонефрит	2 (22,2%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)	9 (4,6%)
Прочие	4 (28,8%)	2 (14,4%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	14 (7,0%)
Всего ...	83(42,1%)	39(19,8%)	32(16,2%)	43(21,3%)	197

тании с эрозиями, представляли собой дефект слизистой с четкими краями, округлой формы, не превышающий 1–1,5 см, дно неглубокое, покрыто фибрином, иногда с включением солянокислого гематина.

Распределение пациентов в зависимости от клинического диагноза, локализации, характера поражений и факта приема НПВП представлено в табл. 1.

Как видно, значительную часть пациентов составляют больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также лица, страдающие патологией опорно-двигательного аппарата, в лечении которых в 71–87% случаев использовались НПВП. 82 пациента (73%) получали антиагреганты – кардиомагнил, тромбо асс, аспирин, 20 больным (17%) были назначены противовоспалительные средства – найс, диклофенак и 11 больным (9,7%) назначались препараты как с антиагрегантным, так и с противовоспалительным эффектом. У остальных пациентов (84 человека – 43%) указаний на систематический прием указанных медикаментов не было. Поражение локализовалось в желудке (62%) или являлось сочетанным (21%) Достоверно чаще (93%) с приемом ulcerогенных препаратов сочеталось возникновение эрозий и язв желудка ($p < 0,05$).

70 пациентам было проведено лечение и оценены его результаты. Эндоскопическое исследование проведено через 1–3 мес. В зависимости от характера терапии пациенты были разделены на две группы. Пациентам первой группы назначали ингибиторы протонной помпы – омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение 4 нед. Во второй группе в связи с наличием у пациентов инфекции Нр на фоне антисекреторной терапии проводили эрадика-

ционное лечение. Назначалась трехкомпонентная схема эрадикации – омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, клацид 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Далее в течение 3 нед пациенты получали омез 40 мг в сутки. Контрольное исследование проводилось через 2–3 мес. Результаты представлены в табл. 2 .

Результаты терапии в двух группах оказались сопоставимыми, и у большей части пациентов отмечена положительная динамика на фоне антисекреторной терапии и отмены ulcerогенного препарата. Не установлено зависимости эффективности заживления от наличия Нр-инфекции и проведения эрадикационной терапии.

Таким образом, эндоскопическое наблюдение позволило выявить группу пациентов поликлиники, объединяемую наличием эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ, но не относящихся к категории больных язвенной болезнью. Указанные изменения могут рассматриваться как симптоматические, если возможно установить или предположить конкретные причины их возникновения, одной из которых может служить прием ulcerогенных препаратов. В последнее время количе-

Таблица 2

Результаты терапии больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки

Изменения слизистой оболочки	Выздоровление	Без динамики	Всего
Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе сочетанные	31 (88%)	4 (125%)	35
Эрозивные гастриты, эрозивные гастродуодениты	26 (74%)	26 (26%)	35

ство симптоматических эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки возрастает [3]. Это связано, в частности, с увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста, которые, имея различными хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, вынуждены использовать ulcerогенные препараты [2, 9, 10], что демонстрируют и результаты нашего исследования. Будучи вторичными по своему происхождению, эрозивно-язвенные поражения могут существенно осложнить течение основного заболевания [1, 3, 5]. Кроме того, у части пациентов эрозивный гастродуоденит может являться следствием других хронических заболеваний органов пищеварения (желчевыводящие пути, поджелудочная железа) или являться самостоятельной формой поражения ЖКТ. Так как указанные поражения часто протекают бессимптомно, неоспорим вклад эндоскопических исследований верхних отделов ЖКТ в выявление изменений слизистой оболочки у пациентов. Это позволяет своевременно провести лечение данной патологии и коррекцию терапии основного хронического заболевания.

Литература

1. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. *Морфологическая диагностика болезней желудка и двенадцатиперстной кишки*. — М.: «Триада — X», 1998 — С. 154–225.

2. Арутюнов А. Г., Бурков С. Г. *Спектр заболеваний желудочно-кишечного тракта, выявляемые при проведении эндоскопического исследования у пациентов старческого возраста*. — *Клинический вестник*. — 2002. — С. 46–49.

3. Залесова В. Г., Никифоров П. А. *Симптоматические эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях многопрофильного стационара*. — *Клинический вестник*. — 2007. — С. 33.

4. Калинин А. В. *Симптоматические гастродуоденальные язвы. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук* — 14.00.04 — 1987.

5. Каратеев А. В., Насонова В. А. *Проблемы НПВП-индуцированных гастропатий: прошлое и настоящее*. 2004. — <http://www.rmj.ru/bop/t6/n1/36.htm>.

6. Кузин М. И., Чистова М. А. *Острые язвы и ulcerогенные эндокринные заболевания — в кн.: Хирургические болезни*. Под ред. М. И. Кузина — М.: Медицина, — 1995. — 379–383 с.

7. Пономарев А. А., Куликов Е. П. *Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки*. — Рязань: Узоречье. — 2003.

8. Яицкий Н. А., Седов В. М., Морозов В. П. *Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки*. Москва: МЕДпресс-информ. — 2002 — 10 с.

И др. авторы.

Полипы желудка: ближайшие и отдаленные результаты эндоскопической полипэктомии и динамического наблюдения

В.Н. Ляпунова¹, П.А. Никифоров¹, Е.И. Брехов¹, А.Ф. Блохин³, С.Г. Бурков³, Ю.П. Грибунов²

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

Под наблюдением находилось 407 больных с полипами желудка. В 282 случаях прослежены ближайшие и отдаленные результаты полипэктомии. Установлено, что среди полипов желудка в 1,6–3% случаев могут встречаться малигнизированные образования. После полипэктомии в 15% случаев возможно образование новых полипов. В 22% случаев возникает рецидив опухоли в месте удаления, в том числе в 10% — в форме рака желудка. Полученные результаты подтверждают необходимость эндоскопического наблюдения за пациентами с полипами желудка в период до и после их удаления.

Ключевые слова: полипы, рак.

407 patients with stomach polyps were taken into the study. Immediate and long-term results of polypectomy have been followed-up in 282 cases. It has been found out that malignant neoplasms can be met in 1.6–3% of cases. In 15% of cases new polypous formations may appear after polypectomy. In 22% tumour recurrences may develop at the site of removal; among them - 10% as stomach cancer. The obtained results confirm a necessity to include endoscopic examination into the follow-up program of patients with stomach polyps before and after polyps' removal.

Key words: polyps, cancer.

Диагностика и методы лечения полипов желудка остаются на сегодняшний день одной из актуальных проблем медицины [9, 10]. Полипы желудка, по данным некоторых авторов, выявляются у 2,5–3% пациентов, которым была проведена скрининговая эзофагогастродуоденоскопия [4, 5]. Научный и практический интерес к этому вопросу прежде всего обусловлен доказанной взаимосвязью полипов желудка и рака, что включает их в число предраковых заболеваний [11, 12, 14]. К основной массе полипов желудка относятся образования,

имеющие гистологическое строение гиперпластических (гиперперплазиогенных) полипов и аденомы (аденоматозные полипы), относящиеся к истинным доброкачественным эпителиальным опухолям [1, 6, 8, 13]. Ведущим методом диагностики, наблюдения и лечения полипов желудка является эндоскопия [2, 3, 7].

В настоящей публикации рассматриваются результаты диагностики и динамического наблюдения за больными с полипами желудка в лечебных учреждениях, подведомственных УД Президента РФ.

Материалы и методы

Обследованы 409 пациентов — 200 мужчин и 209 женщин в возрасте от 35 до 89 лет, средний возраст 67,5 года. Общая длительность эндоскопического наблюдения, включая время, предшествующее полипэктомии, и последующий период, составляла 3–19 лет. Эндоскопическая полипэктомия проводилась в основном в стационарных условиях с использованием стандартных методик: электроэксцизии полипов методом диатермокоагуляции, аргоноплазменной коагуляции, сочетанными методами. 48 пациентов с полипами желудка наблюдались без проведения вмешательства.

Результаты и обсуждение

По данным эндоскопического исследования в верхнем отделе желудка (кардия, субкардия и свод) полипы образовывались в 14% случаев, в теле — в 60%, антральном отделе желудка — в 25% случаев. В 64% случаев полипы были одиночными, в 22% — единичными (2–3 образования), в 13% — множественными (свыше 5) и в 1% случаев поражение расценивалось как полипоз (свыше 20 образований).

В табл. 1 представлено распределение больных в зависимости от размеров полипов.

Таблица 1

Размеры удаленных полипов

Размер, см	Количество	В том числе малигнизированные	%
До 0,5	43		5,6
0,5–1,0	602	1	77,9
1,1–1,5	98	4	12,7
1,6–2,0	18	1	2,3
2,1–2,5	5		0,6
Более 2,5	7		0,9
Всего ...	773		100

Как видно, более 80% полипов не превышают размера 1 см. Малигнизированные полипы в нашей выборке оказались достоверно крупнее по сравнению с общей массой удаленных новообразований ($p < 0,05$).

Результаты морфологического исследования представлены в табл. 2. Из выборки исключены образования специфического строения (полиповидные формы рака, карциноид) и подслизистые опухоли.

Как видно из табл. 2, среди полипов примерно в равном количестве встречаются аденоматозные и гиперплазиогенные полипы, у части пациентов морфологическая картина оценена как полиповидная гиперплазия и в 0,4–1,6% случаев в удаленных или биопсированных полипах констатировано наличие злокачественного перерождения.

У всех больных полипы были выявлены на фоне гастрита, как правило, имеющего визуально характер атрофического процесса различной распространенности и практически во всех случаях поражающего выходной отдел желудка. Морфологическое изучение

Таблица 2

Распределение полипов в зависимости от гистологической структуры

Структура	Выявленные полипы		Удаленные полипы	
	количество	%	количество	%
Гиперпластический полип	307	39,8	162	42,1
Железистый полип	389	50,4	194	50,4
Полиповидная гиперплазия	72	9,3	23	5,9
Малигнизированные полипы (железистые с дисплазией 2–3-й стадии)	3	0,4	6	1,6
Всего ...	771	100	385	100

биоптатов у 140 больных подтвердило наличие гастрита с атрофией в 76% случаев. Обсеменение хеликобактер пилори (Hр) констатировано среди 139 пациентов в 58% случаев.

Далее рассматриваются результаты эндоскопической полипэктомии, проведенной 367 пациентам. Показания для проведения манипуляции представлены в табл. 3.

Как видно, у большего числа пациентов основанием для удаления полипа служил его достаточный размер, судя по вышеприведенным данным, превышающий 0,5 см. Вторая значимая группа — это больные с множественными новообразованиями. Еще одна причина вмешательства (около 10% случаев) — это увеличение размера в процессе наблюдения. Существенным фактором являлись результаты морфологического исследования. Однозначно трактовались указания на злокачественный процесс или на наличие подозрительных с этой точки зрения данных, например тяжелой дисплазии эпителия. Подвергались удалению также все полипы аденоматозного строения.

Эндоскопическая полипэктомия произведена исходно 367 пациентам, и при этом использовались стандартные методики удаления.

Таблица 3

Показания к эндоскопической полипэктомии

Показания к полипэктомии	Количество	%
Размер	173	47,1
Аденокарцинома	3	0,8
Количество	110	29,9
Гистология	24	6,5
Размер и наличие дисплазии	5	1,3
Рост полипа	36 (из 306 наблюдаемых до удаления)	9,8
Кровотечение из полипа	8	2,1
Пролапс в двенадцатиперстной кишке	2	0,5
Увеличение количества	6	1
Всего ...	367	100

Таблица 4

Методы эндоскопической полипэктомии

Методы полипэктомии	Количество манипуляций	%
Электроэксцизия	417	85,9
Аргоноплазменная коагуляция (АПК)	21	4,4
АПК+ электроэксцизия	10	2,1
Электрокоагуляция	13	2,8
Электрокоагуляция+ электроэксцизия	24	4,8
Всего ...	485	100

Как видно, чаще всего использовался «традиционный» метод удаления посредством электроэксцизии с помощью диатермической петли, иногда в сочетании с аргоноплазменной коагуляцией. Методика резекции слизистой в наших наблюдениях не применялась.

Осложнения в форме кровотечения наблюдались у 15 больных (4,3% от 367 пациентов), или в 2,5% (773) от числа удаленных полипов. Кровотечение, как правило, носило характер диapedезного. Во всех случаях, кроме одного, кровотечение было остановлено методами местного эндоскопического воздействия – диатермокоагуляцией, аргоноплазменной коагуляцией и (или) введения раствора адреналина на физиологическом растворе. Одному пациенту понадобилось оперативное вмешательство.

Большая часть пациентов с полипами желудка находилась под эндоскопическим наблюдением в период, предшествующий образованию полипов, в течение отрезка времени, предшествующего полипэктомии, и в последующем после их удаления. Кроме того, мы располагаем данными наблюдения за группой из 48 пациентов, которым полипэктомия по тем или иным причинам не производилась. Его длительность составляла от 2 до 19 лет.

Первый рецидив полипа в зоне удаления после манипуляции отмечен у 68 (24,1%) пациентов из 282 в интервале от нескольких месяцев до 3–5 лет. В 8 случаях (2,8%) в зоне полипэктомии развился рак, и больные были оперированы. Время повторного (или повторных) образований полипов в процессе последующего наблюдения за 60 пациентами составляло период от нескольких месяцев до 15 лет. В их числе у 21 больного повторные рецидивы после вмешательства возникали 3 раза и более. У 8 человек этой группы процесс имел практически непрерывный характер и после очередной полипэктомии через короткий отрезок времени полипы возникли вновь и число удалений доходило до 15. Размер вновь возникающих полипов и их гистологическая структура в целом соответствовали исходным. Методика удаления принципиально оставалась прежней. Трое больных были оперированы, у одного из них позже полип возник в зоне анастомоза.

Образование новых полипов вне зоны полипэктомии в процессе наблюдения отмечено у 41 пациента (15%) из 274. Длительность наблюдения, в течение которого возникли новые полипы, составляла от 1 года до 15 лет, а их размеры и гистологическая структура значимо не отличались от таковых в общей группе.

Результаты динамического наблюдения за существующими и вновь возникшими полипами, включая группу пациентов, которым полипэктомия не проводилась, позволили установить следующее. Увеличение размера полипов отмечено у 39 (11,2 %) из 348 больных. Трансформация гистологической структуры – развитие аденомы в ранее существующем гиперпластическом полипе – имела место в 1 случае. У 2 пациентов в процессе наблюдения констатирована злокачественная трансформация аденомы. Из 48 больных, которым полипэктомия не производилась, у 6 отмечено уменьшение размеров или исчезновение полипов (гиперплазиогенных по строению).

Частота злокачественного перерождения составляла 6 случаев (1,6%) от 384 гистологически верифицированных после полипэктомии новообразований, или 3% от 194 аденоматозных полипов, поскольку рак возник только в полипах этой структуры. Следует отметить, что в 5 случаях злокачественное перерождение выявлено только при исследовании уже удаленных полипов и в 1 – при исследовании биоптата. Размер полипа в одном случае не превышал 1 см, в четырех – 1,1–1,5 см и в одном – 1,6–2 см. Морфологически рак был представлен аденокарциномой в железистом полипе, в 2 случаях – на фоне тяжелой дисплазии.

Как сказано выше, рак в месте удаления полипа в форме рецидива образования возник в 8 случаях (2,1%) из 384 суммарно от числа удаленных полипов или 4,4% из 194 имеющихся в их числе аденом. Макроскопически рак по эндоскопической классификации ранних раков желудка представлен в 5 случаях полиповидной формой (1-й тип), в 2 случаях – бляшковидной формой (2-й тип) и в 1 случае – изъязвленной формой (3-й тип). Размер опухоли в 1 случае составлял 0,5 см, в 5 случаях – 0,5–1 см, в 1 случае – 1,5 см. Морфологически имели место аденокарцинома различной дифференцированности у 7 больных и рак в зоне тяжелой дисплазии в железистом полипе. Сроки возникновения опухоли после полипэктомии: до года – у 3 больных и 1–3 года – у 5 пациентов.

Представленные данные, обобщающие многолетний опыт наблюдения за больными с полипами желудка и результатами их удаления, позволяют выделить некоторые положения, характеризующие ключевые аспекты проблемы. Динамика возникновения и роста полипов желудка характеризуется быстрым ростом на начальном этапе и замедлением в последующем периоде. Случаи трансформации гистологической структуры полипов в наших наблюдениях единичны, и, по-видимому, их строение определено исходно. Полученные результаты подтверждают существующие представления о злокачественном потенциале полипов желудка. Вероятность злокачественного перерождения сравнительно невелика и не превышает 3% для аденом, которые относятся к истинным эпителиальным опухолям. В сравнении с общей массой полипов, образующихся в желудке, малигнизация сравнительно чаще возникает в полипах крупных размеров. Неоднозначной можно считать трактовку необходимости эндоскопического вмешательства как средства выбора в ведении пациентов с данной формой патологии. С одной стороны, существующая вероятность малигнизации полипов или их осложненного течения предполагает необходимость вмешательства как средства

профилактики и лечения этих состояний. С другой стороны, в качестве одной из гипотез возникновения рака в зоне удаления полипа можно рассматривать воздействие вмешательства как провоцирующего фактора его развития или недостаточную радикальность проведенного вмешательства.

С практической точки зрения, полученные результаты предполагают, во первых, необходимость динамического наблюдения с морфологической верификацией новообразований и удаление полипов, в первую очередь имеющих структуру аденом. Разумеется, при этом должны учитываться факторы риска, связанные с данной манипуляцией, вероятность развития рецидива, в том числе и в форме рака желудка. Хотелось бы подчеркнуть, что на всех этапах наблюдения и лечения больных с данной формой патологии совершенно необходимо применение современной эндоскопической аппаратуры и технологий, позволяющих диагностировать наличие новообразования и оценить его структуру, эффективно и радикально осуществить удаление полипа и проследить за ближайшими и отдаленными результатами лечения.

Литература

1. Аруин Л.И., Капулер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М — 1998. — 496 с.
2. Брегель А.И., Кельчевская Е.А. Эндоскопическая полипэктомия в лечении полипов желудка, пищевода и двенадцатиперстной кишки. // 2-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: сборник тезисов. — 1997. — С. 264—266.
3. Васильев Ю.В. Лазерная фотокоагуляция и электроэксцизия ПЖ. // Вопросы онкологии. — 1991. — Т. 37. — № 1. — С. 73—76.

4. Куренков Е.Л. Морфогенез и морфологическая характеристика гиперпластических и аденоматозных полипов желудка: дис. канд. мед. наук. — Челябинск, 1996.

5. Луцевич Э.В., Белов И.Н., Карелина Е.А., Меграбян Р.А. Диспансерное наблюдение за больными полипозом верхнего отдела пищеварительного тракта. Хирургия. — 1986. Т. 9. — С. 55—59.

6. Международная гистологическая классификация опухолей пищевода и желудка № 18. — М., — 1982. — 52 с.

7. Никишина Е.И. Эндоскопическая диагностика и лечение резидуальных ПЖ: дис. ... канд. мед. наук. — М., — 2000.

8. Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные образования желудка. — М., — 1989. — 280 с.

9. Сотников В.Н. Эндоскопия в диагностике и лечении полипов желудка. Альманах эндоскопии. — № 1. — 2002. — С. 118—123.

10. Н.Е. Черняховская, В.Г. Андреев, Д.П. Черепянец, А.В. Повалев. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. — М — 2006 г. — С. 99—104.

11. Bertoni G., Sassatelli R., Nigrisoli E. et al. Dysplastic changes in gastric fundic gland polyps of patients with familial adenomatous polyposis. // Ital. Journal of Gastroenterology. — 1999. — Vol. 62, № 2. — P. 192—197.

12. Diabo M., Itabashi M., Hirota T. et al. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. // Americal Journal of Gastroenterology. — 1987. — Vol. 82, № 10. — P. 1016—1025(32).

13. Elster K. Histological classification of gastric polyps. // Pathol. of Gastrointestinal Tract. — 1976 — P. 77—93.

14. Kato I., Tominaga S., Ito Y., Kobayashi S., Yoshii Y., Matsuura A., Kameya A., Kano T., Ikari A. (1992 Nov) A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. Jpn J Cancer Res. — Vol. 83, № 11. — P. 1137—1142.

Диагностика и эндоскопические методы лечения заболеваний большого дуоденального сосочка

А.Г. Шулешова, Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.В. Старостенко, Н.С. Бордан, О.Н. Минушкин
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Представлен анализ применения эндоскопических методов диагностики и лечения заболеваний большого дуоденального сосочка (БДС) у 347 больных: 187 больных с доброкачественным стенозом, 119 с доброкачественными новообразованиями, 41 больной раком БДС. С диагностической целью им были выполнены: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), биопсия, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРПХГ). Обнаружено, что ЭГДС позволяет выявить прямые визуальные признаки новообразований БДС и подтвердить диагноз гистологически. Отмечена целесообразность и эффективность ЭРПХГ в виде выявления рентгенологических признаков желчной и внутривнутрипанкреатической гипертензии, сопутствующего холедохолитиаза.

У 14 (4%) больных с доброкачественными новообразованиями БДС лечение заключалось в эндоскопическом удалении опухоли. У 18 (5,2%) эндоскопическое удаление опухоли было дополнено эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ), у 83 (23,9%) удаление опухоли сочеталось с ЭПСТ и литоэкстракцией из холедоха, у 49 (14,1%) применена ЭПСТ без дополнительных лечебных манипуляций, у 122 (35,2%) – ЭПСТ только с литоэкстракцией из холедоха, у 18 (7,8%) – проведение ЭПСТ сочеталось с другими эндоскопическими вмешательствами. Лечебный эффект достигнут у 293 (93,6%) больных.

Ключевые слова: эзофагогастродуоденоскопия, биопсия большого дуоденального сосочка, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

The authors present their analysis on using endoscopic techniques for diagnostics and treatment of 347 patients with pathologies in the large duodenal papilla (LDP): 187 patients had benign stenosis, 119 – benign neoplasms, 41 – LDP cancer. To examine these patients esophagogastroduodenoscopy (EPGDS), biopsy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCPG) were made. It has been found out that EPGDS allows to reveal direct visual signs of neoplasms in LDP and to confirm this diagnosis histologically. Effectiveness and reasonability of ERCPG diagnostics for revealing X-ray signs of bile and intrapancreatic hypertension as well as accompanying choledocholithiasis has been underlined too.

14 (4%) patients with benign neoplasms in LDP had endoscopic tumour removal. In 18 (5.2%) patients endoscopic tumour removal was added with endoscopic papilloschincterotomy (EPST); in 83 (23.9%) patients tumour removal was combined with EPST and lithoextraction from the choledoch. In 49 (14.1%) patients EPST was made without any additional curative manipulations; in 122 (35.2%) – EPST only with lithoextraction from the choledoch; 18 (7.8%) patients had EPST combined with other endoscopic interventions. Curative effects have been achieved in 293 (93.6%) patients.

Key words: esophagogastroduodenoscopy, biopsy of large duodenal papilla, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

В настоящее время число воспалительных и опухолевых заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны, вызывающих непроходимость внепеченочных желчных протоков, продолжает увеличиваться. Среди этих заболеваний важное место занимают патологические изменения области большого дуоденального сосочка [2, 4, 9, 14, 15, 17].

Это острые и хронические папиллиты, доброкачественные и злокачественные опухоли [1, 10].

Достаточно часто заболевания БДС сочетаются с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), холедохолитиазом. ЖКБ встречается в среднем у каждого десятого жителя планеты, а холедохолитиаз как ее осложнение имеется у 5–20%. Частота резидуального холедохолитиаза остается высокой и составляет около 10% [5, 6, 11].

Резидуальные и рецидивные камни желчных протоков являются наиболее частой причиной повторных операций на желчных протоках. Другой, не менее частой причиной повторных операций являются наличие лигатур стенки внепеченочных желчных протоков, длительно стоящие наружные дренажи, стенты, посттравматические стриктуры [4, 6].

Дифференциальная диагностика причин дистальной обструкции билиарного тракта трудна из-за сходства их клинических проявлений и однотипности лабораторных изменений.

В 70-е годы прошлого столетия были разработаны и внедрены в клиническую практику эндоскопические чре-

спапиллярные исследования и операции, которые сформировали эндохирургическое направление [3, 7, 12].

ЭПСТ обеспечила возможность лечения больных пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. ЭПСТ стала не только операцией выбора у больных с ПХЭС и осложненными формами ЖКБ, но и важным этапом в лечении больных с холестаазом, вызванным заболеваниями БДС. Однако, по данным разных авторов, частота «трудных» канюляций составляет от 4 до 28 % случаев. Причины «трудных» канюляций и осложнений до конца не выяснены, а предрасполагающие факторы разноречивы [3, 8, 13, 18].

Лечение холедохолитиаза на настоящем этапе развития хирургии многовариантно. У каждого способа устранения холедохолитиаза имеются как достоинства, так и недостатки, поэтому требуются рациональные тактические подходы и технические приемы как оперативного, так и неоперативного удаления конкрементов желчевыводящих путей. В связи с этим возникает и важнейшая задача – выбор показаний к необходимому способу лечения, рекомендации применения хирургической или неоперативной методики [4, 6, 14, 20].

Ошибки и неточности, а главное, несвоевременность диагностики заболеваний БДС до настоящего времени обуславливают большое количество неудовлетворительных результатов лечения патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Исходя из этого, мы проанализировали результаты собственных исследований (диагностических и оперативных), чтобы понять и обсудить сложные и не решенные на сегодняшний день проблемы рассматриваемой патологии.

Материал и методы

В исследование были включены 347 больных с заболеваниями БДС, проходивших обследование и лечение на кафедрах эндоскопии, хирургии и гастроэнтерологии «Учебно-научного медицинского центра» Управления делами Президента РФ за период с 1983 по 2003 г., которым были выполнены эндоскопические вмешательства: 187 (53,9%) больных с доброкачественным стенозом (воспалительного характера) БДС, 119 (34,3%) больных с доброкачественными новообразованиями БДС, 41 (11,8%) больной раком БДС.

Возраст больных от 22 до 90 лет, женщины составили 67,7%, мужчины – 32,3%. Большинство больных – 224 (64,5%) были старше 60 лет. Все больные этого возраста имели сопутствующую патологию, что не могло не отразиться на выборе как диагностического, так и оперативного пособия. 18% больных (63 человека) ранее были оперированы на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны. Характер перенесенных вмешательств представлен в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных с заболеваниями БДС в зависимости от перенесенных операций

Операции	Количество больных	
	абс.	%
Холецистэктомия	45	13,0
Холецистэктомия + холедохолитотомия	12	3,4
Холецистэктомия + трансдуоденальная папиллосфинктеротомия	2	0,6
Холецистэктомия + супрадуоденальная холедоходуоденостомия	4	1,0
Всего...	63	100

Как видно из табл. 1, 45 пациентов перенесли холецистэктомию, что составило 13% от общего количества случаев. Холецистэктомия, дополненная холедохолитотомией, выполнена у 12 пациентов. У 2 произведена холецистэктомия и трансдуоденальная папиллосфинктеротомия, а у 4 – холецистэктомия и супрадуоденальная холедоходуоденостомия.

Всем больным (347) для верификации диагноза был проведен стандартный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Прицельно изучались данные анамнеза (наличие эпизодов желтухи, желчных коликов, панкреатита), клинические проявления заболевания, изменения в клиническом анализе крови, мочи, биохимических показателях плазмы крови.

Кроме общеклинических методов исследования, выполнены УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС с осмотром состояния слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки одновременно с выполнением ретроградного контрастирования билиарных протоков. Основной за-

дачей выполнения гастродуоденоскопии у этих больных была визуальная оценка состояния БДС (его размеров, формы, рельефа слизистой оболочки, наличия опухолевидных образований на поверхности ампулы и в области устья сосочка), морфологическая верификация обнаруженных изменений, а также выявление сопутствующих заболеваний слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Изменения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, выявленные при проведении ЭГДС, были обнаружены у 110 (31,7%) больных (у 10,9% больных с заболеваниями БДС сопутствующие заболевания слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта характеризовались эрозивно-язвенными ее поражениями), что при определенных условиях может в значительной мере отягощать течение основного заболевания и вносить изменения в тактику лечения больных.

ЭРХПГ и прицельную биопсию производили по общепринятой методике. Как способ лечения и предоперационной подготовки больным выполнялся комплекс эндоскопических операций, включающий, в соответствии с показаниями, эндоскопическую папиллосфинктеротомию в различных ее видах, эндоскопическое удаление новообразований, механическую экстракцию камней, механическую билиарную литотрипсию, эндопротезирование общего желчного протока, назобилиарное дренирование.

ЭПСТ выполняли канюляционным и смешанным способами стандартными ножами для папиллосфинктеротомии. В основном старались выполнить ЭПСТ канюляционным (типичным) способом. В тех случаях, когда ЭПСТ была невыполнима из-за невозможности канюляции ампулы БДС, использовали неканюляционный и смешанный способы.

Для удаления полиповидных образований БДС размером 0,5 см и более применялась петлевая эксцизия. При малых размерах новообразования иссекались окаймляющими разрезами игольчатым папиллотомом. При размерах доброкачественных новообразований до 2–3 мм и локализации только в устье БДС без распространения на устье вирсунгова протока ограничивались взятием множественной «горячей» биопсии, при условии выполнения ЭПСТ и свободной селективной канюляции протоковых систем.

Эндоскопическую внутривнутрипротоковую литотрипсию у больных с первично неудаляемыми конкрементами общего желчного протока выполняли механическими литотрипторами фирмы «Olympus».

Для решения поставленных задач работа была построена на анализе результатов эндоскопической диагностики и лечения заболеваний БДС, являющихся причиной внепеченочного холестаза.

Результаты и обсуждение

Диагностика

Жалобы и физикальные данные

Анализируя характер жалоб, мы установили, что большинство больных предъявляли жалобы на боли в верхней половине живота, правом подреберье, изменение окраски цвета кожи, мочи. Слабость отмечали 80 (23%) больных. Диспепсические расстройства, проявляющиеся анорексией, имелись у 54 (15,5%) больных, тошнота, рвота – у 37 (10,6%), нарушения стула – у 27

Выраженность визуальных изменений сосочка у больных раком БДС

Визуальные изменения сосочка	Количество больных	
	абс.	%
Инфильтрация слизистой, внутрислизистые кровоизлияния	2	4,9
Диффузное увеличение сосочка	5	12,2
Бугристость поверхности, внутрислизистые кровоизлияния, диффузное увеличение сосочка	19	46,3
Обширное изъязвление области сосочка	15	36,6
Всего ...	41	100

(7,7%). У 68 (19,6%) больных имел место клинический симптомокомплекс холангита (боли, за которыми следовал озноб, повышение температуры тела, потемнение мочи, пожелтение склер и кожи).

При всех нозологических формах наиболее часто встречалась механическая желтуха, которая фиксировалась у 298 (85,9%) больных, у 202 (58,2%) больных она проявлялась иктеричностью склер, прокрашиванием кожных покровов. При этом отмечалось изменение окраски кала и мочи.

У 16 (4,6%) пациентов при наличии желтухи диагностирован острый холецистит, у 12 (3,5%) пациентов – острый панкреатит. Боль при ЖКБ носила как приступообразный, так и постоянный характер, с локализацией в правом подреберье или эпигастральной области, иррадировала в правое плечо, правую лопатку; при остром панкреатите боль локализовалась в верхних отделах живота, с иррадиацией в поясничную область, принимала опоясывающий характер.

При «желчной» колике боль носила приступообразный характер. Продолжительность и интенсивность зависели от степени желчной гипертензии.

Длительность желтухи варьировала от нескольких дней до 2 мес и более.

Уровень билирубинемии у больных с заболеваниями БДС был разным: при доброкачественных стенозах составлял от 75 до 200 мкмоль/л, а нормальные показатели были у 35 (10,1%) больных.

Такая же закономерность отмечена у остальных больных с доброкачественными новообразованиями и раком БДС. Уровень билирубина >200 мкмоль/л имелся только у 5,8% от всех больных.

Приведенные данные, лабораторные и клинические, являющиеся проявлениями заболеваний БДС, убедительно свидетельствуют, что для этой патологии наиболее характерно нарушение проходимости общего желчного протока на уровне его терминального отдела и ампулярной части с развитием механической желтухи и вторичных осложнений в виде холангита, холецистита, панкреатита.

Данные эндоскопического и морфологического исследований

Анализ результатов гастроуденоскопии у больных с доброкачественными новообразованиями показал, что у большинства из них можно выявить характерные изменения БДС уже при его прицельном осмотре (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика эндоскопических изменений БДС у больных с доброкачественными новообразованиями

Визуальные признаки	Количество больных	
	абс.	%
I. Характерные		
Папилломатоз устья	8	6,7
Одиночные опухолевидные образования	81	68,1
Множественные опухолевидные образования	19	16,0
II. Нехарактерные		
Увеличение размеров сосочка	11	9,2
Всего ...	119	100

Характерные визуальные изменения БДС у больных с доброкачественными новообразованиями были выявлены у 108 больных (90,8%). Наиболее часто выявлялись одиночные опухолевидные образования диаметром от 2 до 4 мм, исходящие из слизистой оболочки переходной складки устья сосочка – у 81 (68,1%) пациента. У 19 (16%) больных выявлены множественные опухолевидные образования диаметром 2–3 мм, располагавшиеся в области устья сосочка (у 17 больных в устье сосочка было 2 образования, у 2 больных – 3). Реже (6,7%) встречались явления папилломатоза устья сосочка, внешне проявлявшегося наличием множественных гипертрофированных ворсин в устье БДС (у 8 больных).

У 11 (9,2%) больных признаков опухоли БДС при его прицельном осмотре не выявлено. У этих больных изменения заключались лишь в диффузном увеличении БДС и его легкой деформации. Указанные изменения были обусловлены наличием внутриампулярно расположенного доброкачественного новообразования, которое было обнаружено у этих больных только после вскрытия ампулы сосочка при выполнении ЭПСТ.

Выраженность визуальных симптомов рака сосочка непосредственно зависит от формы роста опухоли (табл. 3).

При гастроуденоскопии было выявлено, что чаще всего, а именно у 19 (46,3%) больных раком БДС встречался экзофитный рост, который сопровождался его диффузным увеличением, бугристостью, наличием инфильтрации слизистой с внутрислизистыми кровоизлияниями и контактной кровоточивостью. Ткани опухоли при пальпации катетером или биопсийными щипцами были плотные, устье сосочка и продольная складка в ряде случаев визуально не дифференцировались. У больных с язвенной формой рака БДС выявленные изменения также были весьма характерны: у всех 15 (36,6%) больных наблюдались обширные изъязвления слизистой оболочки сосочка на фоне ее ригидности и диффузной инфильтрации.

У 7 (17,1%) больных рак БДС имел инфильтративный рост: у 2 (4,9%) больных визуальные изменения сосочка заключались в диффузной инфильтрации его слизистой с множественными внутрислизистыми кровоизлияниями, у 5 (12,2%) больных они ограничивались только диффузным неравномерным увеличением БДС.

Таблица 4

Характеристика изменений БДС у больных с доброкачественным стенозом

Визуальные изменения сосочка	Количество больных	
	абс.	%
Увеличение размеров	12	6,4
Уменьшение размеров	25	13,3
Деформация сосочка	16	8,6
Отсутствие изменений	134	71,7
Всего ...	187	100

Гастродуоденоскопия была выполнена 187 больным с доброкачественным стенозом БДС (табл. 4).

Как видно из представленной таблицы, примерно у 2/3 обследованных больных (71,7%) визуальных изменений сосочка не установлено.

Уменьшение размеров сосочка отмечалось у 25 больных (13,3%), увеличение - у 12 (6,4%) больных со стенозом БДС, у 16 (8,6%) больных была изменена его форма.

Прицельная биопсия была выполнена 347 больным с заболеваниями БДС, морфологические изменения его ткани при первичной биопсии были выявлены у 326 (93,9%) больных, а у остальных пациентов подтверждение патологии было получено после выполнения 2–3 биопсий из измененного БДС.

У 119 больных с доброкачественными новообразованиями БДС были произведены биопсии с морфологическим изучением полученного материала. Результаты этих исследований представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, у всех 8 (6,7%) больных с папилломатозом устья сосочка было получено гистологическое подтверждение визуального диагноза.

Из 100 больных с одиночными и множественными опухолевидными образованиями результаты гистологического исследования были получены в 93 случаях: у 21 были выявлены аденомы с различной степенью дисплазии, у 72 – полипы БДС, у 7 пациентов взятого материала оказалось недостаточно для гистологического исследования. При повторном гистологическом исследовании у 2 пациентов выявлены аденомы, у 5 – полипы.

Гистологическое исследование было выполнено также 11 больным с внутриампулярным расположением опухоли, биопсийный материал у этих больных брали после выполнения ЭПСТ. У всех больных ми-

Таблица 5

Результаты морфологических исследований биоптата больных с доброкачественными новообразованиями БДС

Патология БДС	Количество больных	
	абс.	%
Папилломатоз	8	6,7
Гиперпластические полипы	88	74
Аденомы	23	19,3
Всего ...	119	100

Таблица 6

Морфологическая характеристика рака БДС (первичное гистологическое исследование)

Эпителиальные опухоли	Количество больных	
	абс.	%
Скирр	7	17,1
Аденокарциномы	13	31,7
Ложноотрицательный результат	21	51,2
Всего ...	41	100

кроскопически обнаружена картина доброкачественного полипа БДС.

Гистологическое исследование БДС было предпринято у 41 больного с предполагаемым раком этой локализации, результаты морфологического исследования представлены в табл. 6.

Положительные первичные результаты исследования биопсийного материала в этой группе больных были получены только у 20 (48,8%) пациентов: у 13 (65%) из них гистологически была обнаружена аденокарцинома различной степени дифференциации, у 7 (35%) – скирр.

Ложноотрицательный результат первичного гистологического исследования был получен у 21 (51,2%) больного раком БДС, что потребовало дополнительного взятия биопсийного материала.

Из 21 больного раком БДС с первичным ложноотрицательным результатом у 2/3 из них морфологический диагноз рака был верифицирован в результате повторных биопсий опухоли, а у остальных больных (в большинстве случаев с наличием обширного изъязвления) гистологическое подтверждение рака БДС получено после выполнения 3 биопсий из измененного БДС. Гистологически у всех пациентов диагностирована аденокарцинома.

Таким образом, гистологическое исследование позволило выявить у 82,9% (34) больных аденокарциному и скирр у 17,1% (7) пациентов.

В группе больных с доброкачественным стенозом БДС гистологическое изучение его стенки было проведено у всех больных. Его морфологические данные представлены в табл. 7.

Как видно из представленной таблицы, наиболее часто фиксировалась атрофически-склеротическая форма (50,3%) хронического папиллита. При описании гистологической картины атрофически-склеротической

Таблица 7

Результаты морфологического изучения материала биопсий у больных со стенозом БДС

Морфологические формы папиллита	Количество больных	
	абс.	%
Атрофически-склеротическая форма	94	50,3
Аденоматозная форма	52	27,8
Аденомиоматозная форма	41	21,9
Всего ...	187	100

формы хронического папиллита имела выраженная атрофия железистых и мышечных структур сосочка с развитием обширных полей склероза его стенки. Вторая по частоте — аденоматозная форма хронического папиллита (27,8%) характеризуется увеличением объема желез. Аденомиоматозная форма хронического папиллита с преобладанием объема желез и мышечных элементов составила 21,9%.

Таким образом, применение гастродуоденоскопии позволяет выявить прямые визуальные признаки заболевания у значительной части больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями БДС, взять материал для биопсии и подтвердить диагноз гистологически. Надежным способом морфологической верификации визуального диагноза у больных раком БДС с первичными ложноотрицательными результатами гистологического исследования является направленная множественная биопсия из опухоли.

У больных с внутриампулярным расположением доброкачественных новообразований или инфильтративной формой рака БДС значение гастродуоденоскопии заключается в выявлении косвенных визуальных признаков заболевания и показаний к биопсии сосочка, ЭРХПГ или диагностической папиллосфинктеротомии.

Диагностика ампулярных образований, как и достоверная гистологическая верификация, крайне затруднительна, что подтверждают наши данные.

Основным в диагностике заболеваний БДС, осложненных желтухой, панкреатитом и/или билиарной гипертензией, считаем контрастирование желчевыводящей системы.

Результаты рентгеноэндоскопического исследования

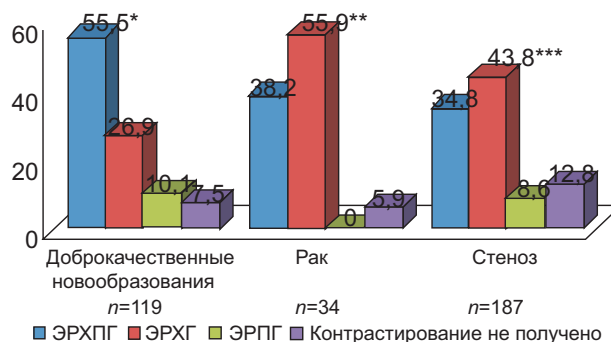
Основной целью рентгеноэндоскопического исследования являлось контрастирование желчевыводящих путей. ЭРХПГ была выполнена 340 больным с заболеваниями БДС. Однако у 63 (18,5%) больных рентгенологических сведений о состоянии желчных протоков не получено.

Для повышения диагностической эффективности ЭРХПГ применяли ЭПСТ с диагностической целью, инструментальную ревизию желчных протоков и селективную холеграфию.

Как видно на рисунке, из 119 больных с доброкачественными образованиями БДС у 66 (55,5%) пациентов было получено одновременное контрастирование общего желчного и панкреатического протоков, у 32 (26,9%) — изолированная холангиограмма, у 12 (10,1%) больных — изолированная панкреатограмма. У 9 (7,5%) больных не удалось осуществить контрастирование протоковых систем.

ЭРХПГ была применена у 34 больных раком БДС, при этом у 13 (38,2%) больных было получено одновременное контрастирование желчного и панкреатического протоков, у 19 (55,9%) — только желчных протоков. У 2 (5,9%) больных первичного контрастирования обеих протоковых систем не получено.

В результате выполнения ЭРХПГ характерные рентгенологические признаки рака БДС были выявлены у 33 больных. У 21 (63,6%) больного раком БДС в результате ЭРХПГ было выявлено диффузное расширение внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков, а также изъеденная или зазубренная ампутация просвета общего



* $p < 0,01$ ** $p > 0,05$ *** $p < 0,05$

Рис. Результаты обследования больных (в %) в зависимости от вида первичного контрастирования протоковых систем при выполнении ЭРХПГ.

желчного протока на уровне его ампулярной части. У 12 (36,4%) больных, кроме диффузного расширения желчных протоков, было установлено сужение терминального отдела общего желчного протока в виде «клюва» и «конуса».

Из 187 больных с доброкачественным стенозом контрастирование желчного и панкреатического протоков осуществлено у 65 (34,8%) пациентов, у 82 (43,8%) получены холангиограммы, у 16 (8,6%) — только панкреатограммы. У 24 (12,8%) больных первичного контрастирования протоковых систем получено не было. В итоге получили информацию о билиарной системе у 81,5% больных, что и составило диагностическую эффективность ЭРХПГ. У 18,5% больных ЭРХПГ оказалась неэффективной. В это число вошли больные, у которых первичное контрастирование протоковых систем не удалось, и те больные, у которых рентгенологические данные были ограничены панкреатограммой. Этим больным выполнена диагностическая ЭПСТ, инструментальная ревизия желчных протоков и селективная холеграфия.

В результате чего данные о состоянии желчных путей были получены еще у 60 (17,6%) больных, и только у 3 (0,9%) больных не удалось произвести диагностическую ЭПСТ в связи с анатомическими изменениями сосочка, обусловленными опухолевым разрастанием и изъязвлением слизистой.

Таким образом, эффективность ЭРХПГ при проведении ЭПСТ увеличивается на 17,6%, тем самым повышается общее число успешных ЭРХПГ до 99,1%.

По данным рентгенограмм признаки желчной гипертензии были выявлены у 325 (96,4%) из 337 больных.

Для получения недостающих сведений использовали ревизию желчных путей с применением корзины Дормиа и сопровождали ее селективным контрастированием тех участков билиарной системы, которые либо не были контрастированы во время предыдущего исследования, либо полученная информация была недостаточно убедительной.

Реализация нашего алгоритма существенно повышает диагностическую эффективность рентгеноэндоскопического исследования ($p < 0,01$) у больных с доброкачественными образованиями БДС. Диагностическая эффективность у больных раком БДС статистически не доказана ($p > 0,05$), возможно, из-за небольшого числа наблюдений. У больных с доброкачественным стенозом применение предложенного алгоритма суще-

ственно увеличивает диагностическую ценность ($p < 0,05$) рентгеноэндоскопического исследования.

В результате исследования выявлен холедохолитиаз у 87 (73,1%) больных с доброкачественными новообразованиями БДС и у 127 (67,9%) больных со стенозом БДС. Размер камней в холедохе составлял от 2 до 23 мм. Время эвакуации контрастного вещества из общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку составило от 10 до 70 мин, из главного панкреатического протока – от 5 до 20 мин.

Таким образом, дуоденоскопия и ЭРХПГ являются высокоэффективными методами диагностики заболеваний БДС. Они позволяют выявить характерные визуальные и рентгенологические признаки заболевания у большинства больных, подтвердить диагноз морфологически, а также выявить сопутствующие заболевания внепеченочных билиарных протоков. Применение этих методов диагностики у больных с заболеваниями БДС позволяет установить полный клинический диагноз и определить оптимальную тактику лечения с учетом характера основного заболевания, наличия сопутствующего холедохолитиаза и степени нарушения пассажа содержимого протоков через ампулу БДС.

Эндоскопическое лечение больных с заболеваниями БДС

В зависимости от характера поражения БДС и видов их эндоскопического лечения больные были распределены на три группы: 1-ю группу составили 119 (34,3%) больных с доброкачественными образованиями БДС, 2-ю группу – 41 (11,8%) больной раком БДС, 3-ю группу – 187 (53,9%) больных с доброкачественным стенозом БДС (табл. 8).

Из представленной таблицы видно, что из 187 больных у 31 (16,6%) применена ЭПСТ без дополнительных лечебных манипуляций, у 127 (67,9%) больных ЭПСТ

была дополнена эндоскопическими манипуляциями, направленными на ликвидацию сопутствующего холедохолитиаза: у 122 (65,2%) больных – механической литоэкстракцией из общего желчного протока, у 5 (2,7%) больных – литоэкстракцией с предварительной внутрипротоковой механической литотрипсией; еще у 2 (1,1%) больных с доброкачественным стенозом БДС, осложненным гнойным холангитом, ЭПСТ сочеталась с назобилиарным дренированием.

Механическая экстракция конкрементов проводилась как одномоментно, так и в несколько этапов.

Больным с конкрементами желчного пузыря была выполнена холецистэктомия лапароскопическим или традиционным доступом.

У 87 (73,1%) больных с доброкачественными новообразованиями БДС наличие опухоли сосочка сочеталось с холедохолитиазом, у 32 (26,9%) больных имелась доброкачественная опухоль БДС. Эндоскопическое лечение проведено всем больным.

У 14 (11,8%) произведено эндоскопическое удаление полипа. ЭПСТ этим больным не была произведена в связи с отсутствием клинических и рентгенологических признаков непроходимости общего желчного и главного панкреатического протоков на уровне ампулы сосочка, а также сопутствующего холедохолитиаза.

У 105 (88,2%) больных в связи с осложненным течением заболевания (наличие механической желтухи и холангита), а также ввиду наличия сопутствующего холедохолитиаза эндоскопическое удаление опухоли было дополнено ЭПСТ; у 83 (69,7%) из них в связи с сопутствующим холедохолитиазом наряду с удалением опухоли производили ЭПСТ и литоэкстракцию из общего желчного протока; у 4 (3,4%) больных с крупными, первично неудаляемыми конкрементами общего желчного протока ЭПСТ была дополнена механической внутрипротоковой

Таблица 8

Результаты и характер эндоскопического пособия у больных с заболеваниями БДС

Виды эндоскопического лечения	Всего больных		Характер поражения БДС					
			доброкачественные поражения		рак		стеноз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Удаление опухоли, без ЭПСТ	14	4	14	4	–	–	–	–
ЭПСТ	49	14,1	–	–	18	5,2	31	8,9
ЭПСТ, удаление опухоли	18	5,2	18	5,2	–	–	–	–
ЭПСТ, удаление опухоли, литоэкстракция из холедоха	83	23,9	83	23,9	–	–	–	–
ЭПСТ, литоэкстракция из холедоха	122	35,2	–	–	–	–	122	35,2
ЭПСТ, удаление опухоли, внутрипротоковая литотрипсия, литоэкстракция из холедоха, назобилиарное дренирование	4	1,2	4	1,2	–	–	–	–
ЭПСТ, внутрипротоковая механическая литотрипсия, назобилиарное дренирование	5	1,4	–	–	–	–	5	1,4
ЭПСТ, назобилиарное дренирование	9	2,6	–	–	7	2	2	0,6
ЭПСТ, эндопротезирование общего желчного протока	9	2,6	–	–	9	2,6	–	–
ЭПСТ не проводилась	34	9,8	–	–	7	2	27	7,8
Итого ...	347	100	119	34,3	41	11,8	187	53,9

литотрипсией с последующей экстракцией фрагментов конкрементов в просвет двенадцатиперстной кишки и назобилиарным дренированием.

Рак БДС в результате обследования был выявлен у 41 (11,8%) пациента. Во всех клинических наблюдениях рак этой локализации носил характер основного заболевания. У 18 (43,9%) больных раком БДС выполнена только ЭПСТ, у 7 (17,1%) – ЭПСТ с назобилиарным дренированием, а у 9 (21,9%) больных – ЭПСТ с эндопротезированием общего желчного протока.

Неудачи эндоскопического лечения стенозов БДС связаны с проведением операции ЭПСТ и извлечением конкрементов из желчных протоков. Осложнения, по нашим данным, составили 9,8% (неэффективная или технически сложная ЭПСТ, невозможность захвата камней, крупные камни, трудность заведения корзинки за камень). Для их предупреждения необходимы: выбор адекватного способа ЭПСТ, «отложенное» или этапное удаление конкрементов.

В целом применение эндоскопических методов лечения оказало положительное влияние на течение заболевания и его осложнений у 293 (93,6%) больных с заболеваниями БДС. Одновременно с этим у 202 (94,4%) больных эндоскопические методы лечения позволили успешно разрешить и сопутствующий холедохолитиаз.

Таким образом, представленный достаточно большой (347 больных) материал показывает, что на сегодняшний день основным методом диагностики патологии БДС является эндоскопический или сочетанный – эндоскопический + рентгенологический – метод, которые обеспечивают точную диагностику у 99,1% больных. В предлагаемой работе показано также, что эндоскопическое хирургическое пособие возможно у абсолютного количества больных, а это является требованием сегодняшнего дня – «хирургическое пособие не должно быть тяжелее по своим последствиям самого заболевания».

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическое исследование позволяет определить визуальные признаки поражения БДС, проявляющиеся в изменении ткани сосочка: папилломатоз устья сосочка, одиночные или множественные опухолевидные образования, диффузное увеличение сосочка с бугристой поверхностью и внутрислизистыми кровоизлияниями, обширное изъязвление сосочка, увеличение или уменьшение размеров сосочка, деформация сосочка.

2. Морфологическая верификация установила, что у половины больных (53,9%) имеются папиллиты различной формы (атрофически-склеротическая, аденоматозная, аденомиоматозная); у 1/3 (34,3%) больных с заболеваниями БДС имеются новообразования доброкачественного характера (папилломатоз, гиперпластические полипы, аденомы с различной степенью дисплазии); у 11,8% – рак БДС (скирр, аденокарциномы различной степени дифференциации).

3. Диагностическая эффективность ЭРХПГ составила 81,5%. Уровень эффективности повышается при использовании диагностической папиллотомии, инструментальной ревизии желчевыводящих путей, селективной холеграфии и достигает 99,1%.

4. В случаях операбельности рака БДС эндоскопическое лечение является эффективным средством предоперационной подготовки больных, при неоперабельности

– окончательным методом декомпрессии. Результативность эндопротезирования при раке БДС определяется степенью распространенности бластоматозного поражения периапулярной зоны. Эндопротезирование при раке БДС оказалось возможным у 77,7% больных.

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., // *Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника*. – М.: Триада – Х. – 1998. – С. 306–307.
2. Базилевич Ф.В., Малярчук В.И., Пауткин Ю.Ф., Климов А.Е., Иванов В.А. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина»*. – 2000. Т. 1. – С. 36–40.
3. Будзинский А.А., Кучин Г.А., Страхова Т.Н., Иванцова М.А., // *Материалы Российского симпозиума внутрисветной эндоскопической хирургии*. Москва, 1998. – С. 30–31.
4. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. *Руководство по хирургии желчных путей*. – М.: Издательский дом Видар-М – 2006. – 568 с.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Злокачественные новообразования в России и СНГ*. Москва. – 2002. – С. 281.
6. Майстренко Н.А., Стукалов В.В. *Холедохолитиаз*. – СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2000. – 288 с.
7. Мумладзе Р.Б., Чеченин Г.М., Розиков Ю.Ш. и др. // *Хирургия*. – 2004. – № 5. – С. 10.
8. Ревякин В.И., Прокушев И.Э., Попова И.Э. // *Эндоскопическая хирургия*. – 2004. – № 6. – С. 32–38.
9. Соколов А.А., Перминова Г.И., Кингсепп Н.А., Рыжкова Л.В., Курдюков С.А. *Альманах эндоскопии*, Москва. – 2002. – Т. 1. – С. 109–117.
10. Скипенко О.Г., Шатверян Г.А., Ратникова Н.П., Хрусталева М.В. // *Хирургия*. – 2004. – № 8. – С. 27–31.
11. Шулешова А.Г., Брехов Е.И., Никифоров П.А., Минушкин О.Н. // *Хирургия*. – 2007. – № 12. – С. 15–17.
12. Шулешова А.Г. // *Кремлевская медицина*. – 2007. – № 2. – С. 38–40.
13. Шулешова А.Г., Минушкин О.Н., Никифоров П.А., Брехов Е.И. // *Кремлевская медицина*. – 2006. – № 1. – С. 53–56.
14. Beger H.G., Treitschke F., Gansange F. et al. // *Arch. Surg.* – 1999. – Vol. 134. – P. 526.
15. Chareton B., Coiffic J., Landen S. et al. // *Wld J Surg.* – 1996. – Vol. 20. – P. 707–712.
16. Costamagna G. // *Endoscopy*. – 2000. – Vol. 32. – P. 209–216.
17. Farrell R.J., Noonan N., Khan I.M., Goggins M., Kelleher D.P., Keeling P.W. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 1996. – Feb, 8: 2. – P. 139–44.
18. Hatzitheoklitos E., Вьчлер М.В., Friess H., Poch B., Ebert M., Mohr W., Imaizumi T., Beger H.G. *Clinical characteristics and morphologic features. Cancer.* – 1994. – Mar, 73: 6. – P. 1580–8.
19. Huijbregtse K., Tytgat G.N. *Endoscopy*. – 1988. – Aug, 20. *Suppl 1.* – P. 223–6.
20. Kazuo J., Mitsuhiro K., Naotaka F. et al. // *Digestive Endoscopy*. – 2004. – Vol. 16. – P. 118–133.
21. Kim SM; Kim SH; Choi SY; Kim YC. *J Korean Med Sci.* – 1992. – Dec, 7: 4. – P. 297–303.
22. Talamini M.A., Moesinger R.C., Pitt H.A., Sohn T.A., Hruban R.H., Lillemo K.D., Yeo C.J., Cameron J.L. *Ann Surg.* – 1997. – May, 225: 5, 590-9; discussion 599-600.

Особенности комбинированной эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки пожилого и старческого возраста

Д.В. Володин, И.В. Зверков, В.В. Балыкина, А.М. Сафронов, О.И. Иванова, О.Н. Минушкин
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В исследование были включены 20 пациентов пожилого и старческого возраста, страдавших язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты показали, что комбинация препаратов, состоящая из санпраза, амоксициллина в дозе 1000 мг/сут и дазолика, оказалась эффективной в 10-дневном эрадикационном лечении у 90% больных пожилого и старческого возраста. Рубцевание язвы наступило у 80% больных за 3 нед и у 100% пациентов за 4 нед. Существенных побочных реакций при терапии не обнаружено.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

20 patients of elderly and old age with ulcerative disease of the duodenum have been included into the study. The obtained results have shown that the combination of preparations consisting of Sanprase, Amoxicillinum in daily dosage 1000 mg/day and Dazolic prescribed for 10-day eradication treatment has turned to be effective in 90% of patients of elderly and old age. Ulcer healing was recorded in 80% of patients in three weeks after the treatment, and in four weeks the healing was seen in all 100% of patients. No significant side-effects were noted during the treatment.

Key words: peptic ulcer of a duodenum.

Согласно международным рекомендациям (Маастрихт I, 1996; Маастрихт II, 2000; Маастрихт III, 2005), при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с *Helicobacter pylori* (НР), показано эрадикационное лечение [1, 3]. Продолжительность эрадикации — от 7 до 14 дней. В последнее время в России резистентность НР к кларитромицину достигла 28–29% [4]. Поэтому стали использоваться антибиотики, замещающие кларитромицин в эрадикационной терапии: из макролидов — вильпрофен (джоламицин) [2], левофлоксацин (элефлокс) из группы нитрофуранов [5], в педиатрии — энтерофурил из группы нитрофуранов [4].

В настоящем исследовании была поставлена задача — оценить эффективность и переносимость трехкомпонентной эрадикационной терапии (санпраз и дазолик фирмы “Sun Ph”, Индия, амоксициллин) больных ЯБДК пожилого и старческого возраста, ассоциированной с НР, с использованием меньших доз антибактериальных препаратов.

Отбор больных производился по следующим критериям: мужчины и женщины в возрасте от 60 до 89 лет, страдавшие ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения. Критериями исключения являлись:

- язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь сочетанной локализации;
- язвы диаметром меньше 5 мм или гигантских размеров (от 30 до 50 мм и более);
- наличие активных осложнений — кровотечения, риск перфорации и/или прободения, субкомпенсированный и декомпенсированный стеноз;
- декомпенсированные заболевания сердца, легких, печени, почек и злокачественные опухоли;
- беременность и лактация;
- проведение эрадикационной терапии в срок менее 4 нед до исследования;
- наркозависимость.

В исследование были включены 20 пациентов пожилого и старческого возраста, страдавших ЯБДК,

ассоциированной с НР, в стадии обострения. По полу больные распределились следующим образом: 16 мужчин и 4 женщины. Возраст пациентов колебался от 60 до 80 лет, составляя в среднем $67,9 \pm 8,0$ года. Длительность заболевания у больных составила в среднем $10,2 \pm 0,9$ года. Типы течения ЯБДК были следующими: редко и умеренно рецидивирующие типы течения — у 4 больных ($20 \pm 9\%$), часто рецидивирующий тип течения — у 11 пациентов ($55 \pm 11\%$) и впервые обнаруженная язва — у 5 пациентов ($25 \pm 10\%$). Наследственность по язвенной болезни установлена у 3 больных ($15 \pm 8\%$). Злоупотребление алкоголем и курением фиксировались у 2 и 7 пациентов (10 ± 7 и $35 \pm 7\%$) соответственно. Осложнения течения ЯБДК в виде кишечного кровотечения и прободения язвы с последующим ушиванием отмечены у 2 и 1 больного (в 10 ± 7 и в $5 \pm 5\%$ случаев) соответственно в анамнезе.

Характер лечения: больные получали трехкомпонентную терапию (санпраз в дозе 40 мг 2 раза — 80 мг/сут; амоксициллин в дозе 500 мг 2 раза — 1000 мг/сут и дазолик в дозе 500 мг 2 раза — 1000 мг/сут) в течение 10 дней.

По окончании курса эрадикационной терапии больные продолжали получать санпраз в дозе 80 мг/сут до полного рубцевания язвы.

Химическая структура препаратов

Санпраз — пантопразол фирмы “Sun Ph” (Индия). Блокатор протонной помпы 3-го поколения. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в дозе 40 мг. 1 упаковка — 30 таблеток в трех стрипах из алюминиевой фольги.

Дазолик — орнидазол фирмы “Sun Ph” (Индия) (2-е поколение метронидазола). Препарат обладает противопаразитарным (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба) и антибактериальным (анаэробные бактерии) действием. Таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 500 мг. 1 упаковка — 10 таблеток в стрипе из алюминиевой фольги.

Эффективность лечения оценивалась следующим образом:

1. По срокам рубцевания язвы – исходно ЭГДС, контроль ЭГДС через 3, 4 нед от начала лечения и через 4–6 нед после окончания эрадикации; у 18 больных – эндоскопическая рН-метрия исходно и после рубцевания язвы.

2. По эрадикации НР – НР-инфекция изучалась исходно и через 4–6 нед после окончания курса эрадикации в 2 биоптатах из слизистой оболочки (СО) антрума желудка (АЖ) и 1 биоптате из тела желудка (ТЖ) с использованием морфологического метода с окраской по Гимзе без дифференцировки и быстрого уреазного теста (БУТ) (1 биоптат). Степень обсемененности НР в СОЖ оценивалась по критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. (1995), при этом выделяли: слабую степень обсемененности – до 20 микробов в поле зрения (п/з) (+), умеренную степень – от 20 до 50 микробов в п/з (++) и выраженную степень – 50 микробов и более в п/з (+++).

Активность уреазы оценивали с помощью БУТ в биоптате из АЖ: окрашивание раствора из желтого цвета в малиновый цвет – до 1 ч считалось выраженной реакцией (+++), от 1 до 3 ч – умеренной реакцией (++) и от 3 до 24 ч – слабой реакцией (+).

3. Клинически – по срокам купирования язвенного симптомокомплекса (дневных и ночных болей в животе, тошноты, рвоты, изжоги, отрыжки и слюнотечения) и кишечных симптомов (вздутие живота, послабление стула и запоры).

4. Безопасность и переносимость лечения оценивались по фиксации и динамике побочных эффектов.

Результаты лечения.

Результаты лечения комбинацией препаратов у больных представлены в табл. 1, 2.

Как видно из представленных таблиц, исходно у больных диаметр язв колебался в пределах от 5 до 15 мм, составляя в среднем $6,9 \pm 0,9$ мм. Одиночные язвы фиксировались у 18 больных (90%), множественные язвы – у 2 пациентов (10%). Через 3 нед полное рубцевание язвенного дефекта отмечено у 16 больных ($80 \pm 10\%$), через 4 нед – у 20 пациентов (100%). Средний срок рубцевания дуоденальной язвы составил $18,3 \pm 4,0$ дня.

Другими критериями эффективности комбинированной терапии у больных явились показатели исследований, результаты которых представлены в табл. 1.

Как следует из таблицы, исходно среди 18 обследованных гиперацидность фиксировалась у 5 человек, нормаацидность – у 9 человек и гипоацидность – у 4 человек. Согласно данным БУТ и морфологической окраски по Гимзе, НР-инфекция установлена у 90% больных в ТЖ и у 100% пациентов в АЖ, при этом степени обсемененности НР в СОЖ представлены выше. Морфологически в ТЖ и особенно в АЖ отмечено преобладание атрофического гастрита.

После курса эрадикации, на фоне продолжающегося лечения блокаторами протонной помпы среди 18 больных зафиксирована нормаацидность у 7 человек, гипоацидность у 9 человек и анацидность у 2 человек.

Эрадикация была достигнута у 90% пациентов (18 человек). При этом НР обнаружены в АЖ у 2 больных (представлены слабой степенью обсемененности, хотя исходно 1 человек имел выраженную степень и 1 человек – умеренную степень обсемененности НР).

Таблица 1

Динамика показателей эндоскопической рН-метрии и степеней обсемененности НР в СОЖ у больных ($M \pm m$)

Методы и показатели	Исходно, %	После терапии, %
РН-метрия:		
гиперацидность	28 ± 11	0*
нормаацидность	50 ± 12	39 ± 12
гипоацидность	22 ± 10	$50 \pm 12^*$
анацидность	0	10 ± 7
БУТ на НР в АЖ:		
отрицательная реакция	0	$90 \pm 7^*$
слабая реакция (+)	45 ± 11	$10 \pm 7^*$
умеренная реакция (++)	40 ± 11	0*
выраженная реакция (+++)	15 ± 8	0
Морфология НР:		
ТЖ, обсемененность НР:		
отрицательная	10 ± 7	100
слабая (+)	55 ± 11	0*
умеренная (++)	30 ± 10	0*
выраженная (+++)	5 ± 5	0
АЖ, обсемененность НР:		
отрицательная	0	$90 \pm 7^*$
слабая (+)	50 ± 11	$10 \pm 7^*$
умеренная (++)	35 ± 11	0*
выраженная (+++)	15 ± 8	0
Морфологический:		
ТЖ:		
норма	0	0
неатрофический гастрит	55 ± 11	55 ± 11
атрофический гастрит	45 ± 11	45 ± 11
АЖ:		
норма	0	0
неатрофический гастрит	35 ± 11	35 ± 11
атрофический гастрит	65 ± 11	65 ± 11

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – достоверные различия по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$).

Следует отметить, что после лечения прослеживается следующая закономерность: у 2 больных с сохранившейся НР в СОЖ отмечено снижение степени обсемененности. Это были больные пожилого возраста, у которых кислотная продукция уменьшилась с гиперацидности до нормаацидности (1 человек) и осталась прежней на уровне нормаацидности (1 человек), боли в животе были купированы на 4-й и 5-й дни, побочных эффектов не было. Характер гастрита не изменился.

Как видно из табл. 2, исходно у больных фиксировались дневные и ночные боли в животе – у 16 и 7 человек

Таблица 2

Динамика клинических симптомов у больных в процессе лечения ($M \pm m$)

Симптомы	Исходно		После терапии		
	n	%	купированы		сроки, дни
			n	%	
Боли:					
дневные	16	80±9	16	100	2,8±0,4
ночные	7	35±11	7	100	2,8±0,4
Тяжесть в животе	1	5±5	1	100	На 2-й день
Изжога	7	35±11	7	100	2,1±0,2
Отрыжка	3	15±8	3	100	3,0±0,2
Тошнота	8	40±11	8	88	5,7±0,4
Запор	2	10±7	1	50	На 5-й день (1 человек)

соответственно, тяжесть в животе – у 1 человека, изжога – у 7 человек, отрыжка и тошнота – у 3 и 8 человек соответственно, запор – у 2 человек. После лечения симптомы исчезли в сроки от 2 до 7 дней, тошнота меньшей выраженности сохранилась у 1 человека.

Кроме основных эффектов по рубцеванию язвенного дефекта, по эрадикации НР и динамике клинических симптомов, оценивалась безопасность и переносимость лечения, при этом у 3 больных (в 15±7% случаев) зафиксированы тошнота (2 человека) и дерматит (1 человек). Тошнота появилась в срок от 2 до 5 дней (1 человек) и сохранилась меньшей интенсивности до конца лечения (1 человек). Дерматит аллергического развился на 10-й день от начала эрадикационного лечения и прошел к 16-му дню. Эти проявления не потребовали отмены препаратов.

Проведенное исследование показало, что комбинация препаратов, состоящая из санпраза, амоксициллина в суточной дозе 1000 мг и дазолика, оказалась эффективной в 10-дневном эрадикационном лечении ЯБДК. У 90% больных пожилого и старческого возраста рубцевание дуоденальной язвы наступило за 3 нед и у 100% пациентов – за 4 нед. Уменьшение интенсивности обсеменности НР СОЖ – у 1 больного с 3 +++ до 1+, у второго

пациента с ++ до + свидетельствует об эффективности эрадикационного лечения, но недостаточной продолжительности его.

Безопасность и переносимость комбинации препаратов в целом хорошие. Тошнота, которая регистрировалась с начала терапии, и дерматит к концу эрадикации были невыраженными и не потребовали изменения доз препаратов и отмены лечения.

Отечественный фармакологический рынок пополнился двумя препаратами (санпраз и дазолик), весьма эффективными в рубцевании язвы (100% больных) и эрадикационном лечении (90%), что следует иметь в виду при резистентности НР к проводимой стандартной эрадикационной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У больных пожилого и старческого возраста при проведении эрадикационного лечения с использованием схемы, включающей санпраз 80 мг/сут, амоксициллин 1000 мг/сут и дазолик 1000 мг/сут, эффективность эрадикации составляет 90%.

2. Санпраз является эффективным блокатором желудочной секреции – рубцевание язвы наступило у 100% больных за 4 нед.

3. Дазолик весьма эффективен в эрадикации НР-инфекции и хорошо переносится.

Литература

1. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение // *Consilium medicinum*. – 2002, 2. – С. 4–10.
2. Иванова Е.В., Володин Д.В., Минушкин О.Н. Роль хеликобактерной терапии в профилактике язвенныхгастроуденальных кровотечений // *Росс.журн.гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007, 5 (приложение 30). – С. 24.
3. Минушкин О.Н., Володин Д.В., Зверков И.В. и др. Возраст и эрадикационное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Тер. архив*, – 2007, 2. – С. 22–26.
4. Многоцентровое исследование по применению нитрофуранов в терапии хеликобактериоза // *Мед.вестн.* – 2007, 43 (427). – С. 16–17.
5. Минушкин О., Зверков И., Володин Д. и др. Комбинированная эрадикационная терапия при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Врач*. – 2008, 9. – С. 55–57.

Изучение клинических проявлений и морфофункциональных изменений у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Т.С. Шиндина, О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Д.В. Володин, А.П. Осокина, О.И. Иванова
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Исследовано 158 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в том числе с ЯБДК, не ассоциированной с НР (54 больных), ЯБДК, ассоциированной с НР (54 больных), ЯБДК после успешной эрадикации (50 больных). Проведен анализ клинических проявлений в трёх группах, изучены показатели кислотной продукции, кишечных гормонов крови, G- и D- клеток желудка и двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты существенных различий в клинических проявлениях не установили (характер болей, их интенсивность, иррадиация), четкие различия установлены в диспепсическом симптомокомплексе между больными с персистенцией НР-инфекции и без таковой. У больных после проведения успешной эрадикации клинические проявления изменяются и становятся мало- и бессимптомными, в связи с этим им необходимо продолжать динамическое наблюдение, в том числе и эндоскопическое.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная и не ассоциированная с *Helicobacter pylori*, морфофункциональные показатели, G- и D- клетки.

158 patients with duodenal ulcerative disease (DUD) have been taken into the study. Among them 54 patients had DUD not associated with *Helicobacter pylori* (HP), 54 patients had DUD associated with HP and 50 patients were after a successful eradication of microbial contamination. Clinical manifestations, level of acid production, intestinal blood hormones, G- and D- cells in the stomach and duodenum have been analyzed in all three groups. The obtained results have not demonstrated any significant difference in clinical manifestations (pain character, their intensity, irradiation). A clear difference was seen in the dyspeptic symptomocomplex of patients having persistent HP infection and having no such an infection. After successful eradication clinical manifestations were changed and became little symptomatic or even symptomless. So, the obtained results of the study advocate the recommendation to continue a dynamic follow-up of patients including endoscopic control as well.

Key words: ulcerative disease of the duodenum associated and non-associated with *Helicobacter pylori*, morphofunctional indexes, G- and D- cells.

В настоящее время язвенная болезнь (ЯБ), несмотря на все достижения в изучении этой патологии, сохраняет свою актуальность. Это связано не только с большой распространенностью, но и с тем, что подавляющее большинство больных составляют лица трудоспособного возраста [1].

ЯБ является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого в последнее время ведущая роль придается инфекции *Helicobacter pylori* (НР). Процесс взаимодействия НР с человеком определяется генетическими особенностями макро- и микроорганизма, в частности уровнем секреции соляной кислоты (НСI), как генетически детерминированным, так и стимуляцией ее при персистенции НР.

Секреция соляной кислоты желудком и развитие эрозивно-язвенных процессов являются результатом взаимодействия G- и D- клеток (так как гастрин стимулирует выработку соляной кислоты и пепсина, а соматостатин – факторы защиты). Их взаимодействие определяет быть или не быть эрозивно-язвенным изменениям слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Их равновесие характеризует стабильное состояние слизистой [2–6].

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей кислотной продукции, биологически активных веществ, кишечных гормонов крови, G- и D- клеток желудка и двенадцатиперстной кишки, а также клинических особенностей больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной и не ассоциированной с НР.

Материалы и методы

Изучены 2 группы больных: 1-я группа – больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР; 2-я – больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР. В 1-й группе: БКП – 17 больных, СКП–13, пепсиноген I–18; гастрин – базальный–17 и стимулированный–21, простагландин E₂–9, соматостатин–12. Во 2-й группе: БКП–13 больных, СКП–15, пепсиноген I–27; гастрин – базальный–21 и стимулированный–17, простагландин E₂–18, соматостатин–9. Количество G- и D- клеток было изучено у 18 больных 1-й группы и 26 больных 2-й группы. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями у пациентов, не страдавших язвенной болезнью – контрольная группа (17 человек).

Результаты и обсуждение

По изучению кислотной продукции, уровню биологически активных веществ и гормонов крови получены следующие данные (см. табл. 1).

Из представленной таблицы видно, что по сравнению с контрольной группой агрессивные свойства в группе больных ЯБДК, ассоциированной с НР и не ассоциированной с НР, – выше. Различия достоверны по уровню пепсиногена I ($p<0,002$ и $p<0,02$), базального ($p<0,002$ и $p<0,02$) и стимулированного гастрин ($p<0,002$ и $p<0,02$). При сравнении внутри 1-й и 2-й группы достоверных различий не выявлено. Защитные свойства у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с контрольной группой достоверно ниже по уровню простагландина E₂

Таблица 1

Результаты изучения кислотной продукции, уровня биологически активных веществ и гормонов крови

Параметры	Контрольная группа (n=20)	2-я группа НР+ (n)	1-я группа НР- (n)
Агрессивные			
Кислотная продукция			
БКП, мэкв/ч	2,81±0,36	6,0±3,95(13)	6,46±4,98(17)
СКП, мэкв/ч	11,84±1,09	20,3±4,1(15)	14,5±4,64(13)
Пепсиноген I, пг/мл	84,7±8,1	125,85±11,0(27)*	120,1±11,98(18)*
Гастрин, пг/мл			
Базальный	56,15±6,18	86,39±7,5(21)*	81,94±10,9(17)*
Стимулированный	95,14±8,53	149,22±17,74(17)*	122,31±9,12(21)*
Защитные			
Простагландин E ₂ , пг/мл	2040,9±46,81	1813,18±8,02(18)*	1678,33±5,35(9)*
Соматостатин, пг/мл	38,95±2,88	45,53±9,12(9)	28,83±4,08(12)*

* - различия достоверны (p<0,05) при сравнении с контрольной группой.

(p<0,001 и p<0,001) и в 1-й группе по уровню соматостатина (p<0,05). При сравнении внутри 1-й и 2-й группы простагландин E₂ достоверно больше снижен в 1-й группе (p<0,001).

Результаты изучения G- и D- клеток желудка и двенадцатиперстной кишки представлены в табл. 2.

Сравнивая полученные данные, установили достоверные различия по количеству G-клеток в двенадцатиперстной кишке в 1-й и 2-й группах: в контрольной группе 34,18±1,46, во 2-й группе 71,0±10,7 (p<0,001), в 1-й группе 67,16±8,7 (p<0,001); в пилорическом отделе желудка: в контрольной группе показатель составил 322,0±18,42, во 2-й группе –380,0±20,8 (p<0,001), в 1-й группе – 396,84±24,15 (p<0,001) – различия достоверны; количество D- клеток в пилорическом отделе желудка в контрольной группе составило 49,94±2,71, в 1-й группе – 38,63±5,7, во 2-й – 37,0±6,1, однако эти различия недостоверны. Достоверных различий внутри 1-й и 2-й групп не выявлено.

Полученные результаты говорят о гиперплазии G- клеток в пилорическом отделе желудка и двенадцатиперстной кишке как у больных с персистенцией НР, так и без нее (по сравнению с контрольной группой). Вероятно, это характерно для язвенной болезни вообще независимо от персистенции НР.

Возможно, в гиперплазии G-клеток определенная роль принадлежит и длительному приему ингибиторов протонной помпы, так как средняя продолжительность заболевания в 1-й и 2-й группах составила 6 и 7 лет соответственно.

Заключение по этой части работы может быть сведено к следующему:

1) агрессивные свойства желудочного сока у больных ЯБДПК повышены независимо от персистенции НР-инфекции;

2) защитные свойства слизистой в обеих группах снижены, однако у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, преимущественно снижен простагландин E₂, а у больных ЯБДК, не ассоциированной с НР, одновременно снижен и уровень простагландина E₂, и соматостатина;

3) в обеих группах наблюдается гиперплазия G- клеток в ДПК и ПОЖ.

С целью изучения клинических особенностей были сформированы 3 группы больных: 1-я – 54 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР (38 мужчин и 16 женщин), средний возраст 48±5,9 года; 2-я – 54 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР (41 мужчина и 13 женщин), средний возраст составил 42,1±3,3 года; 3-я – 50 больных – язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после успешной эрадикации НР (31 мужчина и 19 женщин), средний возраст 54,6±3,3 года (наблюдение за больными осуществлялось на протяжении 10 лет).

У всех пациентов проводился сбор анамнеза, использован комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования для подтверждения диагноза и выявления сопутствующей патологии.

Для сбора анамнеза была составлена анкета, которая включала анализ клинических симптомов (начало обострения: с клиническим симптомокомплексом ЯБ, бессимптомное, малосимптомное; локализация болей;

Таблица 2

Показатели G- и D- клеток и их соотношение у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по сравнению с контрольной группой

	Контрольная группа (n=17)			2-я группа (n=26)			1-я группа (n=18)		
	G	D	G/D	G	D	G/D	G	D	G/D
Двенадцатиперстная кишка	34,18 ±1,46	19,77 ±1,44	1,79 ±0,07	71,0 ±10,7*	29,9 ±8,1	2,6 ±2,1	67,16 ±8,7*	28,32 ±6,1	2,37 ±1,4
ПОЖ	322,0 ±18,42	49,94 ±2,71	6,44 ±6,7	380,0 ±20,8*	37,0 ±6,1	9,77 ±1,97	396,84 ±24,15*	38,63 ±5,7	10,27 ±4,2
ФОЖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* - различия достоверны (p<0,05) при сравнении с контрольной группой.

иррадиация болей; интенсивность болей; характер болей; характер течения; сезонность обострений; диспепсические проявления; кишечные симптомы; нервно-психические проявления), возраст начала заболевания, длительность заболевания, тип течения, осложнения болезни, сопутствующая патология.

При сравнительном анализе клинических проявлений были получены достоверные различия ($p < 0,05$) по следующим показателям:

Начало обострения заболевания в 1-й и 2-й группах в 100% случаев носило симптоматический характер, а в 3-й группе этот показатель составил всего 4%, обострения были преимущественно бессимптомные или малосимптомные.

Иррадиация болей. После проведения эрадикационной терапии иррадиация болей в этой группе встречалась у 3,3% больных, в отличие от 1-й и 2-й групп, где этот показатель составил 35,7 и 52,2% (внутри 1-й и 2-й групп эти различия не носили достоверного характера).

Интенсивность болей (при оценке по 5-балльной шкале) достоверно ниже была в 3-й группе и составила 0,7 балла, в 1-й группе этот показатель составил 2,8 балла и во 2-й – 3,06 балла.

Характер болей. В 1-й и 2-й группах достоверно чаще встречались ночные боли (56,2 и 50,9%), чем во 3-й (6,4%). Ноющие, колющие и поздние боли у больных 2-й группы встречались в 49% случаев, а у больных 1-й группы – в 28,1%, что также носит достоверный характер. У больных 3-й группы боли были тупые и возникали после еды (47,8%).

Диспепсические проявления. Достоверные различия получены по следующим показателям внутри групп: отрыжка в 1-й группе – у 42,3%, во 2-й – у 64%; тошнота в 1-й и 2-й группах составила 40,3 и 50%, а в 3-й – отсутствовала; рвота в 1-й группе – у 11,5%, во 2-й – у 28%, в 3-й – отсутствовала; другие проявления (тяжесть и срыгивание) реже всего встречались 1-й группе – 5,7%, во 2-й группе этот показатель составил 26%, а в 3-й – 46,8%.

Характер течения в 1-й и 2-й группах преимущественно часто рецидивирующий – 56,8 и 51,9%, а в 3-й – редко рецидивирующий – 90%.

Начало заболевания язвенной болезнью до 20 лет чаще встречалось в 1-й группе (19,6%), во 2-й группе этот показатель составляет 5,5%.

Осложнения болезни часто встречались как в 1-й, так и во 2-й группе (16 и 25%), тогда как во 3-й группе за время наблюдения осложнений болезни не выявлено.

Сопутствующая патология органов пищеварения достоверно чаще встречалась в 1-й группе (у 50% больных), во 2-й и 3-й группах этот показатель составляет 22,4 и 19,2%.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в клинических проявлениях у больных 1-й и 2-й групп (характер болей, их интенсивность, иррадиация). Четкие различия установлены в диспепсическом симптомокомплексе между больными с персистенцией НР-инфекции и без таковой. Более выраженный характер диспепсии был у

больных с персистенцией НР-инфекции и формировался он в связи с антрально-пилорическим гастритом. Четкие различия установлены также для начала заболевания. Так, у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР, начало болезни отмечено в более раннем возрасте. Осложнения чаще встречались во 2-й группе, но различия не носили достоверного характера.

Отчетливо изменяется течение болезни у больных после успешной эрадикации. Течение болезни носит малосимптомный и бессимптомный характер, уменьшается количество диспепсических проявлений и их выраженность, болезнь принимает редко рецидивирующий тип течения, отсутствуют осложнения.

Различия в течении ЯБ, не ассоциированной с НР, и после проведения эрадикации указывают на то, что у больных ЯБДК, не ассоциированной с НР, целесообразно проводить перманентную противорецидивную терапию.

Выводы

1. Персистенция НР влияет на основные клинические проявления язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, усиливая симптомы желудочной диспепсии.
2. После проведения эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки клинические проявления заболевания изменяются и носят малосимптомный характер. У части больных ЯБ протекает бессимптомно.
3. В связи с изменением клинической картины в группе больных после проведения успешной эрадикационной терапии необходимо продолжать динамическое наблюдение, в том числе и эндоскопическое.

Литература

1. Варшавский Я.М., Ефремова Л.И., Ефремова В.А. Язвенная болезнь: особенности течения на современном этапе и прогноз на ближайшие годы // Тер. архив, – 2008 г. – С. 26–29.
2. Демина Е.А. Прогнозирование течения впервые выявленной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. // Автореф. к.м.н. – М., 2000.
3. Зверков И.В. Гетерогенность язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (обзор литературы и собственные данные) // Росс. гастроэнтерологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 66–75.
4. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. Язвенная болезнь (учебное пособие для врачей). – М. – 1995.
5. Frideriksen H.J.B., Matren P., Madsen B. Spontaneous healing of duodenal ulcers. // Scand. J. Gastroenter. – 1984. – 19. – P. 417–421.
6. Konturek S.S., Schally A.V. et al. Role of endogenous gastrin in gastroprotection. // Eur. J. Pharmacol. – 1995. – May, 24. – 278 (3). – P. 203–212.

Клеточный и гуморальный иммунитет при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с *Helicobacter pylori*

И.В. Зверков, Д.В. Володин, А.Г. Шулешова, Т.С. Шиндина, О.Н. Минушкин
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье освещены современные представления о клеточном и гуморальном иммунитете при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и особенно не ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Показано, что у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в стадии обострения на изменение иммунологических показателей влияет степень колонизации *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка, при этом отмечается иммунодефицит клеточного и дисбаланс гуморального иммунитета. При отсутствии *Helicobacter pylori* вышеописанные изменения носили недостоверный характер. Установленные изменения у больных, имевших в основном выраженную степень обсемененности желудка *Helicobacter pylori*, могут способствовать прогрессированию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*-инфекция, показатели клеточного и гуморального иммунитета, иммунодефицит клеточного и дисбаланс гуморального иммунитета.

The article discusses modern understanding of cellular and humoral immunity in patients with duodenal ulcers associated and especially non-associated with *Helicobacter pylori*. It has been shown that in patients with duodenal ulcers associated with *Helicobacter pylori* and especially in case of disease exacerbation changes in immune indexes reliably depend on the degree of *Helicobacter pylori* colonization in the stomach mucous; one can also see cellular immune deficit and humoral immunity misbalance. If duodenal ulcers were not associated with *Helicobacter pylori*, the described changes were of unreliable character. Changes discovered in the stomach in the majority of patients with a marked degree of *Helicobacter pylori* contamination may enhance progressing in duodenal ulcerative disease.

Key words: duodenal ulcerative disease, infection *Helicobacter pylori*, parameters of cellular and humoral immunity, cellular immune-deficit, humoral immunity misbalance.

Актуальность работы

Согласно международным рекомендациям (Маастрихт 1, 1996; Маастрихт 2, 2000; Маастрихт 3, 2005), выделяют ЯБ, ассоциированную с НР, и ЯБ, не ассоциированную с НР. В мировой литературе достаточно широко освещено состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с НР, и очень мало данных о ЯБДК, не ассоциированной с НР. Однако даже полученные результаты весьма противоречивы. Так, одни авторы выявили при обострении ЯБДК увеличение числа В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов, в основном класса А, реже – М и G [1] с их нормализацией в стадии ремиссии; другие – тенденцию к повышению числа В-клеток [2] или даже их снижение [3] без изменения других показателей. По мнению большинства авторов, количество Т-лимфоцитов при обострении заболевания снижается и их дефицит сохраняется в стадии ремиссии [4].

В связи с этим целью работы явилось изучение в крови показателей клеточного (абсолютного и относительного числа Т- и В-лимфоцитов, CD4-лимфоцитов, CD8-лимфоцитов) и гуморального иммунитета (уровней IgA, IgM и IgG) у больных ЯБДК в стадии обострения.

Материалы и методы

Обследовано 28 больных ЯБДК в возрасте от 17 до 60 лет (20 мужчин и 8 женщин). При ЭГДС у них установлена язва в острой фазе. У 8 больных имелась впервые выявленная язва, у 6 пациентов – редко и умеренно рецидивирующий тип течения и у 15 больных – часто рецидивирующий тип течения заболевания.

Контрольную группу составили 10 человек (6 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 20 до 32 лет, у которых при тщательном клинко-инструментальном и лабораторном исследовании был выявлен поверхностный гастрит – при ЭГДС, морфологически – хронический неатрофический гастрит, не ассоциированный с НР. Сопутствующей патологии не было установлено.

При гастроскопии у больных брали 3 биоптата: из слизистой оболочки (СО) тела желудка (ТЖ) (1 кусочек) и антрума желудка (АЖ) (2 кусочка). По 1 биоптату из ТЖ и АЖ (2 кусочка) после фиксации, заливки в парафин и депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином, по Гимзе без дифференцировки, а на оставшемся биоптате (1 кусочек) проводили быстрый уреазный тест (БУТ), при этом переход желтого цвета в малиновый за 1 ч считали выраженной реакцией (+++), за время от 1 до 3 ч – умеренной (++) и за время от 3 до 24 ч – слабой (+).

Для выявления степени обсемененности НР использовали методику, предложенную Л.И. Аруином и соавт. (1995): слабая степень – до 20 микробов в поле зрения, умеренная степень – от 20 до 50 НР в поле зрения и выраженная степень – 50 и более микробов в поле зрения.

У больных натошак брали 10 мл венозной крови, определяли число Т-лимфоцитов – CD3⁺ (норма 55–75%) и их абсолютное число в 1 мкл (норма 1000–2000) (у 18 человек), число В-лимфоцитов – CD19⁺ (норма 10–20%) и их абсолютное число в 1 мкл (норма 200–500) (у 18 человек) с помощью прибора «Счетчик частиц (Культор)», абсолютное и относительное число CD4⁺ (640–1364 кл/мкл и 35–55% соответственно) и CD8⁺ (235–761 кл/мкл и 15–30% соответственно) (у 16 чело-

Таблица 1
Результаты изучения степени обсемененности НР СОЖ с помощью БУТ и морфологически (окраска по Гимзе без дифференцировки) ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=10)	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=12)
БУТ на НР в АЖ:			
отрицательная	10	0	12
положительная	0	16	0
слабая (+)	0	3	19±10
умеренная (++)	0	3	19±10
выраженная (+++)	0	10	62±10*, **
Окраска по Гимзе АЖ:			
отрицательная	10	0	12
положительная	0	16	0
слабая (+)	0	3	19±10
умеренная (++)	0	3	19±10
выраженная (+++)	0	10	62±10*, **
Окраска по Гимзе ТЖ:			
отрицательная	10	3	19±10
положительная	0	13	81±10*, **
слабая (+)	0	6	38±12*, **
умеренная (++)	0	2	12±8
выраженная (+++)	0	5	31±12

Примечание. Звездочка – различия по сравнению с контролем и две звездочки – между группами ($p < 0,05$).

век) с помощью моноклональных антител в проточном лазерном флуориметре, концентрации IgA (норма 1,26–3,1 г/л), IgM (норма 0,78–1,77 г/л) и IgG (норма 9,4–23,5 г/л) методом радиальной иммунодиффузии. Показатели клеточного и гуморального иммунитета определяли в лаборатории иммунологии ЦКБ.

Статистическую обработку проводили с использованием *T*-критерия Стьюдента; за достоверные принимали различия на уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В зависимости от степени обсемененности НР в СОЖ больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – 16 человек с ЯБ, ассоциированной с НР, 2-я группа –

12 человек с ЯБ, не ассоциированной с НР. Контрольная группа – 10 больных.

Результаты изучения степени обсемененности представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, больные 1-й группы в отличие от пациентов контрольной группы и 2-й группы имели в АЖ в основном выраженную степень обсемененности НР и реже – умеренную, слабую степени обсемененности НР СОЖ; хотя в ТЖ преобладали выраженная и слабая степени и реже отмечалась умеренная степень обсемененности НР.

Результаты исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета представлены в табл. 2.

Как следует из таблицы, у больных 1-й группы по сравнению контрольной и 2-й группой обнаружено уменьшение в 1,6 и в 1,2 раза абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, а также в 2,5 и в 1,7 раза абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов; снижение в 1,4 раза абсолютного числа CD4⁺. При этом между ними абсолютное и относительное количество CD8⁺ достоверно не различалось. У больных 1-й группы уровень IgG оказался в 1,5 раза выше, чем во 2-й группе (данные носили достоверный характер).

Таким образом, у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, по сравнению с пациентами ЯБДК, не ассоциированной с НР, фиксировалось снижение абсолютного и относительного числа Т- и В-лимфоцитов, абсолютного количества CD4⁺ и повышение уровня IgG.

Известно, что Т-клеточная система иммунитета, контролирующая иммуногенез, представлена 4 видами Т-клеток, среди которых ключевое звено составляют Т-хелперы (CD4⁺) и Т-супрессоры (CD8⁺) [1, 4]. Показано также, что при обострении ЯБДК с выраженным обсеменением НР происходит снижение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и, таким образом, усиление среди оставшихся клеток активности Т-супрессоров [1]. Полученные нами данные подтвердили это положение для пациентов ЯБДК, ассоциированной с НР, и не установили для больных ЯБДК, не ассоциированной с НР, причем преобладание среди Т-лимфоцитов активности Т-супрессоров сопровождалось уменьшением числа В-лимфоцитов. Повышенный уровень IgG у этих больных, возможно, обусловлен аутоиммунным процессом. Наше предположение согласуется с давними результатами В.Ю. Копьева и А.А. Шептулина [1] и J. Rotter, D. Heiner [4], которые обнаружили у части больных с обострением ЯБДК аутоантитела к некротическим массам, бактериям и грибам в области язвенного дефекта.

Заключение

У больных ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения на изменения иммунологических показателей влияет степень колонизации НР СОЖ, при этом отмечается иммунодефицит клеточного и дисбаланс гуморального иммунитета, а при отсутствии НР вышеописанные изменения носили недостоверный характер. Обнаруженный

Таблица 2

Результаты изучения иммунологических показателей у больных ЯБДК в стадии обострения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа
Т-лимфоциты:			
абс. число в 1мкл	1301,20±148,20	1000,90±54,80*	1388,40±167,30**
отн. число, %	56	58	61
В-лимфоциты:			
абс. число в 1мкл	201,50±32,60	110,40±15,30*	289,50±47,20**
отн. число, %	12	7	12
CD 4-лимфоциты:			
абс. число в 1мкл	460,5±38,10	350,10±22,00*	508,30±68,90**
отн. число, %	48	41	50
CD 8-лимфоциты:			
абс. число в 1мкл	282,60±22,40	270,30±33,00	312,80±42,80
отн. число, %	24	25	23
IgA, г/л	2,86 ± 0,60	3,00 ± 0,08	2,67 ± 0,27
IgM, г/л	2,75±0,30	3,00±0,28	2,59±0,24
IgG, г/л	14,90±1,10	19,00±1,81*	15,09±0,90**

Примечание. Звездочка – различия по сравнению с контролем и две звездочки – между группами ($p < 0,05$).

иммунодефицит клеточного и дисбаланс гуморального иммунитета у больных может способствовать прогрессированию течения ЯБДК.

Литература

1. Копьев В.Ю., Шентулин А.А. // Клиническая медицина. — 1998. — № 5. — С. 20–24.
2. Мягкова Л.П., Белокриницкий Д.В. Алекперов Р.Т. // Клиническая медицина. — 1998. — № 5. — С. 75–80.

3. Недвецкая Л.М., Прозоровская К.Н., Ахмедов М.М. // Советская медицина. — 1991. — № 2. — С. 32–36.

4. Rotter J.J., Heiner D.C. // Clin. Lab. Immunol. — 2004. — Vol. 7. — P. 1–6.

Антациды в профилактике обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения

В.В. Балыкина, О.И. Иванова, Т.С. Шиндина, О.Н. Минушкин, Д.В. Володин
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Обследовано 140 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) часто рецидивирующего типа течения, из них 50 пациентов, получавших с целью профилактики обострений ЯБДК антациды (Магалфил), 90 пациентов, у которых профилактическое лечение базировалось на проведении различных схем (6) эрадикации. Проведен анализ клинических проявлений в двух группах, изучены показатели кислотной продукции, степени обсемененности *Helicobacter pylori* (Hр), проведено сравнение частоты побочных эффектов в двух группах. Существенных различий в клинических проявлениях болезни, показателях кислотопродукции, степени обсемененности Hр в 1-й и 2-й группах не обнаружено. Результаты проведенных исследований помогли выявить высокую эффективность антацидов в поддержании ремиссии ЯБДК часто рецидивирующего типа течения, показали преимущества длительной поддерживающей терапии антацидами по сравнению с эрадикацией в выраженности и количестве побочных эффектов.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения, профилактика обострений ЯБДК, антациды.

140 patients with duodenal ulcer disease (DUD) having frequent recurrent episodes have been taken into the study: 50 patients received antacids to prevent DUD exacerbations; 90 patients had prophylactic therapy with six various eradication schemes. Clinical manifestations, indexes of acid production and degree of *Helicobacter pylori* contamination were analyzed in both group. The rate of side-effects was compared in both groups too. The obtained results have not revealed any considerable difference in clinical manifestations, in acid production indexes or in the degree of *Helicobacter pylori* contamination in groups 1 and 2. Results of the present study have revealed high effectiveness of antacid preparations for supporting remission of DUD with frequent recurrent episodes. These results also helped to demonstrate advantages of long-lasting supporting therapy with antacids comparing to eradication therapy, namely in parameters of markedness and side-effect level.

Key words: duodenal ulcer disease with frequent recurrent episodes, prophylactics of disease recurrences, antacids.

Профилактика обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения является одной из важных проблем современной гастроэнтерологии, особенно среди лиц, имеющих в анамнезе серьезные осложнения язвенной болезни.

В последние годы вопросам профилактики уделяется большое внимание, о чем свидетельствуют многочисленные клинические и экспериментальные исследования в этом направлении. Однако, несмотря на значительные успехи, многие аспекты данной проблемы в современной литературе освещены недостаточно. В большинстве случаев в основе профилактического лечения лежит использование различных схем эрадикации, которые проводят в соответствии с основными требованиями Маастрихтских соглашений [5]. Однако предложенные варианты профилактики обострений язвенной болезни показали не только высокую эффективность, но и ряд издержек: высокий процент развития побочных эффектов при назначении антихеликобактерной терапии и использования блокаторов желудочной секреции для предупреждения обострений [6, 7].

В связи с этим в настоящее время идет поиск более экономически выгодных схем с меньшим числом побочных эффектов.

Имеющиеся данные о возможности применения антацидов в профилактике обострений язвенной болезни до последнего времени не рассматривались: с одной стороны, считалось, что антациды по эффективности значительно уступают другим противоязвенным средствам, а с другой — высказывалось мнение, что для лечения обострений язвенной болезни требуются очень высокие дозы антацидов, их частый прием. Работы, опубликованные в последние годы, показали, что при применении антацидов рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки в течение 4 нед удавалось добиться в 70–80% случаев и что дозы антацидов при этом оказались не такими высокими, как предполагалось ранее [4, 9, 10–12]. В настоящее время предпочтение отдается невсасывающимся антацидам, которые лишены многих недостатков всасывающихся препаратов и к тому же дают новые эффекты по отношению к кислотозависимым заболеваниям, которые позволяют им воздействовать

вать на несколько факторов, участвующих в процессе язвообразования [7, 8].

Чаще всего в последнее время используются комплексы — алюминий-магниево-антациды, содержащие несколько соединений, что позволяет варьировать скорость наступления терапевтического эффекта, продолжительность воздействия препарата, а также свести к минимуму его побочные эффекты.

С клинической точки зрения важно, что комбинированные антацидные препараты дополнительно оказывают влияние на двигательную функцию кишечника, в зависимости от соотношения Al/Mg. Препараты, содержащие относительно большие количества алюминия, чаще способствуют развитию запоров (альмагель), в то время как препараты с относительно большим содержанием магния (маалокс, магалфил-800) дают умеренный послабляющий эффект.

Эффективность использования антацидов с целью профилактики обострений язвенной болезни серьезно не оценивалась. Остаются не уточненными возможность их использования в профилактике обострений язвенной болезни, длительность поддерживающей профилактической терапии, дозы антацидных препаратов, необходимые для поддержания ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация профилактики язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения с использованием различных фармакологических подходов.

Основные задачи настоящего исследования:

1. Оценить эффективность профилактического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения антацидными препаратами.
2. Сравнить эффективность различных доз антацидов в профилактике обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения.
3. Оценить эффективность эрадикационного лечения с позиций профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения.
4. Изучить и сравнить частоту побочных эффектов при лечении антацидами и эрадикационной терапии.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач было обследовано 140 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения (98 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 18 до 67 лет.

В соответствии с задачами исследования были сформированы две группы больных в зависимости от того, какое профилактическое лечение они получали.

В 1-ю группу вошли 50 больных, которые в течение года получали для профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки антацидный препарат Магалфил-800 (производство фирмы Philopharm GmbH Quendlinburg). Действующим веществом Магалфила является магалдрат, который состоит из кристаллов гидрохлорида алюминия и магния в форме слоев решеток. Фармакологические свойства Магалфила определяются не только его химическими

компонентами, но и его структурой, которая определяет его поэтапное реагирование с соляной кислотой и позволяет установить уровень pH в желудке между 3 и 5 продолжительностью 2—2,5 ч. Кроме того, Магалфил обладает и другими свойствами: адсорбирует пепсин и стабилизирует его протеолитическую активность; быстро и длительно связывает желчные кислоты и лизолецитин; обладает цитопротективными свойствами (стимулирует секрецию слизи, повышает эндогенный синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, повышает секрецию бикарбонатов); улучшает микроциркуляцию; связывает эпителиальный фактор роста, фиксируя его в области язвы, что ведёт к стимуляции регенерации и клеточной пролиферации. В зависимости от дозы используемого препарата эта группа была разделена на 2 подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 22 пациента, получавших 2 таблетки антацида в сутки, во 2-ю подгруппу — 28 человек, получавших антациды в дозе 4 таблетки в сутки. Лечение антацидами проводилось в течение года.

Во 2-ю группу включили 90 больных ЯБДПК часто рецидивирующего типа течения, которым проводилось эрадикационное лечение, рассматриваемое нами как средство профилактики обострений язвенной болезни. В зависимости от схемы эрадикационного лечения пациенты этой группы были разделены на 6 подгрупп: 1-я подгруппа (10 человек) — омепразол (омез 40 мг/сут) + кларитромицин (клацид 500 мг/сут) + тинидазол (1000 мг/сут); 2-я подгруппа (20 человек) — пилобакт, включающий: омепразол (40 мг/сут) + кларитромицин (500 мг/сут) + тинидазол (1000 мг/сут); 3-я подгруппа (18 человек) — омепразол (ромесек 40 мг/сут) + кларитромицин (фромилит 1000 мг/сут) + фуразолидон (400 мг/сут); 4-я подгруппа (12 человек) — коллоидный субцитрат висмута («Де-нол» 480 мг/сут) + амоксициллин (флемоксин солютаб 2000 мг/сут) + омепразол (ромесек 40 мг/сут) + фуразолидон (400 мг/сут); 5-я подгруппа (15 человек) — рабепразол (париет 40 мг/сут) + кларитромицин (клацид 1000 мг/сут) + амоксициллин (флемоксин солютаб 2000 мг/сут); 6-я подгруппа (15 человек) — висмута нитрат (викрам 700 мг/сут) + кларитромицин (фромилит 1000 мг/сут) + омепразол (омез 40 мг/сут). Эрадикация проводилась в соответствии с положениями Маастрихтских соглашений, дозы препаратов были стандартные, длительность лечения составила 7 дней.

1-я и 2-я группы не имели каких-либо достоверных различий по характеру осложнений и сопутствующей патологии в анамнезе. Сопутствующая патология у пациентов обеих групп находилась в стадии ремиссии и не оказывала влияния на течение болезни и качество терапии.

Помимо общеклинических исследований и оценки динамики клинических симптомов, обследование пациентов включало: ЭГДС (до лечения, через 4 нед, затем каждые 3 мес в течение года и через год.); гистологическое исследование (до и после профилактического лечения); быстрый уреазный тест (до и после профилактического лечения); морфологическое исследование (до и после профилактического лечения); серологическое исследование (исследование крови на наличие антител к Hp); исследование гастрин-сыворотки крови (до и после профилактического лечения); исследование кислотности желудочного содержимого (методом вну-

трижелудочной рН-метрии до и после профилактического лечения).

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование пациентов включало оценку болевого и диспепсического синдромов. Следует отметить, что при первичном обследовании жалобы на боль предъявляли 93 (66%) пациента из 140, при этом боли, как правило, локализовались в эпигастральной области. 38 (27%) больных отмечали иррадиацию болей. Диспепсический синдром выявлен у 128 (91,4%) больных из 140. Наиболее частыми были жалобы на отрыжку воздухом и кислым, изжогу, тяжесть в эпигастрии.

Всем 140 пациентам была выполнена ЭГДС с целью оценки исходного состояния слизистой оболочки желудка и ДПК, а также сроков рубцевания язвенного дефекта.

У большинства пациентов – 76% (38) из 1-й группы и 69% (62) из 2-й группы – язвы были среднего размера, большая язва – 2 см в диаметре – была обнаружена у 4% человек (4) 2-й группы, малые язвы (до 0,5 см) – у 6% (3) больных 1-й группы и у 19% (17) пациентов 2-й группы.

Пациенты 1-й группы получали в период обострения (до начала профилактического лечения) Н₂-блокаторы секреции (ранитидин в дозе 300 мг в сутки и квамател в дозе 80 мг в сутки). Средние сроки рубцевания язвенного дефекта у пациентов 1-й группы составили 22,5±2,5 дня.

Пациенты 2-й группы получали эрадикационную терапию (см. в разделе Материалы и методы). Всем пациентам, включенным в исследование, эрадикационное лечение проводилось впервые. Пациенты этих групп получали стандартные дозировки препаратов независимо от уровня инфицированности Нр. Средний срок рубцевания язвы составил 25,4±2,4 дня.

Определение пилорического хеликобактера у всех больных проводили двумя методами: гистологическим и быстрым уреазным тестом.

Уреазная активность Нр в антральном отделе желудка была зарегистрирована у всех 140 пациентов: у 50 – 1-й группы и у 90 – 2-й. В теле желудка у пациентов 1-й группы уреазный тест был отрицательным, а у больных 2-й группы уреазная активность изучалась только у 20 пациентов. Из 20 биоптатов положительная реакция зарегистрирована у 17 больных (85%).

До начала профилактического лечения в антральном отделе желудка преобладала выраженная и умеренная реакция.

При гистологическом исследовании Нр был обнаружен у всех 140 больных. Из них частота обнаружения пилорического хеликобактера в теле желудка составила 93,6% (126 человек), в антральном отделе – 100%, при этом в теле желудка чаще наблюдали слабую и умеренную степени обсеменения, в то время как в антральном отделе преобладали умеренная и выраженная обсемененность Нр. Достоверных различий по результатам статистического анализа между группами не получено ($p > 0,05$).

Определение кислотности проводили 130 больным, 100 из них – методом эндоскопической рН-метрии (80 больным из 2-й группы и 20 больным из 1-й группы). У 30 пациентов 1-й группы кислотность определяли методом суточного мониторинга рН. Следует отметить, что данные, полученные при суточном исследовании кислотности, позволили установить хорошую

кислотонейтрализующую способность антацидов (в среднем кислотонейтрализующий эффект сохранялся 2 ч).

Установлено, что у 76% больных 1-й группы имеет место гиперацидность, у 20% – нормаацидность и только у 4% – гипоацидность, у пациентов 2-й группы – у 67,5; 26,25 и 6,25% соответственно.

Главным критерием клинической эффективности профилактического лечения служило состояние слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки (обострение, ремиссия), фиксируемое эндоскопически.

Как показало динамическое наблюдение (в течение года) за пациентами 1-й группы, не возникло обострений у 38 больных (76%). У 12 (24%) человек из этой группы фиксировали обострение ЯБ, при этом эндоскопическим субстратом обострения явились эрозии слизистой луковицы ДПК. Обострение язвенной болезни не зависело от дозы получаемого препарата: доза Магалфила 2 таблетки в сутки в профилактическом отношении была так же эффективна, как и доза 4 таблетки в сутки.

Наблюдение за пациентами 2-й группы выявило наличие обострений у 19 человек, что составило 21%, и отсутствие обострений – у 71 (79%) пациента.

Представленные данные демонстрируют хороший профилактический эффект как антихеликобактерной терапии, так и приема антацидов, что в свою очередь позволяет нам рассматривать антациды как весьма эффективное средство профилактики обострений ЯБДПК.

Мы оценивали частоту побочных эффектов в сравниваемых группах. Побочные эффекты наблюдались у 66 (47,14%) из 140 пациентов: в 1-й группе побочные эффекты были выявлены у 11 больных (22%), во 2-й группе побочные эффекты наблюдались значительно чаще, они были выявлены у 55 человек (61,11%). Таким образом, при использовании антацидов побочные эффекты наблюдаются реже, чем при проведении эрадикационного лечения.

Характер побочных эффектов в обеих группах был невыраженный, не повлиял на исход лечения и не потребовал его отмены.

Результаты динамического наблюдения показали, что морфологическим субстратом обострения в большинстве случаев у пациентов 1-й и 2-й групп явились эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки: у пациентов 1-й группы в период обострения были выявлены только эрозии в 24% случаев (12 больных), при этом это не зависело от дозы Магалфила. У пациентов 2-й группы эрозии выявлены в 18% случаев (16 больных), у 1 (1,1%) пациента была обнаружена язва, у 2 (2,2%) – язва + эрозии. Это является важным достоинством профилактического лечения, потому что от характера морфологического субстрата обострения зависят и продолжительность лечения обострения, и осложнения обострений. Эрозии не предполагают пенетраций, перфораций и не оставляют грубых рубцов после заживления.

Клинические проявления обострений были мало выражены (как боль, так и диспепсия), да и купирование их потребовало меньших сроков. Так, купирование болей отмечено на 2–3-и сутки у пациентов 2-й группы и на 4–5-й день у пациентов 1-й группы.

У пациентов 1-й группы динамических изменений в персистенции Нр не зарегистрировано. Показатели степени обсемененности после профилактического лечения антацидами соответствовали таковым до лечения.

У пациентов 2-й группы быстрый уреазный тест выявил наличие Нр у 9 человек (10 %), по результатам изучения уреазного теста степень обсемененности считалась слабой (3–24 ч), в то время как до лечения чаще всего фиксировалась выраженная уреазная активность (менее 20 мин).

Гистологический метод установил наличие Нр у 10 пациентов, при этом в антральном отделе Нр определялся у всех 10 больных, а в теле желудка — у 7 пациентов. Следует отметить, что как в теле желудка, так и в антральном отделе преобладала слабая степень обсеменения, в то время как до лечения в теле желудка наиболее часто обнаруживали слабую и умеренную степень обсеменения, а в антральном отделе — умеренную и выраженную. Наличие Нр-инфекции по результатам динамического наблюдения мы связали с повторным обсеменением.

Одним из критериев эффективности профилактического лечения явилось изменение показателей кислотности. У пациентов 1-й и 2-й групп до проведения профилактического лечения преобладала гиперацидность — 76 и 67,5% случаев соответственно, а на фоне профилактического лечения преобладала гипоацидность — 60 и 59,5% случаев. При этом у пациентов 1-й группы различий по результатам исследования кислотности желудочного содержимого в зависимости от используемой дозы Магалфила (2 и 4 таблетки в сутки) не получено.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что профилактическое лечение антацидами по эффективности не уступает антихеликобактерной терапии: изменился характер течения язвенной болезни (уменьшилась частота обострений), получена хорошая динамика клинических проявлений болезни, морфологическим субстратом обострения стали эрозии слизистой оболочки желудка, подтвержден хороший кислотонейтрализующий эффект антацидов.

При сравнении эффективности двух доз антацидов оказалось, что доза антацида 2 таблетки в сутки так же способна поддерживать ремиссию, как и доза 4 таблетки в сутки. Проведенное исследование показало также преимущества профилактического лечения антацидами перед эрадикацией в выраженности и количестве побочных эффектов. Учитывая все вышеизложенное, следует констатировать, что антацидные препараты можно использовать для профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения в случаях, когда провести эрадикацию не представляется возможным (отказ пациентов от эрадикации, высокая стоимость препаратов, входящих в эрадикационные схемы, непереносимость антибиотиков).

Выводы

1. Эффективность профилактического лечения антацидами (Магалфил-800) в течение года составила 76%. Морфологическим субстратом клинического обострения у 24% больных явились эрозии слизистой двенадцатиперстной кишки.
2. Эффективной дозой Магалфила-800 являются 2 таблетки в сутки, которая в профилактическом отношении не уступает 4 таблеткам в сутки и более предпочтительна в экономическом отношении.
3. Эффективность профилактики обострения ЯБ проведением эрадикационного лечения составила

79%. Морфологическим субстратом клинического обострения также оказались эрозии слизистой двенадцатиперстной кишки.

4. Частота нежелательных эффектов при лечении антацидами (Магалфил) составила 22%, что достоверно ниже, чем при проведении эрадикационного лечения, при котором нежелательные эффекты зарегистрированы в 61,1% случаев.
5. Обострения ЯБ в период проведения профилактического лечения носят малосимптомный (бессимптомный) характер.

Литература

1. Васильев Ю.В. — Антацидные препараты в современной терапии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. — Конс. мед. (приложение), №7, 2003. — С. 3–7.
2. Гребенев А.Л., Шентулин А.А. Современные принципы антацидной терапии. // Клин. Мед. — 1993. — Т. 71, №3. — С. 1215.
3. Ильченко А.А., Селезнёва Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия в оценке эффективности антацидных препаратов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1995. — Т. 5, №3. Приложение № 1. — С. 103.
4. Ивашкин В.Т. Антациды: монотерапия или компонент противоязвенного лечения в клинике внутренних болезней. // Сборник «Новые эффективные лекарственные средства», М.: ГОП-Мед. — 1997 г. — Вып. 1. — С. 31.
5. Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислото-зависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 1. — С. 21–25.
6. Минушкин О.Н. — Место современных антацидных препаратов в лечении кислото-зависимых заболеваний. — Леч. врач. — 2001, 5–6. — С. 8–10.
7. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. — Антациды в современной терапии кислото-зависимых заболеваний. — Консилиум, №7, 2003. — С. 8–10.
8. Минушкин О.Н. Антацидные препараты в практике гастроэнтеролога // РМЖ. — 2004, № 1. — С. 43–47.
9. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Магалфил-800 в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Доклад на 5-й Славяно-балтийской конференции. — 2003.
10. Минушкин О.Н., Зверев И.В., Булгаков С.А., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. Магалфил-800 и сукрафил в лечении обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Материалы 4-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва. — 1997. — С. 84.
11. Thomson A.B., Kirdeikis P., Zuk L. Comparison of 200 mg cimetidine with multiple doses of antacid on extent and duration of rise in gastric pH in volunteers. Dig. Dis. Sci. — 1999. — Oct; 44 (10). — P. 20515.
12. Wilson P., Clark G.W., Anselmino M., Welch N.T., Singh S., Perdakis G., Hinder R.A. Comparison of an intravenous bolus of famotidine and Mylanta II for the control of gastric pH in critically ill patients. Am J Surg. — 1993. Dec; — 166 (6): 6214; discussion 6245.

Месакол в лечении дивертикулярной болезни

О.Н. Минушкин, Г.А. Елизаветина, М.Д. Ардатская, В.В. Балыкина, О.Ф. Шапошникова, Н.В. Рябинина
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Цель работы: оценка эффективности и переносимости Месакола (месалазина) при лечении пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью толстой кишки.

Для верификации дивертикулярной болезни толстой кишки и ее осложнений у 20 больных использованы современные методы исследования (ирригоскопия, колоноскопия, ультразвуковая визуализация, электромиография, оценка количественных и качественных показателей метаболитов кишечной флоры).

Результаты: исследование показало позитивный эффект 30-дневного лечения Месаколом при клинически выраженной дивертикулярной болезни. Месакол в дозе 1,2 г в сутки привел к полному купированию абдоминальной симптоматики у 70% больных. Таким образом, у значительно большего количества больных болезнь переведена в бессимптомное течение, что свидетельствует о лечебной и профилактической роли Месакола при неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, дивертикулит, моторно-эвакуаторная функция толстой кишки, короткоцепочечные жирные кислоты в кале, микробиоценоз кишечника.

Purpose: to assess effectiveness and tolerance to preparation Mesakol (mesalazin) for treating patients with clinically marked diverticula disease of the colon.

To verify diverticula disease of the colon and its complications 20 patients have been examined with modern diagnostic tools (irrigoscopy, colonoscopy, ultrasound visualization, electromyography, evaluation of qualitative and quantitative indexes of intestinal flora metabolites).

Results: Studies performed have shown a positive effect of 30-day course of Mesakol therapy in patients with clinically marked diverticula disease. Mesakol prescribed in the dosage 1.2 gr per day has led to a complete control of abdominal symptoms in 70% of patients. Thus, the discussed disease has been transformed into a symptom free form in the majority of patients. It means that preparation Mesakol has good curative and prophylactic effects in uncomplicated forms of diverticula disease of the colon.

Key words: diverticula disease of the colon, diverticulitis, motor-evacuator function of the colon, short-chain fatty acids in faeces, intestinal microbiocoenosis.

Дивертикулярная болезнь толстой кишки относится к болезням цивилизации, частота ее увеличивается с возрастом. Термин «дивертикулярная болезнь» введен в МКБ-10 вместо ранее используемых терминов «дивертикулез» и «дивертикулит».

Мы [1] изучили результаты рентгенологического исследования, частично (у 30%) сочетанного с колоноскопией, 10 000 больных разных возрастных групп и установили, что у больных до 20 лет дивертикулы в левых отделах толстой кишки встречаются в 0,1% случаев, от 20 до 40 лет — у 5% обследованных, чаще у женщин (73%); от 40–60 лет — у 6% обследованных, в равном проценте у мужчин и женщин и, наконец, у лиц от 60 до 80 лет дивертикулы встретили у 60% больных, одинаково часто у мужчин и женщин; располагались они не только в левой, но и в правой половине толстой кишки и сочетались с заметным ростом долихосигмы. В медицинской литературе содержится очень мало информации о дивертикулезе, что позволило назвать последний на Фальк симпозиуме 148 в Мюнхене (2005 г.) «недооцененной нозологической единицей» (В. Круис).

В 10–25% случаев дивертикулез толстой кишки прогрессирует в дивертикулит, который в 75% случаев может протекать без осложнений (С. Холлербах, 2005). Чаще дивертикулы в толстой кишке уже к моменту их обнаружения имеют признаки дивертикулита. Хроническому дивертикулиту свойственно упорное течение, обострение его довольно быстро купируется при своевременном лечении, однако типична склонность к рецидивам. Осложненное заболевание встречается у 25% пациентов,

у которых могут формироваться перидивертикулиты, абсцессы, свищи, спаечная болезнь, кровотечения, стенозы, кишечная непроходимость, прободение.

Часть больных с осложненным течением оперируется. Дивертикулез может протекать длительное время бессимптомно. При наличии у больных с дивертикулезом болей в животе, вздутия, нарушений стула и отсутствии ощущения полного опорожнения после дефекации говорят о симптоматическом дивертикулезе, или неосложненной, но клинически выраженной дивертикулярной болезни. Причинами осложненного течения дивертикулярной болезни являются копростаз, местные нарушения кровоснабжения, бактериальные, химические и токсические факторы. Возможны гематогенный, лимфогенный и контактный пути проникновения инфекции.

Выделяют острую и хроническую формы дивертикулита. В каждое конкретное обострение хронического дивертикулита вовлекаются от 1 до нескольких дивертикулов. Для хронической формы дивертикулита левых отделов толстой кишки характерны:

- многократная дефекация;
- тенезмы;
- ощущение неполного опорожнения после стула;
- патологические примеси в кале;
- воспалительные изменения крови.

Частота встречаемости указанных симптомов разная.

В более тяжелых случаях больные с осложненным течением дивертикулита госпитализируются в хирургический стационар. Проводится терапия антибиотиками внутривенно, спазмолитиками, инфузиями жидкости с

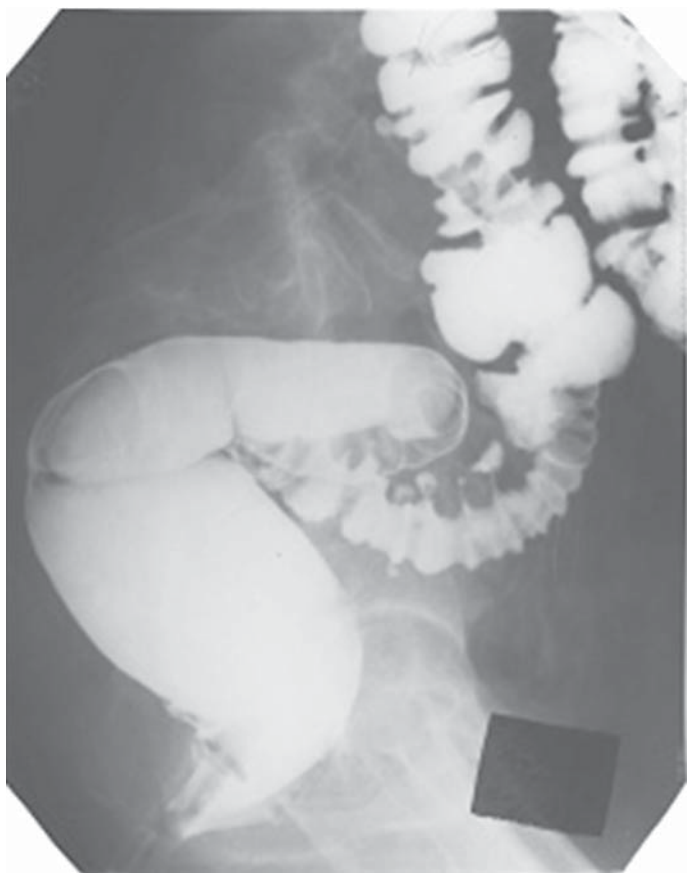
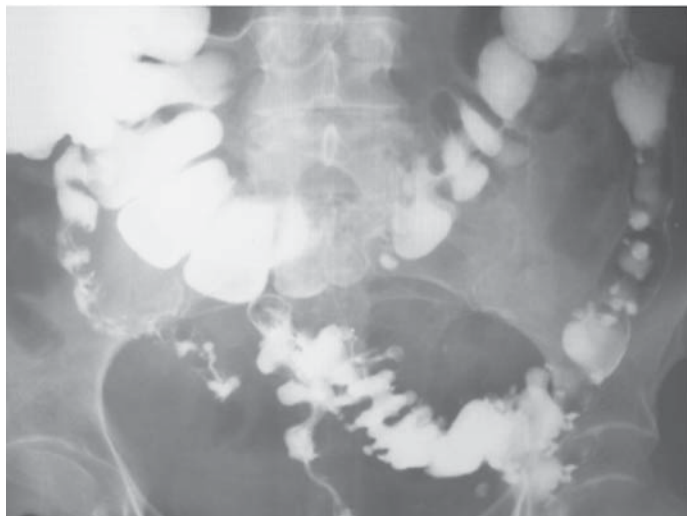


Рис. 1. Ирригоскопия.

целью поддержания объема циркулирующей крови, баланса электролитов.

Ведущим методом диагностики дивертикулярной болезни является рентгенологический, причём предпочтительнее ирригоскопия (рис. 1). Дивертикулы выявляются в виде дополнительных полостей округлой формы, соединённых перешейком с просветом кишки. Достоверным рентгенологическим признаком дивертикулита является длительная – 2 сут и более – задержка взвеси сульфата бария в полости дивертикулов.

При колоноскопии (рис. 2) выявляются деформированные устья дивертикулов. Полости часто не удаётся осмотреть, так как они обычно больше размеров входа в дивертикул. При дивертикулите проведение колоноскопии не показано.

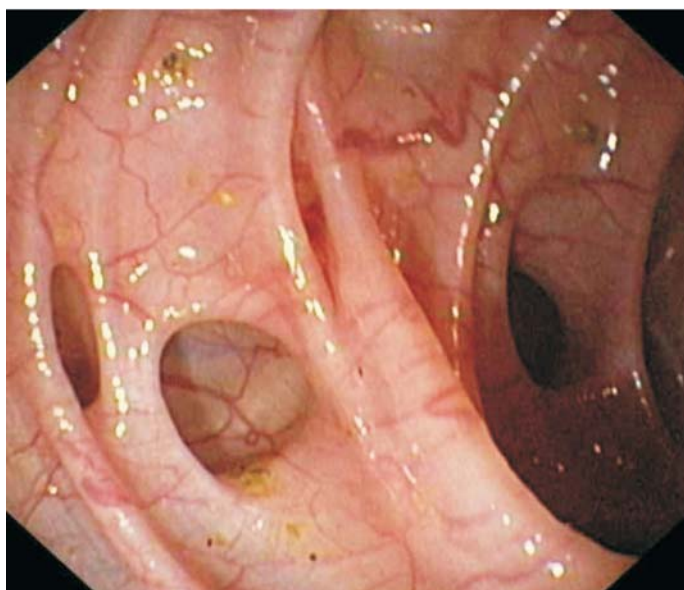
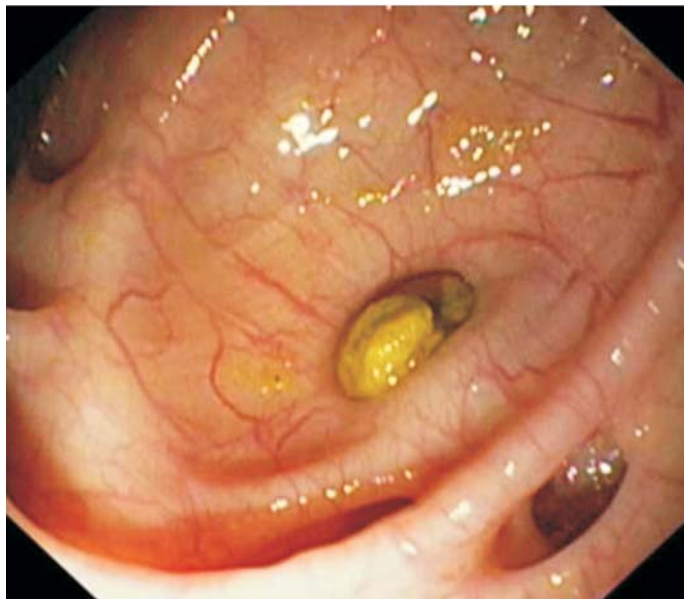


Рис. 2. Колоноскопия.

Для постановки диагноза дивертикулярной болезни толстой кишки и её осложнений возможно использование ультразвуковой визуализации (рис. 3). Ультразвуковыми признаками умеренного дивертикулита являются гипоэхогенное утолщение стенки кишки (более 0,3 см) за счёт её воспаления; в более выраженных случаях – гиперэхогенность околокишечного жира и клетчатки, расположенных в непосредственной близости к толстой кишке, дивертикулы, наличие инфильтрата или абсцесса в брюшной полости. Чувствительность ультразвукового исследования органов брюшной полости при дивертикулите достигает 84–98%, а специфичность – 80–98% [5].

При лечении дивертикулита более 10 лет с эффектом используют сульфасалазин и месалазин. Так в 1999 г. в рандомизированных исследованиях была установлена возможная профилактическая роль месалазина у пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью [2]. В исследовании F.Di. Mario и соавт. [6] сравнивались эффективность прерывистых курсов месалазина (в течение 3 мес по 10 дней каждого месяца) и рифаксимина у 170 пациентов с неосложненной ди-

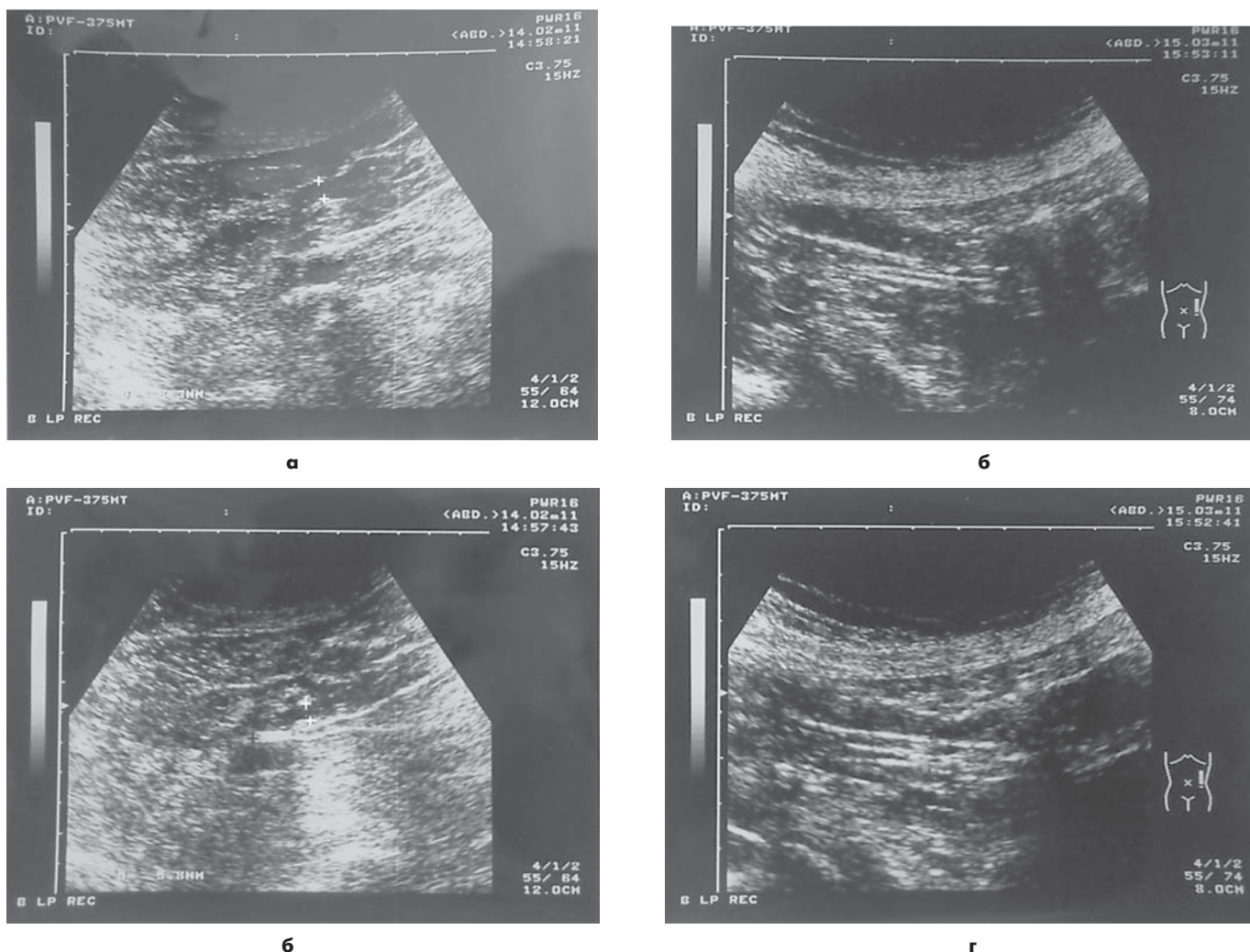


Рис. 3. Результаты ультразвукового исследования. а, б – до лечения; в, г – после лечения.

вертикальной болезнью. Авторами был сделан вывод о том, что терапия месалазином была более эффективна, чем лечение рифаксиминем. В 2007 г. были опубликованы результаты расширенного исследования по оценке эффективности месалазина в лечении неосложнённой дивертикулярной болезни толстой кишки [2]. Терапия проводилась по циклическому режиму: 10 дней терапии ежедневно в течение 12 мес (дозы месалазина 800–1600 мг/сут). В группе пациентов, получавших месалазин 1,6 г/день, наблюдались самая низкая частота основных симптомов через 6 и 12 мес терапии и самое низкое значение общего показателя выраженности симптомов.

В Кохрановский обзор 2010 г. [7] включены данные 6 рандомизированных контролируемых исследований 818 пациентов с неосложнённым дивертикулитом и симптоматической дивертикулярной болезнью. Было показано, что назначение месалазина по постоянной схеме (ежедневный приём в течение 12 мес) в отличие от циклического приёма оказывало более выраженное противоречивое действие.

Авторы данного сообщения имеют опыт по оценке эффективности и переносимости месалазина («Месакола» фирмы Sun Pharma, Индия) в лечении пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью толстой кишки.

В исследование были включены 20 человек, из них женщин – 15, мужчин – 5 в возрасте от 36 до 80 лет (средний возраст составил $66,7 \pm 2,7$ года).

У всех наблюдаемых пациентов имела место клинически выраженная дивертикулярная болезнь. Множественный тотальный дивертикулёз был у 3 пациентов, дивертикулёз с локализацией в сигмовидной кишке – у 14 пациентов, и у 3 пациентов дивертикулы локализовались в левой половине ободочной кишки. Размеры дивертикулов были от 0,7 до 1,5 см. У всех пациентов в анамнезе наблюдался рецидивный острый дивертикулит, 8 из них за 1–2 мес до исследования получали курс антибактериальной терапии (цефалоспорины или альфанормикс) по поводу дивертикулита.

Дивертикулярной болезни толстой кишки сопутствовала следующая патология: ИБС, стенокардия напряжения II функциональный класс (ФК) – у 10 человек, ГБ 1-й стадии – у 11 человек, хронический гастрит – у 5 человек, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – у 4 человек, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия – у 3 человек, сахарный диабет – у 2 человек. Сопутствующая патология находилась в стадии компенсации.

Месакол назначали в дозе 1200 мг/сут (400 мг 3 раза в день) перорально в качестве монотерапии в течение 1 мес. При нарушенной моторной функции кишечника применяли прокинетики (тримедат) или спазмолитики (Дюспаталин). Пациенты с упорными запорами использовали слабительные средства (Дюфалак, Гутталакс, Сеннаде). Для верификации дивертикулярной болезни толстой кишки и её осложнений проводилась ирригоскопия (предпочти-

Таблица

Динамика клинических проявлений у изучаемой группы больных

Симптомы	До лечения		После лечения	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Боли в животе	20	100	6	30
Вздутие	12	60	6	30
Запоры	16	80	0	0
Диарея	3	15	0	0
Ощущение неполного опорожнения кишечника	6	30	1	5
Локальная болезненность при пальпации	20	100	6	30

тельно) или колоноскопия и ультразвуковая визуализация. С целью оценки моторно-эвакуаторной функции кишечника проводилась электромиография до и после лечения. Изучались также метаболиты кишечной флоры (летучие жирные кислоты) в кале до и после лечения. Пациенты ежедневно заполняли дневник наблюдения.

До начала лечения больные жаловались на боли внизу живота или чаще в левой подвздошной области. Боли усиливались после еды или небольшой физической нагрузки и ослаблялись после дефекации или отхождения газов. Метеоризм наблюдался у 12 человек, запоры отмечены у 16 больных, кашицеобразный стул — у 3.

Лечение Месаколом больные переносили хорошо.

Динамика клинических симптомов на фоне лечения Месаколом представлена в таблице, из которой видно, что у преобладающего числа больных (14 человек — 70%) боли в животе были купированы к 14–16-му дню лечения, у 6 человек значительно уменьшились по интенсивности.

Нормализовался стул и практически купировано ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации. При ультразвуковом исследовании кишечника утолщение стенки ободочной кишки от 0,4 до 0,8 см протяжённостью 2,5–8 см было отмечено у 10 человек и у 4 из них имелись признаки дистонии в левых отделах толстой кишки. После месячного курса лечения у 5 больных толщина кишечной стенки уменьшилась и не превышала 0,3 см, у 4 сохранялось незначительное утолщение (0,4 см), что говорило о сохранении воспалительной инфильтрации. Сочетание с клиническими проявлениями (лёгкими болями в животе и метеоризмом) у этих 4 больных послужило основанием для продолжения лечения месаколом до 2,5 мес в прежней дозе. И у одного больного с отрицательной динамикой клинической картины и толщиной кишечной стенки до 0,8 см была пересмотрена тактика ведения: доза месакола была увеличена вдвое (до 2,4 г) и сочеталась с приёмом альфа-нормикса (в течение 7 дней в дозе 800 мг).

Моторику кишечника оценивали с помощью электромиографии, помещая электроды на переднюю брюшную стенку в проекции толстой кишки. При анализе электрической активности на частотах толстой кишки учитывали мощность сокращений (в %) и коэффициент ритмичности сокращений. Электрическая активность на частотах толстой кишки до начала приёма месакола была

значительно ниже условной нормы (мощность сокращений исходно составила $40,65 \pm 3,58\%$ при норме $64,04 \pm 32,01\%$). Коэффициент ритмичности исходно составил $7,51 \pm 2,2$ при норме $22,8 \pm 9,8$. После месячного приёма месакола моторная активность толстой кишки характеризовалась следующими параметрами: мощность сокращений составила $38,97 \pm 2,25\%$, коэффициент ритмичности — $9,71 \pm 1,89$ ($p < 0,1$).

Методом ГЖХ было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале в динамике. К короткоцепочечным жирным кислотам (C_2 – C_6) с изомерами относят уксусную (C_2), пропионовую (C_3), изомаляную (изо C_4), масляную (C_4), изовалериановую (изо C_5), валериановую (C_5), изокапроновую (изо C_6) и капроновую (C_6) кислоты.

Исходно отмечалось достоверное снижение суммарного абсолютного содержания кислот, изменение профиля (т.е. относительного содержания) уксусной, пропионовой и масляной кислот, отклонение значений анаэробного индекса, отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной кишечной среды, от области нормальных значений, а также повышение суммарного относительного содержания изокапроновых кислот.

Выявленные изменения параметров КЖК свидетельствуют о снижении активности или численности облигатной микрофлоры, в том числе молочнокислой (бифидо- и лактобактерий), нарушении качественного состава микроорганизмов с доминированием в одних случаях аэробных, в других анаэробных популяций микроорганизмов, причем их факультативных и остаточных штаммов, изменении протеолитической активности микрофлоры за счет изменения среды обитания.

После лечения месаколом отмечалась тенденция к восстановлению вышеуказанных параметров КЖК, свидетельствующая о положительных изменениях микробиоценоза кишечника.

Таким образом, исследование показало позитивный эффект лечения месаколом (Месалазин) при клинически выраженной дивертикулярной болезни. 30-дневный курс месакола в дозе 1,2 г/сут привел к полному купированию абдоминальной симптоматики у 70 % больных. То есть у значительно большего количества пациентов болезнь переведена в бессимптомное течение, что свидетельствует о лечебной и профилактической роли месакола при неосложнённой, клинически выраженной дивертикулярной болезни толстой кишки. Полученные результаты обнадеживают и заставляют продолжить поиски наиболее рациональных схем профилактики обострений дивертикулярной болезни толстой кишки.

Литература

1. Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А. — Дивертикулярная болезнь. Раздел в монографии «Основы клинической гериатрии». М.: «Принт-ателье». — 2008. — С. 195–201.

2. Методические рекомендации «Дивертикулярная болезнь (дивертикулёз) толстой кишки». Санкт-Петербург. 2010. — С. 24.

И др. авторы.

Роль микрофлоры в развитии колита отключенных отделов толстой кишки

М.Д. Ардатская¹, Г.М. Китчиева², С.И. Ачкасов²

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России

Цель настоящего исследования: оценить состояние микрофлоры отключенных отделов толстой кишки в зависимости от сроков ее выключения и установить роль нарушения микробного ценоза в развитии диверсионного колита для разработки адекватных лечебных мероприятий.

Обследовано 158 пациентов, перенесших операции с отключением дистальных отделов толстой кишки из кишечного пассажа, которые находились на лечении в Государственном научном центре колопроктологии за период с 2005 по 2008 г., из них 59 человек на фоне лечения колита отключенных отделов толстой кишки [санационные мероприятия и комбинированное лечение препаратами 5-АСК и лактулозой (Дюфалак)].

Патология верифицирована эндоскопическим и морфологическим исследованиями.

Всем пациентам была проведена оценка состояния микрофлоры функционирующих (в качестве параметров сравнения) и отключенных отделов толстой кишки по результатам традиционного микробиологического исследования кишечного содержимого и исследования короткоцепочечных жирных кислот методом газожидкостного хроматографического анализа.

На основании результатов проведенного комплексного исследования выявлены выраженные изменения микробиоценоза в отключенных отделах толстой кишки. Установлен их непосредственный вклад в развитие колита отключенной кишки, требующий обязательной коррекции с применением противовоспалительных средств на основе 5-АСК и препаратов, влияющих на микробиоценоз (в первую очередь препаратов лактулозы).

Ключевые слова: колит отключенных отделов толстой кишки (диверсионный колит), микробиоценоз, бактериологическое исследование, короткоцепочечные жирные кислоты, 5-АСК, лактулоза (Дюфалак).

Purpose: To assess the state of microflora in nonfunctioning parts of the colon depending on terms of nonfunctioning, as well as to determine the role of microbiocenotic impairments in developing diversion colitis so as to prescribe adequate curative measures.

158 patients who had undergone surgery with locking distal parts of the colon out of intestinal passage have been treated and examined at the State Research and Clinical Center of Coloproctology from 2005 till 2008. 59 of them who had locked-out parts of the colon were treated for colitis: sanation and combined therapy with preparations 5-ASK and Lactulose (Duphalac).

Their pathology was verified endoscopically and morphologically.

In all patients the state of microflora in functioning (as controls) and locked-out parts of the colon were tested using traditional microbiological examination of intestinal mass and one of the techniques of gas-liquid chromatography.

Results of this complex examination have shown marked changes in microbiocenosis in nonfunctioning parts of the colon. These parts were found to have a direct impact at developing colitis in locked-out parts of the intestine which require a compulsory correction with anti-inflammatory preparations based on 5-ASK and with preparations correcting microbiocenosis (Lactulose, first of all).

Key words: colitis of locked-out parts of the colon, diversion colitis, microbiocenosis, bacteriological examination, short-chain fatty acids, 5-ASK, Lactulose (Duphalac).

В мире наблюдается рост числа пациентов с заболеваниями толстой кишки, требующими хирургического лечения, среди которых основное место занимают рак толстой кишки, дивертикулярная болезнь ободочной кишки и травмы толстой кишки. Однако, несмотря на развитие современных методов диагностики и лечения, тенденции к уменьшению числа больных с осложненным течением заболеваний толстой кишки не наблюдается. Это диктует необходимость применения многоэтапного хирургического лечения, снижающего число осложнений и послеоперационную летальность [3–5].

Восстановление кишечной непрерывности в последующем проводится с целью социально-трудовой реабилитации и улучшения качества жизни «стомированных» больных.

Реконструктивно-восстановительные операции на кишечнике относятся к наиболее сложным и травматичным хирургическим вмешательствам. При этом развитие воспалительного процесса в отключенных отделах толстой кишки может служить препятствием к выполнению реконструктивно-восстановительного лечения, так как риск развития послеоперационных осложнений достигает 23,7% [2, 7, 25].

Первое упоминание о воспалительных изменениях в отключенной толстой кишке принадлежит В.С. Морсон [20]. В последующем в мировой литературе периодически появлялись публикации, описывающие воспалительные изменения в дистальных отделах толстой кишки [13, 15, 16, 19, 22, 26, 27], но впервые термин «диверсионный колит» был предложен D.J. Glotzer и соавт. в 1981 г. [17].

На протяжении многих лет специалистами подчеркивалась роль бактериальной микрофлоры в возникновении воспалительных изменений в отключенных отделах толстой кишки. В качестве основного звена в патогенезе диверсионного колита рассматриваются качественные и количественные изменения состава микрофлоры, приводящие к нарушению защитной функции слизистой оболочки отключенных отделов толстой кишки на фоне «энергетического голодания», обусловленного дефицитом короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), участвующих в поддержании энергообеспечения эпителия, роста и дифференцировки колоноцитов, блокировке адгезии патогенов, активации местного иммунитета и др., способствующих развитию хронического воспаления [9–14, 18, 19, 23, 24, 26].

C. Neut и соавт. (1997) выдвинули теорию повреждения клеток слизистой оболочки оксидом азота, также яв-

ляющимся одним из метаболитов микрофлоры, концентрация которого увеличивается в отключенной кишке на фоне ослабления питания колоноцитов за счет дефицита КЖК [21].

Несмотря на экспериментальные работы, клинические исследования, посвященные изучению данного вопроса, не проводилось.

Таким образом, изучение механизмов развития хронического воспалительного процесса в отключенных отделах и разработка патогенетически обоснованных методов лечения диверсионного колита с целью оптимизации подготовки больных к реконструктивно-восстановительным операциям являются актуальными вопросами современной колопроктологии.

Цель исследования: оценить состояние микрофлоры отключенных отделов толстой кишки в зависимости от сроков ее выключения и установить роль нарушения микробного ценоза в развитии диверсионного колита для разработки адекватных лечебных воздействий.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ наблюдений и лечения 158 пациентов, перенесших операции с отключением дистальных отделов толстой кишки из кишечного пассажа, которые находились на лечении в Государственном научном центре колопроктологии за период с 2005 по 2008 г.

Поводом к проведению первого этапа многоэтапного хирургического лечения у данных пациентов явились различные заболевания ободочной и прямой кишки: рак толстой кишки (РТК) – 81 человек (51,3%), дивертикулярная болезнь ободочной кишки – 68 (43%), травма толстой кишки – 9 (5,7%).

Среди обследованных больных были 85 (53,8%) мужчин и 73 (46,2%) женщины. Возраст пациентов колебался от 16 до 83 лет, средний возраст составил $57,4 \pm 12,7$ года.

В исследование включали пациентов, которым ранее были выполнены различные по объему резекции толстой кишки с формированием стомы, с длиной отключенных отделов толстой кишки не менее 10 см. При этом все вмешательства были выполнены с радикальным удалением опухоли или ликвидацией источника воспалительного процесса (при дивертикулярной болезни, раке и травме толстой кишки).

Критериями исключения явились: признаки рецидива заболевания и интраабдоминального источника воспаления.

109 (69,0%) больных перенесли операцию Гартмана с формированием одноствольных колостом. У 49 (31,0%) пациентов операция завершалась наложением двухствольной илео- или трансверзостомы.

В 101 (63,9%) наблюдении отключенными отделами толстой кишки являлись прямая и сигмовидная кишка, в то время как на изолированный отдел прямой кишки пришлось 23 (14,5%) случая, и 21,6% наблюдений приходилось на оставшиеся левые отделы толстой кишки.

Пациенты были распределены на несколько подгрупп в зависимости от сроков отключения толстой кишки из кишечного пассажа: до 3 мес количество больных составило 19 человек (12,0%), 4–6 мес – 22 (13,9%), 7–9 мес – 24 (15,2%), 10–12 мес – 31 (19,6%), 13–18 мес – 30 (19,0%), 19 мес и более – 32 (20,3%).

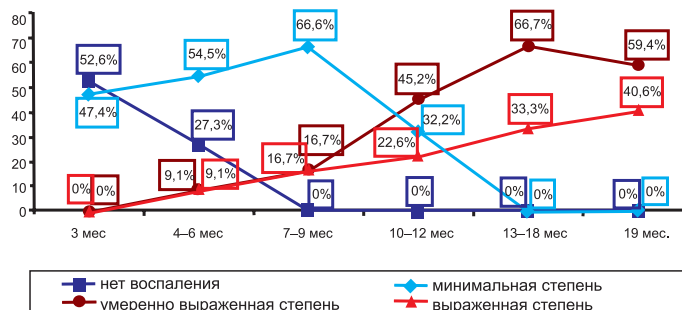


Рис. 1. Зависимость степени выраженности воспалительных изменений в отключенных отделах от сроков их выключения из пассажа.

По результатам эндоскопического и морфологического исследований была прослежена зависимость степени выраженности воспалительных изменений от сроков отключения толстой кишки из пассажа, представленная на рис. 1.

Как видно на рисунке, с увеличением срока выключения нарастает выраженность воспаления в отключенных отделах и, начиная с 7 мес, отмечается достоверное увеличение числа пациентов с умеренно и значительно выраженными воспалительными изменениями.

Пациентам с колитом отключенной кишки перед реконструктивно-восстановительными вмешательствами проводилась предоперационная подготовка.

В зависимости от варианта терапии больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены 34 пациента с умеренно и значительно выраженной степенью колита отключенной кишки: женщин было 18 (52,9%), мужчин – 16 (47,1%). Возраст больных варьировал от 38 до 72 ($52,5 \pm 6,4$) лет. Срок выключения различных отделов толстой кишки из естественного пассажа составил 6–18 ($9,9 \pm 2,6$) мес. Протяженность отключенных отделов толстой кишки колебалась от 10 до 75 ($23,6 \pm 5,2$) см. Одноствольные сигмостомы имели место у 25 (73,5%) человек, двухствольные трансверзостомы – у 9 (26,5%).

У данных больных схема терапии заключалась во введении в отключенные отделы толстой кишки отвара цветов ромашки с температурой не выше 25°C с помощью клизмы дважды в день с интервалом 12 ч.

Во 2-ю группу были включены 25 пациентов с умеренно и значительно выраженной степенью колита отключенной кишки. Женщин было 14 (56,0%), мужчин – 11 (44,0%). Возраст больных варьировал от 47 до 74 ($59,9 \pm 7,8$) лет. Срок выключения различных отделов толстой кишки из естественного пассажа составил 12–18 ($14,2 \pm 3,5$) мес. Протяженность отключенных отделов толстой кишки колебалась от 12 до 70 ($25,2 \pm 7,2$) см. Одноствольные сигмостомы имели место у 20 (80,0%) человек, двухствольные трансверзостомы – у 5 (20,0%).

Схема терапии в данной группе заключалась в санации и гидромассаже отключенных отделов отваром ромашки в количестве от 100 до 400 мл продолжительностью до 15 мин. Спустя 2 ч после эвакуации жидкости из отключенных отделов, в задний проход вводили препарат «Дюфалак» в примерном расчёте 1 мл на 1 см длины отключенных отделов, что в среднем составило 25 мл. Спустя 12 ч процедуру повторяли. Кроме того, на ночь выполняли введение через задний проход 15 г ректальной суспензии месалазина, содержащей 1 г активного вещества.

Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в функционирующих отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента операций

Вид микроорганизмов	Сроки отключения, мес					
	1–3	4–6	7–9	10–12	13–18	≥19
Облигатная (главная, автохтонная, резидентная) микрофлора, %						
Бифидобактерии (108-9)	76,4	73,7	62,6	33,3*	31,6*	25,0*
Бактероиды (108-9)	84,2	75,0	64,7	27,8*	23,5*	25,0*
Лактобактерии (106-7)	89,5	62,6	64,7	31,6*	27,8*	22,2*
Клостридии (108-9)	33,3	41,2	27,8	17,7*	16,7*	31,6*
Факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора, %						
Энтерококки (105-106)	8,3	26,3	22,2	76,4*	62,6*	73,7*
Эшерихии типичные (106)	75,0	31,6	22,2	11,8*	12,5*	15,8*
Остаточная (аллохтонная) микрофлора, %						
Сапрофитные стафилококки (<i>S.saprophyticus</i>) (≤103)	25,0	26,3	16,7	70,6*	75,0*	84,2*
Метаболические эшерихии неактивные (≤103)	16,7	21,1	11,8	25,0	12,5	33,3*
Протей обыкновенный (≤103)	0	21,1	22,2	23,5	25,0	26,3
<i>Proteus mirabilis</i> (≤103)	0	15,8	11,1	11,8	25,0*	26,3*
Энтеробактеры (≤104)	10,5	16,7	23,5	25,0	62,6*	84,2*
Цитробактерии (≤103)	0	8,3	16,7*	23,5*	41,2*	75,0*
Клебсиелла (≤103)	0	11,8	25,0*	27,8*	62,6*	73,7*
Кандиды (≤103)	0	11,7	16,7	16,7	25,0*	31,6*
Иерсинии (0)	0	0	8,3	22,2*	75,0*	89,5*

* $p < 0,005$.

Оценка эффективности терапии проводилась по динамике клинических симптомов и результатам эндоскопических исследований.

Купирование жалоб (ложные позывы на дефекацию, чувство тяжести, выделение слизи) в 1-й группе отмечено на 21–30-й день лечения, во 2-й группе – к 14-му дню лечения.

Согласно эндоскопическим данным к 30-му дню от начала лечения в 1-й группе больных регистрировалась минимальная степень выраженности колита отключенной кишки при сохранении контактной кровоточивости у 14 (41,2%) пациентов. Тогда как во 2-й группе у всех 25 пациентов к 14-м суткам от начала лечения признаки воспаления в отключенных отделах были в основном ликвидированы и эндоскопическая картина соответствовала минимальной степени активности колита отключенной кишки, что свидетельствовало о явном преимуществе второго варианта терапии.

Всем пациентам была проведена оценка состояния микрофлоры функционирующих (в качестве параметров сравнения) и отключенных отделов толстой кишки по результатам традиционного микробиологического исследования кишечного содержимого и исследования КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа [1].

Результаты и обсуждение

Результаты изучения просветного микробиоценоза различных отделов толстой кишки по данным бактериологического исследования.

Всем пациентам были выполнены бактериологические исследования просветной микрофлоры. Методика соответствовала регламенту отраслевого стандарта (В.М. Бондаренко, 2007). При изучении микрофлоры функционирующих и отключенных отделов толстой кишки были оценены 3 группы микроорганизмов, представляющих облигатную (резидентную), факультативную (добавочную) и остаточную (аллохтонную) микрофлору (по классификациям Н. HaeneI, 1970, Л.С. Безруковой, 1975).

Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в функционирующих отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента оперативного вмешательства представлена в табл. 1, из которой видно, что в содержимом функционирующих отделов отмечалось снижение представителей облигатной и факультативной микрофлоры, достигая достоверных отличий к 10-му месяцу.

При этом представители остаточной микрофлоры (клебсиеллы, цитробактерии, кандиды, протей обыкновенный, энтеробактер и др.) в содержимом функционирующих отделов стали определяться в сроки от 4 мес после операции. Достоверное повышение частоты выделения вышеуказанных микроорганизмов выявлено у большинства пациентов спустя 13 мес после операции ($p=0,0001$) (табл. 1).

Остаточные микроорганизмы, в частности неферментирующие бактерии, стафилококки (*S. aureus*), синегнойные палочки (*Ps. aeruginosa*), пастереллы, аэробные бактерии, энтеробактеры и эшерихии с гемолизирующими свойствами, не были выявлены ни в одном из наблюдений в различные сроки выключения толстой кишки из естественного пассажа.

В отключенных отделах толстой кишки наблюдались более выраженные изменения в составе просветной микрофлоры (табл. 2).

Представители облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды) отсутствовали уже с 1-го месяца отключения. Также было отмечено снижение частоты обнаружения факультативной микрофлоры (типичные эшерихии).

При этом микроорганизмы остаточной микрофлоры определялись уже с 1-го месяца (протей, клебсиеллы, энтеробактерии, метаболические эшерихии, энтеробактеры и эшерихии с гемолизирующими свойствами). Серации и иерсинии выявлены с 7–9 мес выключения кишки из естественного пассажа. Достоверное увеличение количества остаточных микроорганизмов наблюдалось в сроки от 10 мес со времени выключения дистальных отделов толстой кишки из пассажа ($p=0,026$).

Таблица 2

Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков ее отключения из кишечного пассажа

Вид микроорганизмов	Срок наблюдения, мес					
	1–3	4–6	7–9	10–12	13–18	19–48
Облигатная (главная, автохтонная, резидентная) микрофлора, в %						
Бифидобактерии (108-9)	0	0	0	0	0	0
Бактероиды (108-9)	0	0	0	0	0	0
Лактобактерии (106-7)	0	0	0	0	0	0
Факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора, в %						
Эшерихии типичные (106)	25,0	16,7	11,5	5,9	8,3	4,0
Энтерококки (≤106)	5,9	8,5	9,1	22,2*	29,6*	38,5*
Остаточная (аллохтонная) микрофлора, в %						
Метаболические эшерихии неактивные (≤103)	8,2	11,5	20,0*	26,3	36,8	58,8
Энтеробактеры (≤103)	5,9	6,7	7,3	14,0	28,0*	25,4*
Сапрофитные стафилококки (S.saprophyticus (≤103)	4,0	4,0	8,5*	15,4*	16,7*	26,3*
Клебсиеллы (≤104)	7,6	11,5	25,5*	58,0*	92,6*	92,3*
Серации (≤103)	0	0	4,0	5,9	7,4	15,4*
Протей обыкновенный (≤103)	0	5,9	8,0	10,5	14,0	15,4
Энтеробактеры с гемолизирующими свойствами (0)	4,0	4,0	5,9	7,4	8,3	11,5*
Стафилококки (S.aureus) (0)	0	0	0	4,0	10,5*	22,2*
Синегнойные палочки (Ps. aeruginosa) (0)	0	0	0	4,4	8,7	16,4
Эшерихии с гемолизирующими свойствами (0)	4,4	5,9	9,1	15,4	19,2*	22,2*
Иерсинии (0)	0	0	4,0	5,4	10,5	15,4*
Пастереллы (0)	0	0	0	4,0	7,4	11,1*

*p<0,005/

Таким образом, при изучении микрофлоры бактериологическим методом были обнаружены выраженные дисбиотические изменения в отключенных отделах толстой кишки, где облигатная микрофлора была вытеснена микроорганизмами остаточной микрофлоры. В сроки от 10 мес после оперативного вмешательства микрофлора отключенных отделов полностью была представлена остаточными микроорганизмами, которые оказывают выраженное специфическое повреждающее действие на слизистую оболочку толстой кишки за счёт выработки как эндо-, так и экзотоксинов [6], что, по нашему мнению, вызывает и поддерживает хроническое воспаление.

Результаты изучения КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки.

Абсолютное суммарное содержание КЖК в функционирующих и отключённых отделах снижалось пропорционально срокам выключения их из естественного пассажа: в функционирующих отделах ободочной кишки – с 0,416±0,010 мг/г (1 мес) до 0,311±0,008 мг/г (≤19 мес);

в отключенных отделах толстой кишки – с 0,400±0,011 мг/г (1 мес) до 0,212±0,009 мг/г (≤19 мес) (p=0,007). Причем достоверное снижение абсолютной концентрации отмечалось в отключенных отделах толстой кишки уже в сроки от 7 мес (рис. 2).

Установленные изменения могут быть связаны как с количественным и качественным изменением состава пристеночных микроорганизмов, так и с изменением среды их обитания, уменьшением количества функционирующих колоноцитов и другими причинами.

Для объективизации полученных данных нами были рассчитаны профили уксусной (C₂), пропионовой (C₃) и масляной (C₄) кислот, вносящих основной вклад в общий пул кислот, т.е. относительное содержание отдельных кислот в общем пуле, не зависящее ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа эпителиоцитов, а также значение анаэробного индекса (АИ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды. АИ= отношение содержания суммы более восстановленных кислот (C₃ и C₄) к содержанию менее восстановленной уксусной кислоты.

Установлено, что относительное содержание уксусной кислоты в отключённых отделах снижалось с линейной зависимостью от сроков выключения толстой кишки из пассажа (рис. 3): в функционирующих отделах ободочной кишки – с 0,750±0,009 (1 мес) до 0,730±0,005 ед. (≤19 мес), в отключенных отделах – с 0,756±0,011 (1 мес) до 0,590±0,006 ед. (≤19 мес) (r=-0,47; p=0,002). Причем достоверное снижение относительного содержания уксусной кислоты отмечается в отключенных отделах толстой кишки уже в сроки от 2–3 мес.

Снижение профиля уксусной кислоты указывает, с одной стороны, на снижение метаболической активности пристеночной облигатной, в том числе молочнокислой, флоры (бифидо- и лактобактерий) [6], что соотносится с результатами бактериологических исследований. С другой стороны, уксусная кислота является необходимым субстратом для энергообеспечения колоноцитов и ее снижение приводит к энергодефициту последних [1, 6, 10, 11, 23, 24].

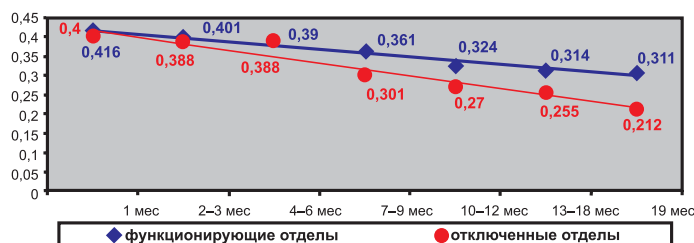


Рис. 2. Динамика абсолютных концентраций КЖК в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

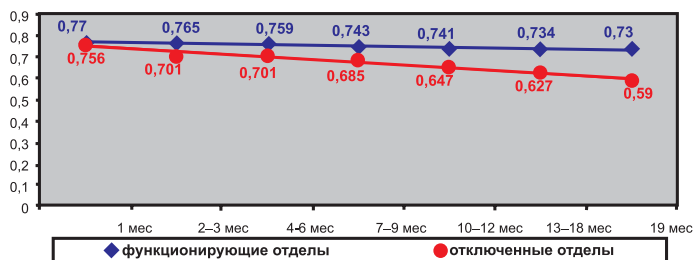


Рис. 3. Динамика относительного содержания уксусной кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

Динамика относительного содержания пропионовой и масляной кислот в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков выключения представлены на рис. 4 и 5, из которых видно, что происходит нарастание данных параметров с увеличением сроков выключения толстой кишки из естественного пассажа.

Так, относительное содержание пропионовой кислоты в функционирующих отделах ободочной кишки увеличивается с $0,137 \pm 0,005$ (1 мес) до $0,169 \pm 0,005$ ед. (≤ 19 мес), масляной кислоты – с $0,093 \pm 0,004$ (1 мес) до $0,101 \pm 0,005$ ед. (≤ 19 мес).

В отключенных отделах относительное содержание пропионовой кислоты увеличивается с $0,145 \pm 0,005$ (1 мес) до $0,245 \pm 0,005$ ед. (≤ 19 мес), масляной кислоты – с $0,099 \pm 0,008$ (1 мес) до $0,165 \pm 0,005$ ед. (≤ 19 мес) ($p=0,04$). Причем достоверные изменения данных параметров в отключенных отделах толстой кишки отмечаются начиная со 2–3-го месяца после операции (см. рис. 4, 5). Изменения содержания данных кислот в отключенных отделах толстой кишки более значимы.

Повышение уровней пропионовой и масляной кислот, с одной стороны, свидетельствует об активизации строгих анаэробов – продуцентов вышеуказанных кислот, в частности родов бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий, причем их факультативных и остаточных штаммов [1, 6]. К такому же выводу приводит и анализ значений анаэробного индекса, отклоняющихся в сторону резко отрицательных величин: АИ отключенных отделов – с $-0,393 \pm 0,009$ (1 мес) до $-0,695 \pm 0,012$ ед. (≤ 19 мес), АИ функционирующих отделов – с $-0,298 \pm 0,010$ (1 мес) до $-0,370 \pm 0,013$ ед. (≤ 19 мес), указывающих на изменение среды обитания микрофлоры, способствующих активизации анаэробных микроорганизмов. При этих значениях происходит блокирование терминальных ферридоксинсодержащих дыхательных ферментов облигатных анаэробов, и на этом фоне начинают активно продуцироваться остаточные (условно-патогенные) микроорганизмы [1, 6].

С другой стороны, пропионовая и масляная кислоты участвуют в обеспечении нормальной пролиферации и дифференцировки колоноцитов, микроциркуляции в кишечной стенке и, таким образом, наблюдаемые изменения этих кислот могут быть объяснены с позиции нарушения их утилизации эпителиоцитами, что и приводит к негативным последствиям.

Причем наиболее значимые изменения отмечаются со стороны удельного содержания масляной кислоты, являющейся основным протектором эпителиальных клеток кишечника.

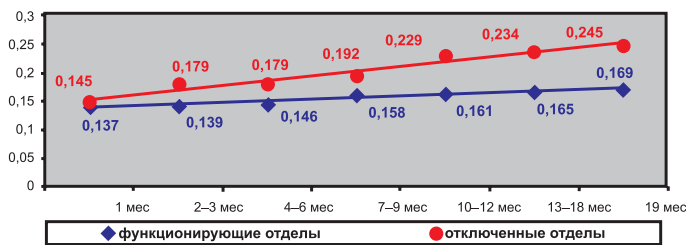


Рис. 4. Динамика относительного содержания пропионовой кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

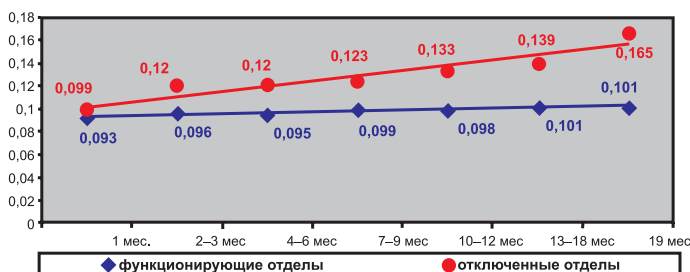


Рис. 5. Динамика относительного содержания масляной кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

Ее изменение свидетельствует о развитии так называемого блока окисления бутирата, который инициируется и/или усугубляется интестинальной потерей жидкости и нарушением обмена ионов Na^+ и H^+ , повышенным образованием условно-патогенными микроорганизмами сернистого водорода, являющегося ингибитором метаболизма масляной кислоты [1, 14].

Таким образом, изменение утилизации в первую очередь масляной кислоты клетками эпителия может приводить к развитию изменений слизистой оболочки отключенных отделов толстой кишки, проявляющихся эндоскопическими и морфологическими признаками колита отключенной кишки.

Были изучены суммарное относительное содержание изокислот (ΣICn) и отношение изовалериановой кислоты к валериановой (iC5/C5) (рис. 6, 7).

При этом установлено, что суммарное относительное содержание изокислот незначительно снижается в функционирующих отделах – с $0,051 \pm 0,004$ (1 мес) до $0,044 \pm 0,003$ ед. (≤ 19 мес). В отключенных отделах толстой кишки происходит увеличение данного показателя – с $0,058 \pm 0,005$ (1 мес) до $0,122 \pm 0,005$ ед. (≤ 19 мес) ($p=0,0001$). Причем достоверные изменения изокислот выявляются в отключенных отделах толстой кишки начиная со 2–3-го месяца после операции.

Динамика относительного содержания изовалериановой и валериановой кислот увеличивается пропорционально срокам выключения (см. рис. 7). При этом достоверные изменения отмечены с 7 мес наблюдения.

Повышение уровня изокислот может быть объяснено с позиции изменения протеолитической активности микроорганизмов, так как известно, что *E. coli* с измененными свойствами, некоторые бациллы, стрепто- и стафилококки (повышение которых отмечается при бактериологическом исследовании) являются сильнейшими протеолитиками.

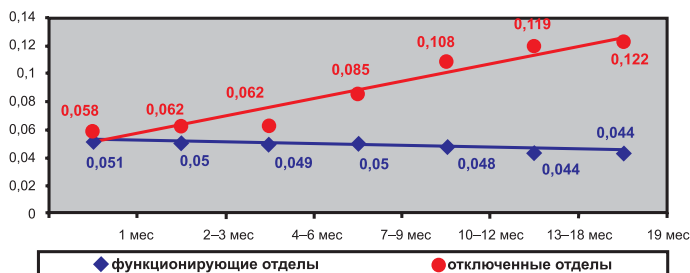


Рис. 6. Динамика суммарного относительного содержания изокислот в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

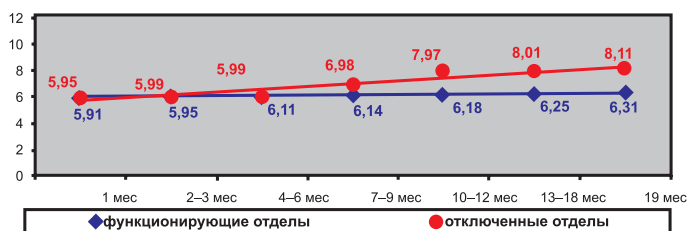


Рис. 7. Динамика относительного содержания изовалериановой кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

С другой стороны, повышенная способность микроорганизмов утилизировать белки объясняется увеличением в просвете отключенных отделов слизи, которая представляет собой молекулы, в которых боковые поли- и олигосахаридные звенья прикреплены к полипептидному остову, являющиеся метаболическим питательным субстратом для протеолитической микрофлоры, утилизирующей белки и продуцирующей изомеры КЖК (Ардатская М.Д., 2003).

Достоверное увеличение концентрации изовалериановой и валериановой кислот в отключенных отделах толстой кишки, по нашему мнению, может быть обусловлено активностью гемолитических микроорганизмов (гемолитические штаммы аэробов – *E. coli* и анаэробов – некоторые штаммы клостридий, бактероидов и др.) вследствие увеличения кровотока слизистой оболочки [1, 6].

Таким образом, анализ параметров КЖК свидетельствует о нарушении микробиоценоза, сопровождающемся изменением продукции метаболитов, необходимых для поддержания нормального функционирования эпителиоцитов, что может рассматриваться в качестве одного из звеньев механизма развития колита отключенной кишки.

Результаты изучения КЖК в отключенных отделах толстой кишки на фоне лечения представлены в табл. 3, из которой видно, что у пациентов 2-й группы после лечения отмечено достоверное изменение суммарного содержания кислот, относительного

содержания C_2-C_4 кислот, значений анаэробного индекса, суммарного относительного содержания изокислот и отношения изовалериановой кислоты к валериановой в сторону нормальных значений.

В 1-й группе пациентов статистически значимые различия достигнуты только по суммарному содержанию КЖК, но все же фиксируется положительная тенденция к стабилизации других параметров КЖК.

Полученные изменения у пациентов 2-й группы свидетельствуют о выраженной тенденции к восстановлению микробиоценоза отключенных отделов толстой кишки, тенденции к нормализации продукции и утилизации данных кислот эпителиоцитами, что соотносится с клинической и эндоскопической картиной.

Данные изменения достигнуты, с одной стороны, применением препаратов 5-аминосалициловой кислоты – месалазина, который ингибирует активность нейтрофильной липооксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), являющихся медиаторами воспаления, с другой – адекватной коррекцией микробиоценоза отключенных отделов толстой кишки препаратом лактулозы (Дюфалак).

Препарат представляет собой не всасывающийся и не переваривающийся в тонкой кишке синтетический дисахарид лактулозу (4-О-β-D-galactopyranosyl-D-fructose), который подвергается бактериальной ферментации и гидролизу до фруктозы и галактозы, а в последующем до оксикислот (молочной) и КЖК (уксусной, пропионовой и масляной) [8].

Бактериальное расщепление осуществляется сахаролитическими микроорганизмами (в том числе бифидобактериями и лактобактериями), что приводит к увеличению их биомассы. Кроме того, в результате изменения pH происходит угнетение протеолитической флоры, продуцирующей токсины и другие повреждающие агенты, и создается благоприятный фон для роста в отключенных отделах облигатной микрофлоры. С другой стороны, полученные в результате сахаролитического брожения КЖК дают целый ряд полезных эффектов не только для самой микрофлоры, но и для данного биотопа: энергетическое, протективное, антипролиферативное, противовоспалительное и другое действие в отношении эпителиальных клеток отключенной кишки.

Таблица 3

Содержание абсолютных концентраций (C_2-C_5) кислот (в мг/г), профили КЖК с числом атомов углерода (pC_2-pC_4) и отношение изокислот и изовалериановой кислоты к валериановой в отключенных отделах толстой кишки

Показатель	Нормальные значения	До лечения	После лечения	
			1-я группа	2-я группа
Σ (мг/г)	0,418±0,011	0,273±0,012	0,301±0,014*	0,392±0,015*
pC2	0,779±0,011	0,641±0,004	0,660±0,006	0,722±0,008*
pC3	0,134±0,005	0,231±0,007	0,218±0,006	0,174±0,004*
pC4	0,087±0,005	0,128±0,009	0,122±0,004	0,104±0,003*
АИ	-0,284±0,015	-0,560±0,023	-0,515±0,019	-0,385±0,019*
iCn/Cn	0,054±0,004	0,102±0,007	0,091±0,006	0,071±0,006*
iC5/C5	5,77±0,43	7,93±0,41	7,05±0,39	5,11±0,35*

*p≤0,05.

Таким образом, при проведении комплексного консервативного лечения отключённых отделов противовоспалительными препаратами и средствами для коррекции нарушенного микробиоценоза (лактолозы) у пациентов наблюдается быстрая ликвидация клинико-эндоскопических признаков колита отключенной кишки даже при значительно выраженной степени воспалительного процесса.

При этом, несмотря на недостаточную эффективность применения санационных мер в 1-й группе пациентов, все же можно рекомендовать данную схему при минимальных воспалительных изменениях слизистой оболочки отключенной кишки, а также при невозможности использования других мероприятий по разным причинам.

Заключение

Таким образом, можно констатировать выраженные изменения микробиоценоза в отключенных отделах толстой кишки и их непосредственный вклад в развитие воспаления отключенной кишки.

Выключение из естественного пассажа всей толстой кишки или ее части приводит к критическим изменениям привычной среды обитания микроорганизмов. Количество облигатных микроорганизмов постепенно уменьшается, и они замещаются остаточной микрофлорой. Последняя оказывает выраженное повреждающее действие на слизистую оболочку толстой кишки за счёт выработки эндо- и экзотоксинов и других токсических метаболитов, что приводит к развитию хронического воспаления.

С другой стороны, резко снижается продукция КЖК резидентной флорой, изменяется качественный состав метаболитов, что усугубляет микробиологические нарушения и негативно влияет на эпителиальные клетки кишки, приводя к изменению их трофической базы.

Необходимо отметить, что обратное развитие воспалительного процесса в отключенных отделах толстой кишки вполне возможно путем применения патогенетических лечебных мероприятий, включающих противовоспалительные средства на основе 5-АСК и препараты, влияющие на микробиоценоз (в первую очередь препаратов лактулозы).

Литература

1. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Докт. дисс. Москва. — 2003. — 300 с.
2. Афендулов А., Цхай Б.В., Шентунов Ю.М., Фетцер В.В., Тарасенко А., Латышев Ю.П. Профилактика осложнений у больных с реконструктивно-восстановительными операциями на ободочной кишке. Материалы первого съезда колопроктологов России с международным участием. Самара. — 2003. — С. 340–341.
3. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Кишечные стомы. Москва: МНПИ. — 2001. — С. 90.
4. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Основы хирургии кишечных стом. Москва: ЗАО «Издательство «Стольный град»». — 2002. — С. 160.
5. Воробьев Г.И., Саламов К.Н., Насырина Т.А., Орехов. О. О., Ачкасов С.И. Лечебная тактика при дивертикулезе толстой кишки. Хирургия. — 1993, N 10. — С. 46–53.

6. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. — Пер. с англ. — М.: МИР, 1982.

7. Дезорцев Т.Л. Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке при ликвидации колостом. Канд. дисс. — 2005, 140 с.

8. Дюфалак (лактолоза). Научная монография. Solvay Pharma. Москва. — 2007. — 100 с.

9. Babidge W.J., Roediger W.E. Nitric oxide effect on colonocyte metabolism: co-action of sulfides and peroxide. *Mol Cell Biochem.* — 2000. Mar; 206 (1–2). — P. 159–67.

10. Basson M.D., Sgambati S.A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. *Metabolism.* — 1998. — Vol. 47. — № 2. — P. 133–134.

11. Basson M.D., Sgambati S.A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. *Metabolism.* — 1998. — Vol. 47. — № 2. — P. 133–134.

12. By Edward M. Kiely, Niyi Ade Ajayi, Robert A. Wheeler, and Marian Malone London, England. *Diversion Procto-Colitis: Response to Treatment With Short-Chain Fatty Acids. Journal of Pediatric Surgery.* — Vol. 36, No 10. — 2001. — P. 1514–17.

13. Chetty R., Hafezi S., Montgomery E. An incidental enterocolic lymphocytic phlebitis pattern is seen commonly in the rectal stump of patients with diversion colitis superimposed on inflammatory bowel disease. *J. Clin. Pathol.* — 2009. — May; 62 (5). — P. 464–7.

14. Dyer J.P., Featherstone J.M., Solomon L.Z., Crook T.J., Cooper A.J., Malone P.S. The effect of short-chain fatty acids butyrate, propionate, and acetate on urothelial cell kinetics in vitro: potential therapy in augmentation cystoplasty. *Pediatr Surg Int.* 2005 Jun.

15. Eggenberger J.C., Farid A. *Diversion Colitis. Curr Treat Options Gastroenterol.* — 2001. Jun; 4 (3). — P. 255–59.

16. Feakins R.M. Correspondence. *Diversion proctocoitis with granulomatous vasculitis in a patients without inflammatory bowel disease. Histopathology.* — 2000. — Vol. 36. — P. 88–93.

17. Glotzer D.J., Glick M.E., Goldman H. Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream. *Gastroenterology.* — 1981. Mar; 80 (3). — P. 438–441.

18. Harig J.M., Sergeel K.H., Komorowski R.A., Wood C.M. *Therapy of diversion colitis with short chain-fatty acid irrigation. N. Engl. J. Hed.* — 1989. — Jan. 5. 320 (1). — P. 23–8.

19. Marvin L. *Diversion colitis, Disuse Colitis, and Starvation Colitis. Corman, Miscellaneous Colitides.* 2005, 1633–4.

20. Morson B.C., Dawson I.M.P. *Gastrointestinal Pathology. 1–st ed. London Blackwell. Scientific Publications.* — 1972. — P. 485.

21. Neut C., Guillemot F., Colombel J.F. Nitrate-reducing bacteria in diversion colitis: a clue to inflammation?. *Dis. Dis. Sci.* — 1997. — Dec. 42 (12). — P. 2577–80.

22. Ole Haagen Nielsen, Ben Vainer and Jorgen Rask-Madsen. *Non-IBD and noninfectious colitis. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* — 2008. (5), — P. 28–39.

23. Roediger W.E. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut.* — 1980. — 21. — P. 793–8.

24. Roediger W.E. Nitric oxide damage to colonocytes in colitis-by-association: remote transfer of nitric oxide to the colon. *Digestion.* — 2002. — Vol. 65 (4). — P. 191–5. Review.

25. Szczepkowski M., Kobus A., Borycka K. How to treat diversion colitis?—Current state of medical knowledge, own research and experience. *Acta Chir Iugosl.* — 2008. — Vol. 55 (3). — P. 77–81.

И др. авторы.

Подходы к лечению функциональных запоров. Опыт лечения препаратом «Софтовак»

Г.А. Елизаветина, В.В. Балыкина, О.Н. Минушкин
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье рассматриваются основные принципы лечения хронических функциональных запоров (диетические рекомендации, фармакологическое воздействие на моторную функцию толстой кишки, показания к приему слабительных средств). Освещаются разные группы современных слабительных препаратов, достоинства и недостатки имеющихся на отечественном фармакологическом рынке средств.

Особое внимание уделено новому комбинированному препарату «Софтовак» от компании «Люпин Лтд» (Индия), в состав которого входят растительные компоненты с разным механизмом действия.

Приводятся результаты изучения эффективности и переносимости «Софтовака» у 30 больных с хроническими функциональными запорами. В качестве методов оценки использовалась динамика клинических симптомов, показателей электро моторной активности толстой кишки, оценивались переносимость и органолептические свойства препарата. Отмечены легкий стимулирующий эффект «Софтовака» в 87% случаев, улучшение показателей электро моторной активности толстой кишки на фоне применения и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: хронический функциональный запор, Римские критерии III, Софтовак.

The article discusses basic principles of chronic functional constipations (dietary recommendations, pharmacological effects at motor function of the colon, indications for laxatives' intake). Different groups of modern laxative preparations existing at Russian pharmacological market, their advantages and disadvantages are discussed too.

A specific attention is paid to new combined preparation "Softovak" manufactured by Lupin Ltd (India) which consists of herbal components having various mechanisms of action.

Softovak effectiveness and tolerance have been studied in 30 patients with chronic functional constipation. Dynamics of clinical symptoms, findings of electromotor activity of the colon, tolerance and organoleptic properties have been analyzed. It has been found out that the preparation has a slight stimulating effect in 87% of cases; it improves electromotor activity of the colon and is well-tolerated by patients.

Key words: chronic functional constipation, Rome criteria III, Softovac.

Запоры представляют собой серьезную медико-социальную проблему из-за широкой распространенности. Так, в Англии страдает более 50% населения, в Германии – более 30%, во Франции – более 25%; в России подобная статистика отсутствует, но средние цифры не уступают представляемым. С практической точки зрения важно учитывать: длительность запоров (острый – до 3 мес, хронический – больше 3 мес), механизм формирования запоров: органический (вызванный механической обструкцией толстой кишки – опухоли, стриктуры, аномалии развития), функциональный – с расстройствами функции кишечника; проктогенный – с расстройствами рефлекса на дефекацию (снижение или утрата).

В данной статье мы рассматриваем функциональные запоры.

Функциональным называется хронический запор, если отсутствует его связь с известными генетическими, структурными, органическими изменениями кишечника и сопровождается (по критериям международных экспертов – Римские критерии III, 2006 г.) двумя или более следующими признаками:

- редкость эвакуации содержимого кишечника (менее 3 дефекаций в неделю);
- отхождение при дефекации малого количества кала (<35 г/сут);
- отхождение кала большой плотности, сухости, фрагментированного (по типу «овечьего», травмирующего область заднепроходного отверстия; признак встречается при >1/4 дефекаций);
- отсутствие чувства полного опорожнения кишечника (признак встречается при >1/4 дефекаций);
- ощущение чувства блока содержимого в прямой кишке при потугах (аноректальная обструкция);

- не менее 25% времени дефекации сопровождается натуживанием, иногда возникает необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна – при >1/4 дефекаций.

Функциональным запор считается:

- если его симптомы появились, по меньшей мере, за 6 мес до момента диагностики и сохраняются на протяжении, по меньшей мере, трёх последних месяцев до момента диагностики, не обязательно непрерывных;
- если отсутствуют достаточные критерии для диагностики СРК.
- если самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных средств.

Выделяют следующие причины развития функционального запора:

- алиментарный (недостаток балластных веществ и жидкости в рационе, малый объём пищи);
- эндокринные (гипотиреоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, менопауза);
- лекарственные (приём холинолитиков, опиатов, антацидов, антидепрессантов, нейролептиков, мочегонных и других препаратов, замедляющих моторику кишечника);
- психогенные (как симптом психических заболеваний, реакция на неблагоприятные условия для опорожнения кишечника);
- неврогенные (паркинсонизм, рассеянный склероз, спинальные расстройства);
- токсические (воздействие свинца, ртути, таллия и других токсических веществ);
- «старческие» (абдоминальная ишемия, гипоксия, снижение репарации тканей, гиподинамия);

- заболевания внутренних органов (хронические заболевания легких, нарушения кровоснабжения, хронические болезни печени);

Функциональные запоры разделяют по типу моторных нарушений толстой кишки:

- гиперсегментарный, гиперкинетический;
- гипо- и атонический;

Основными принципами лечения запоров являются:

- диетические рекомендации (коррекция рациона питания и водного баланса);
- рекомендации по изменению образа жизни в соответствии с возрастом;
- лечение основного заболевания, вызвавшего запор;
- коррекция негативных медикаментозных влияний;
- физиотерапевтические процедуры (в отсутствие противопоказаний);
- нормализация моторной функции толстой кишки (прокинетики при гипокинезии или спазмолитики при гиперкинезии толстой кишки);
- применение слабительных средств.

Диетические рекомендации пациенту с запорами строятся в зависимости от моторной функции толстой кишки. При гипомоторной дискинезии рацион строится по типу шлаковой нагрузки. Стимуляции моторики кишечника способствуют овощи, фрукты, ягоды, преимущественно сырые, не менее 200 г в сутки, чернослив или курага (8–12 ягод), бананы и яблоки, масло растительное (оливковое, кукурузное) 1–2 ложки натощак (лучше размешать в кефире и принимать на ночь), гречневая, овсяная, ячневая, перловая каши, мёд (1 столовая ложка 2–3 раза в день), пшеничные отруби 20–30 г в день (добавлять практически в любые блюда). Отруби включены в специальные сорта хлеба – «Здоровье», «Барвихинский», «Докторский». Количество жидкости следует увеличивать (не менее 1,5–2 л в сутки). Целесообразно выпивать 1–2 стакана холодной воды (или фруктового сока) с утра натощак с добавлением 1 столовой ложки мёда или ксилита. Из рациона исключают рисовую, манную каши и вермишель, картофельное пюре, кисели, репу, редьку, шавель, молоко, кофе, крепкий чай, шоколад, поскольку эти продукты тормозят опорожнение кишечника.

В рационе питания используются пищевые волокна (отруби, микрокристаллическая целлюлоза, мукофальк, псилиум, морская капуста, биологически активные добавки с высоким содержанием растворимых и нерастворимых волокон). Обязательным условием применения пищевых волокон является соблюдение водного баланса. Отруби адсорбируют воду, увеличивают количество бактерий в толстой кишке, повышают массу фекалий. Это изменяет миоэлектрическую активность кишечника, приводит в равновесие пропульсивные и тонические сокращения мускулатуры толстой кишки.

Образующиеся при разрушении пищевых волокон жирные кислоты с короткой цепью (ацетат, пропионат, бутират) играют важную роль в регуляции энергетического метаболизма слизистой оболочки кишечника.

Пожилым пациентам и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями пищевые волокна следует назначать с большой осторожностью в связи с невозможностью в ряде случаев соблюдения ими водного режима.

В лечении запоров, помимо диеты, важное значение имеет образ жизни: отсутствие утренней спешки, при-

ём «объёмного» завтрака, комфортабельный, удобный туалет в доме, удобная поза в туалете (с подтянутыми коленями, ноги на маленькой скамеечке), утренняя гимнастика (движение Вальсальвы, имитация езды на велосипеде, самомассаж живота).

Не менее важное значение имеет фармакологическое воздействие на моторную функцию толстой кишки. Так, при гипомоторной дискинезии можно использовать отечественный Тримедат (Тримебутин) – препарат из группы эндогенных пептидов, действующий на опиоидные рецепторы и восстанавливающий физиологический контроль над моторикой. При гипермоторной дискинезии оправдано назначение селективных миотропных спазмолитиков (Дюспаталин, Дицетел).

Пунктуальное соблюдение рассмотренных рекомендаций часто оказывается достаточным для нормализации стула. Если же стул не нормализуется, то приходится прибегать к слабительным средствам, к которым предъявляются следующие требования: появление регулярно оформленного стула, отсутствие осложнений, побочных эффектов, предсказуемое время дефекации. Большинство специалистов дифференцируют выбор слабительных средств в зависимости от характера запоров.

Все слабительные средства разделяют на три основные группы:

увеличивающие объём кишечного содержимого:

- пищевые волокна;
- гидрофильные коллоиды (макроголи);
- осмотические: олигосахара (лактозула, дюфалак), спирты (сорбитол, маннитол, глицерин), солевые слабительные (магнезия, глауберова соль и др.).

Стимулирующие:

- антрагликозиды (препараты сенны, крушины, ревеня);
- производные дифенилметана (бисакодил, дульколак);
- пикосульфат натрия (Гутталакс).

Размягчающие фекалии:

- вазелиновое и другие минеральные масла.

У каждой из указанных групп есть свои достоинства и недостатки, и для каждой группы препаратов должна быть своя ниша, определяемая характеристиками запора.

У ряда больных со сложным механизмом расстройств моторики толстой кишки целесообразно использовать комбинацию слабительных средств с различным механизмом действия.

В связи с этим привлекают внимание слабительные препараты комбинированного действия.

На нашем фармацевтическом рынке появился новый комбинированный препарат «Софтовак» производства компании «Люпин Лтд.», Индия.

В состав препарата входят натуральные растительные компоненты: оболочки семян подорожника, экстракт листьев сенны, корня солодки, семян кассии и фенхеля, плодов миробалана чебуля, лепестки розы, масло фенхеля.

Сочетание сенны, кассии и миробалана чебуля стимулируют моторику кишечника; подорожник увеличивает объём кишечного содержимого; цветки шиповника дают легкий желчегонный эффект; фенхель препятствует газообразованию; подорожник и корень солодки подавляют процессы брожения, оказывают противовоспалительное и спазмолитическое действие.

На кафедре гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра УД Президента РФ изучалась эффективность и переносимость препарата «Софтовак» у 30 больных с хроническими функциональными запорами.

Клинические симптомы заболевания полностью соответствовали Римским критериям III «Функциональные запоры».

Органические изменения в кишечнике исключались с помощью колоноскопии или ирригоскопии, выполненной в период от 1 мес до 3 лет до настоящего исследования. Возраст больных составлял от 45 до 80 лет, (средний – $66,2 \pm 6,9$ года). Женщин было 26, мужчин – 4.

Длительность запоров от 3 до 25 лет. До начала исследования 23 пациента постоянно пользовались слабительными средствами на основе сенны, слабиленом, дюфалаком; 7 человек изредка делали очистительные клизмы и/или использовали глицериновые свечи на фоне диеты с повышенным содержанием пищевых волокон.

В клинической картине преобладали запоры продолжительностью до 3–4 дней.

Из сопутствующих заболеваний установлены хронический гастрит (9 человек), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (5 человек), желчнокаменная болезнь, холецистэктомия (5 человек), гипертоническая болезнь 2-й стадии (8 человек), ишемическая болезнь сердца (4 человека), хронический геморрой без признаков обострения (3 человека), дивертикулярная болезнь без явлений дивертикулита, с дивертикулезом левой половины толстой кишки (4 человека). Вся сопутствующая патология была в фазе ремиссии.

«Софтовак» назначали по 1–2 чайные ложки (5–10 мг), разведенные в 1/2 стакана теплой воды, 1 раз в сутки на ночь в течение 14 дней, затем на протяжении 14 дней проводилось наблюдение за пациентами с целью оценки эффекта последствие. Эффективность препарата оценивалась по следующим критериям:

- динамика клинических симптомов в процессе лечения;
- время пассажа активированного угля по ЖКТ – «карболоновая проба» до и после лечения;
- оценка электромоторной активности толстой кишки по показателям электромиографии до и после курса лечения препаратом;
- оценка возможных побочных действий препарата или индивидуальной непереносимости;
- оценка органолептических свойств препарата.

В процессе лечения 10 пациентов все 14 дней принимали 1 чайную ложку «Софтовака», 13 пациентов – 2 чайные ложки, из них 2 пациента начали приём с 1 чайной ложки, увеличили через 3 дня до 2 ложек, и 2 пациента, начав лечение с 2 чайных ложек, уменьшили дозу до 1 чайной ложки. 3 пациентки в процессе лечения увеличили дозу с 2 до 3 чайных ложек и 2 пациента – до 4 чайных ложек. Одна пациентка принимала 1,5 чайной ложки, еще одна – 1/2 чайной ложки.

Результаты исследования представлены в таблице, из которой видно, что у 21 пациента на 2–3-й день приема «Софтовака» появился ежедневный, как правило в утренние часы, через 8–10 ч после приема препарата, оформленный стул в виде мягкой колбаски 1 раз в сутки, у 3 пациентов стул был кашицеобразным или жидким 2–3 раза в день, у 4 – стул через день в виде комочков или комковатой колбаски; 2 пациентки в связи с отсутствием

стула в течение 4 дней, сопровождавшимся вздутием, болями в животе, отказались от дальнейшего приема препарата.

К концу 2-й недели время «карболоновой пробы» сократилось с 76 до 22 ч. Одновременно у преобладающего большинства исчезли или уменьшились боли в животе, метеоризм и чувство неполного опорожнения.

Уменьшилось общее время дефекации с 15–30 мин (в среднем 18 мин) до 5–15 мин (в среднем 9 мин), сократилось время натуживания.

У 9 человек (30%) после 2-недельного лечения в течение от 4 до 14 дней (14 дней у 3 человек) наблюдался эффект последствие (сохранялся самостоятельный стул ежедневно или через день). Большинство из них (7 человек) – пациенты, которые до настоящего исследования изредка пользовались пероральными слабительными средствами.

Моторику кишечника оценивали с помощью электромиографии, помещая электроды на переднюю брюшную стенку в проекции толстой кишки. При анализе электрической активности на частотах толстой кишки учитывали мощность сокращений (в %) и коэффициент ритмических сокращений. Электрическая активность на частотах толстой кишки до начала приема «Софтовака» была значительно ниже нормы (исходно мощность сокращений составила $43,2 \pm 3,1\%$ при условной норме $64,04 \pm 32,01$, коэффициент ритмичности – $7,8 \pm 1,1$ при норме $22,8 \pm 9,8$).

После 2-недельного приема «Софтовака» моторная активность толстой кишки у больных улучшилась: мощность сокращений составила $54,1 \pm 3,05\%$, коэффициент ритмичности – $25,2 \pm 8,9\%$.

Эти данные свидетельствуют о мягком стимулирующем эффекте «Софтовака» на моторику кишечника.

Нами были выделены следующие **критерии клинической оценки эффективности лечения:**

- **отличным** эффектом считался при исчезновении всех клинических симптомов;
- **хорошим** – при ликвидации запоров и значительном уменьшении симптомов повышенного газообразования и болей в животе;
- **умеренным** эффектом считалось уменьшение отдельных клинических симптомов;
- **неудовлетворительным** эффектом считалось отсутствие динамики основных симптомов или отрицательная их динамика.

Таким образом, отличный и хороший эффект лечения «Софтоваком» был отмечен в 77% случаев, удовлетворительный – в 10%, неудовлетворительный – в 13%.

Все больные хорошо переносили терапию препаратом, 5 (16,6%) пациентам не понравился вкус препарата.

Ни в одном случае не отмечено таких побочных эффектов, как неуправляемая диарея, усиление болевого синдрома и метеоризма.

Выводы

1. Препарат «Софтовак» эффективен в терапии функциональных, медленно транзитных запоров. На фоне 2-недельного курса лечения «Софтоваком» эффект от лечения достигнут в 87% случаев.
2. «Софтовак» отвечает требованиям, предъявляемым к слабительным средствам:
 - обладает предсказуемым временем наступления эффекта (через 8–10 ч после приема препарата).

Динамика клинических симптомов до и после лечения
«Софтоваком»

Клинические симптомы	Исследуемая группа больных	
	до лечения	после лечения
Форма стула: оформленный	—	21
твердые фрагментированные комки, «орехи»	18	2
комковатая колбаска	12	2
кашицеобразный, жидкий	—	3
Частота стула: 1 раз в сутки	—	21
1 раз через 2 дня	—	4
1 раз через 3 дня	24	—
1 раз через 4–5 дней	6	1
2–3 раза в сутки	—	3
Боли в животе до и после стула	12	3
Метеоризм	10	2
Чувство неполного опорожнения	26	4
Общее время дефекации, мин	18±2	9±1
Натуживание: более 25% времени акта дефекации (количество больных)	30	3
менее 25% времени акта дефекации (количество больных)	—	27
Карболеновое время, ч	76	22
Эффект последействия (количество больных)	—	9 (30%)

— частота, полнота опорожнения и консистенция стула на фоне приема «Софтовака» свидетельствовали о мягком стимулирующем эффекте, что выгодно отличает данный препарат от слабительных других групп.

- После 2-недельного применения «Софтовака» значительно сократилось общее время транзита по желудочно-кишечному тракту, улучшились показатели электромоторной активности толстой кишки.
- В 30% случаев наблюдался эффект последействия препарата в сроки от 4 до 14 дней, что требует пролонгированного воздействия.
- Переносимость «Софтовака» была хорошей в 100% случаев, побочных эффектов не отмечено. Органолептические свойства препарата с издержкой оценили 16,6% пациентов.
- Подбор дозы «Софтовака» должен осуществляться индивидуально: от 1–2 чайных ложек в соответствии с предложенной в инструкции до 3–4 ложек при упорных запорах.
- «Софтовак» представляет собой удачно подобранный сбор трав, обладающий комбинированным

механизмом действия; его рекомендуется включать в терапию функциональных запоров с многофакторным патогенезом.

Таким образом, на отечественном фармакологическом рынке появился новый слабительный препарат с комбинированным эффектом действия. Важным является то, что он целиком состоит из растительных компонентов. Фактически любые запоры имеют комбинированный патогенез, затрагивая практически все механизмы функциональной активности кишки. Если и рассматривают запоры, формирующиеся за счёт ведущего механизма, то с течением времени в большей или меньшей степени включаются все звенья функциональной активности кишечника. Поэтому препараты, влияющие на разные стороны функциональных расстройств, будут всё более востребованными.

Литература

- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. — Запоры и некоторые принципы их лечения // Клиническая фармакология и терапия. — 1997. — Т. 6, № 1. — С. 51–53.
- Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Балыкина В.В., Алиева С.М., Лоциннина Ю.Н. — Современные подходы к лечению функциональных запоров // Сборник диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины. — 2008. — С. 108–115.
- Белоусова Е.А., Никулина И.В. — Принципы выбора слабительных средств у разных категорий больных запором // Фарматека. — 2009. — Т. 2 № 176. — С. 48–53.
- Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Балыкина В.В. — Лечение функциональных запоров в пожилом возрасте // Сборник диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины. — 2009. — С. 97–104.
- Парфёнов А.И. — Современные представления о запорах. От симптома к болезни. // Consilium Medicum. — 2007. — № 1. — С. 40–44.
- Самсонов А.А. — Синдром хронического запора. Р.М.Ж. — 2009. — Т. 17, №4 (343). — С. 233–237.
- Инго Фюсген, Кристиан Шуман — Клинические аспекты и лечение запора, 2001.
- Шульпекова Ю.О. — Алгоритм лечения запора различного происхождения. // Р.М.Ж. Гастроэнтерология. — 2007. — Т. 15, №15. — С. 1–7.
- Ручкина И.Н., Лычкова А.Э., Парфёнов А.И. Опыт лечения больных СРК с преобладанием запоров лекарственным препаратом Софтовак. Ж-Л Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №5. — 2007. — С. 1–4.

Эффективность фруктоолиго- и фруктополисахаридов в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника

М.Д. Ардатская¹, И.Ю. Чичерин², С.В. Стражев¹, О.Н. Минушкин¹
¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ²ООО «МедСтар»

Объектом исследования послужили 60 человек, из них 10 практически здоровых лиц на фоне приема БАД «Симбифид», содержащей фруктоолиго- и фруктополисахариды (инулин), витамины и минералы, и 50 больных бронхолегочной патологией на фоне и после проведения антибактериальной терапии.

На основании результатов проведенного комплексного исследования установлена высокая клиническая эффективность «Симбифида» в качестве стимулятора роста бифидобактерий у практически здоровых лиц, а также в коррекции нарушений микробиоценоза у пациентов с хроническими и острыми заболеваниями легких на фоне и после проведения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника, «Симбифид».

60 patients (10 of them were practically healthy) who took nutraceutical "Simbifid" consisting of fructooligo- and fructopolysaccharides (inulin), vitamins and minerals as well as 50 patients with pulmonary pathology who had antibacterial therapy have been taken into the study.

Results of our complex research have shown that Simbifid has a high clinical effectiveness as a stimulator for bifidus bacteria growth in practically healthy subjects; it is also effective for correcting micorbiocenosis misbalance in patients with chronic and acute diseases during and after antibiotal therapy.

Key words: intefstinal micobiocenosis, Simbifid.

Организм человека обильно заселен микроорганизмами, численность которых составляет 10^{13-15} и видовой состав приближается к 1000 различных видов. Более 60% представителей микрофлоры колонизирует кишечник хозяина [1, 4, 8, 9, 11, 12–15, 17].

Функции микробиоты (более широкое понятие, включающее в себя не только представителей микрофлоры, но и вирусов, простейших и т.д.) многочисленны [1, 3, 8, 9, 11] и включают:

- Трофические и энергетические функции – тепловое обеспечение организма.
- Энергообеспечение эпителия.
- Регулирование перистальтики кишечника.
- Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных; обеспечение цитопротекции.
- Детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений.
- Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров.
- Стимуляция иммунной системы, в том числе и местной; образование иммуноглобулинов.
- Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам).
- Ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию.
- Перехват и выведение вирусов.
- Поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны.
- Регуляция газового состава полостей.
- Поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза.
- Участие в метаболизме белков, в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул.
- Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов.

– Синтез витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.

Поддержание количества и состава микрофлоры и ее функциональной активности в различных отделах пищеварительного тракта является прерогативой нормально-го физиологического состояния организма [1, 3, 8, 9, 13, 15].

Кратковременные (преходящие) нарушения микробиоценоза кишечника рассматриваются с позиции «дисбактериальных реакций», более стойкие изменения количественного и качественного состава микроорганизмов объединяют понятием «дисбактериоз».

К наиболее значимым факторам, приводящим к нарушению микробиоценоза кишечника, можно отнести [1, 6–9, 11, 13, 15]:

1. Ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, лечение цитостатиками, лучевая терапия, оперативные вмешательства).
2. Фактор питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; не сбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания).
3. Стрессы различного генеза.
4. Острые инфекционные заболевания ЖКТ.
5. Снижение иммунного статуса различного генеза.
6. Ксенобиотики различного происхождения.
7. Нарушение биоритмов, дальние поездки.
8. Заболевания внутренних органов, прежде всего органов ЖКТ.
9. Функциональные нарушения моторики кишечника.

С учетом широкой распространенности неблагоприятных факторов, оказывающих негативное влияние на состояние микрофлоры, остро стоит вопрос коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника.

Основными принципами лечебно-профилактических мероприятий при нарушении микробиоценоза кишечника являются [1, 8, 9]: 1) диетическая коррекция; 2) лечение патологии, приведшей к его развитию; 3) деконтаминация условно-патогенной флоры (невсасывающиеся кишечные антибиотики/антисептики, энтеросорбенты, фаги, культуры бактерий, обладающие антагонистической активностью, и др.); 4) восстановление эубиоза; 5) поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика нарушений микробиоценоза кишечника (в период ремиссии).

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника, включает в себя две большие группы препаратов [1, 4, 8, 9, 11] – пробиотики (живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятное влияние на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса);

– пребиотики, к которым относят препараты или биологически активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивное действие на организм через стимуляцию роста и/или стимуляцию метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника.

Типичными представителями пребиотиков являются соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов – поли- и дисахариды, олигосахариды, которые широко распространены в природе.

К пребиотикам предъявляются строгие требования:

- они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека;
- не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта;
- должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки.

Основная цель включения в терапию этого класса препаратов заключается в создании оптимальной среды обитания микроорганизмов и стимуляции роста индигенной флоры, важной для организма хозяина в функциональном отношении.

Кроме того, пребиотики относятся к одной из основных категорий функционального питания и, таким образом, являются основной частью профилактики развития нарушений микробиоценоза кишечника.

Целью настоящего исследования являлась оценка пребиотической эффективности БАД «Стимбифид» (ООО «В-МИН»/ООО «МедСтар», Россия), содержащей инулин, олигофруктозу, витамины (С, В₁, В₆, В₁₂, Е, РР, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, биотин) и микроэлементы (цинк, селен), в качестве стимулятора роста бифидобактерий у практически здоровых лиц, а также его клиническую эффективность в коррекции нарушений микробиоценоза у пациентов с заболеваниями легких, получающих антибактериальную терапию (АБТ).

¹ К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции С₂–С₆) с изомерами относят уксусную (С₂), пропионовую (С₃), изомасляную (изоС₄), масляную (С₄), изовалериановую (изоС₅), валериановую (С₅), изокапроновую (изоС₆) и капроновую (С₆) кислоты.

Состав препарата:

- фруктополисахариды – инулин (РафтилинTM, Бельгия);
- фруктоолигосахариды – олигофруктоза (РафтилозаTM, Бельгия);
- премикс витаминно-минеральный «Immunity» производства компании «DSM Nutritional Products Europe Ltd.» (Швейцария).

Вспомогательные вещества: натрия бикарбонат, лактоза, кальция стеарат.

Материалы и методы

Исследуемые группы:

1-я группа – 10 практически здоровых лиц (ПЗЛ), получающих БАД «Стимбифид»;

2А – 15 пациентов с заболеваниями легких на фоне АБТ, получавших БАД «Стимбифид»;

2Б группа (группа сравнения) – 10 пациентов с заболеваниями легких на фоне АБТ;

3А группа – 15 пациентов с заболеваниями легких после АБТ, получавших БАД «Стимбифид»;

3Б группа (группа сравнения) – 10 пациентов с заболеваниями легких после АБТ (наблюдение в динамике).

Патология легких была верифицирована современными лабораторно-инструментальными методами.

Средний возраст в группе практически здоровых лиц (1-я группа) составил 29,5±4 года, из них мужчин – 2, женщин – 8.

Возраст пациентов 2-й группы (основная группа и группа сравнения) составил 48±11 и 46,3±7,6 года соответственно (от 23 лет до 71 года). Соотношение мужчин и женщин – 1:2 в обеих подгруппах.

Возраст пациентов 3-й группы (основная группа и группа сравнения) составил 45±9,5 и 47,2±8,3 года соответственно (от 24 лет до 71 года). Соотношение мужчин и женщин – 1:2 в обеих подгруппах.

Критериями оценки эффективности БАД «Стимбифид» служили:

- динамика клинических симптомов;
- время транзита по кишечнику активированного угля – “карболеновая проба” (у пациентов 2-й и 3-й групп). В норме время транзита составляет 24–48 ч;
- бактериологическое исследование кала до и после лечения;
- определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК¹) в кале до и после лечения.

Оценка переносимости и безопасности проводилась на основании регистрации побочных эффектов, отмеченных в регистрационных картах и дневниках наблюдения, а также по результатам общего и биохимического исследованиям крови.

«Стимбифид» назначали по 3 таблетки 3 раза в день в течение 18 дней (1-я и 3-я группы). Во 2-й группе БАД «Стимбифид» назначали в той же дозе во время проведения антибактериальной терапии (7–10 дней).

Результаты и обсуждение

Шесть человек из группы практически здоровых лиц не предъявляли никаких жалоб со стороны ЖКТ. Отметили периодическое вздутие живота в сочетании с изменением консистенции кала (более плотной консистенции) 2 человека, периодическое послабление – 2

Таблица 1
Влияние БАД «Стимбифид» на состав микробной флоры у ПЗЛ

Микроорганизмы	Норма	До лечения	После лечения
Бифидобактерии	10^8-10^{10}	$<10^8$ у 5 человек	N у 9 человек
Лактобактерии	10^5-10^7	$<10^5$ у 3 человек	N у 10 человек
Кишечные палочки неполноценные	до 10%	$>10\%$ у 1 человек	$>10\%$ – нет
Кишечные палочки гемолизующие	0	$>10^4$ – нет	$>10^4$ – нет
Условно-патогенные энтеробактерии	До 10^4	$>10^4$ – нет	$>10^4$ – нет
Стрептококки	До 10^4	$>10^4$ – нет	$>10^4$ – нет
Золотистый стафилококк	0	Нет	Нет
Клостридии	$0-10^3$	$>10^3$ нет	$>10^3$ нет
Грибы рода Кандида	$0-10^3$	$>10^3$ нет	$>10^3$ – нет

Таблица 2
Распределение ПЗЛ по степени выраженности дисбактериоза толстой кишки до и после лечения БАД «Стимбифид»

Степени тяжести дисбактериоза									
до лечения					после лечения				
0	1-я	2-я	3-я	4-я	0	1-я	2-я	3-я	4-я
5 (50%)	5 (50%)	–	–	–	9 (90%)	1 (10%)	–	–	–

человека. После применения БАД «Стимбифид» данные симптомы были полностью купированы.

При бактериологическом исследовании кала (табл. 1) у ПЗЛ до начала приема БАД «Стибифид» выявлялся дефицит облигатной флоры: бифидобактерий в 50% случаев (у 5 человек), лактобактерий в 30% (у 3 человек). У 1 человека выявлено повышение количества лактозонегативных эшерихий. После приема отмечено повышение количества бифидобактерий до нормальных значений у 4 человек (из 5), лактобактерий – у 3 (из 3).

У 1 человека со снижением численности бифидобактерий их количество возросло на 1 порядок ($с10^6$ до 10^7) после лечения БАД «Стимбифид».

Повышение числа микроорганизмов остаточной флоры после приема «Стимбифида» не установлено.

Таким образом, нормализация численности бифидо- и лактобактерий достигнута в 90 и 100% случаев соответственно. Необходимо отметить, что повышение количества бифидобактерий отмечалось не только у лиц с исходно сниженным их числом до лечения, но и у остальных наблюдаемых ($с10^{8-9}$ до 10^{10}).

Вышеуказанное отразилось на изменении степени выраженности изменений состава микрофлоры (табл. 2), из которой видно, что на фоне приема БАД «Стимбифид» количество практически здоровых лиц с дисбактериозом 1-й степени уменьшилось с 5 до 1 (с 50 до 10%

соответственно); увеличилось число лиц с 0 степенью с 5 до 9 человек (50 до 90% соответственно).

Методом ГЖХ-анализа было исследовано количественное и качественное содержание КЖК в кале, являющихся метаболитами индигенной микрофлоры кишечника [10].

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК в кале у ПЗЛ до и после приема БАД «Стимбифид» представлены в табл. 3, из которой видно, что исходно отмечается незначительное снижение абсолютного содержания кислот, что свидетельствует о снижении активности и численности облигатной микрофлоры, в том числе молочнокислой (бифидо- и лактобактерий) [2, 5, 11, 16]. Причем данные изменения обусловлены снижением концентрации КЖК у лиц с дефицитом бифидо- и лактобактерий по данным бактериологического исследования.

После проведенного курса лечения БАД «Стимбифид» отмечено повышение абсолютного содержания кислот, что характеризует восстановление численности и активности облигатных представителей толстокишечной микрофлоры и соотносится с результатами бактериологического исследования кала.

Результаты изучения профилей C_2-C_4 , вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений анаэробных индексов², отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, на фоне приема БАД «Стимбифид» представлены также в табл. 3, из которой видно, что у ПЗЛ исходно наблюдается незначительное снижение относительного количества уксусной кислоты по сравнению с нормативными показателями (также за счет лиц с дефицитом бифидо- и лактобактерий). АИ были незначительно отклонены в область отрицательных значений.

Изменения данных параметров связаны со снижением численности и активности облигатной флоры (в частности, бифидо- и лактобактерий) [5] и незначительным изменением состояния внутрипросветной кишечной среды.

После приема БАД «Стимбифид» происходит нормализация указанных показателей, свидетельствующих о росте представителей облигатной флоры (эти данные совпали с результатами бактериологического исследования) и восстановлении среды обитания микрофлоры.

Таким образом, можно констатировать высокую эффективность БАД «Стимбифид» в качестве стимулятора роста бифидобактерий у практически здоровых лиц.

Для решения задач второй части исследования изучено 25 пациентов с заболеваниями легких (ЗЛ), которые были разделены на 2 подгруппы (2А и 2Б) в зависимости от варианта лечения: подгруппу 2А составили 15 человек, которые на фоне АБТ получали БАД «Стимбифид»; подгруппу сравнения (2Б) – 10 пациентов, которые получали только антибактериальные (АБ) препараты.

Как было указано выше, всем пациентам с заболеваниями легких проводилась АБТ с использованием анти-

² Анаэробный индекс (АИ) – отношение суммы концентраций (С) более восстановленных кислот ($C_3; C_4$) к менее восстановленной уксусной кислоте ($C_{\text{пропионовая}} + C_{\text{масляная}} / C_{\text{уксусная}}$) (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (в мг/г), профилей КЖК C₂–C₄, значений анаэробных индексов, отношение суммарного содержания отдельных изокилот (изоСп) к кислотам (Сп) (в ед.) в кале у ПЗЛ до и после приема БАД «Стимбифид»

Группа	$\Sigma (C_2-C_6)$	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	ЕiСп
Норма	10,51±2,25	0,634±0,004	0,189±0,003	0,176±0,004	-0,576 ±0,012	0,059±0,011
ПЗЛ (до)	8,96±2,11	0,624±0,006	0,195±0,006	0,181±0,005	-0,602±0,011	0,054±0,009
ПЗЛ (после)	10,37±2,16	0,643±0,006*	0,184±0,006	0,173±0,005	-0,555±0,011*	0,055±0,010

Примечание. $M \pm t$, для $p < 0,05$. * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

биотиков широкого и избирательного спектра действия. Основу схем в обеих группах (100 и 90% соответственно) составили антибактериальные средства, обладающие широким спектром действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды).

У 86,7 и 90% больных с ЗЛ (2А и 2Б группы соответственно) исходно были выявлены симптомы кишечной диспепсии, в основном связанные с предшествующим приемом антибиотиков, сопутствующей патологией и т.д. (см. табл. 4).

У пациентов 2А группы (АБТ+«Стимбифид») на фоне 10-дневного курса лечения, кроме эффекта по поводу основного заболевания, отмечены положительные сдвиги в клинической симптоматике: боли купированы у 2 человек (13,3%) (исходно были у 4; 26,7%), урчание – у 5 человек (33,3%) (исходно – у 6; 40%), метеоризм – у 4 человек (26,7%) (исходно – у 6; 40%).

На фоне терапии БАДом «Стимбифид» нормализовалась консистенция стула и частота дефекаций у 7 пациентов (46,7%) (исходно была изменена у 10 человек – 67,7%), периодическое послабление сохранилось после лечения у 2 пациентов (13,3%), у 1 пациента (6,7%) к окончанию лечения сохранялись запоры. У 1 пациента исчезла слизь в кале.

Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболовая проба») с 14,5±4,5 до 19,3±3,7 ч.

Таким образом, в основной группе после лечения уменьшились и/или полностью купировались явления кишечной диспепсии, нормализовался стул, исчезли патологические примеси в кале.

В группе сравнения – 2Б отмечалось нарастание симптомов кишечной диспепсии после проведения АБТ: боли констатированы у 3 человек (30%) (исходно были у 2 пациентов – 20%), урчание – у 7 человек (исходно – у 4 человек – 40%), метеоризм – у 6 человек (исходно – у 4 – 40%).

Кашицеобразный стул и увеличение частоты дефекаций зафиксированы у 8 больных (80%) (исходно – у 6 пациентов – 60%). Патологические примеси в кале (слизь) выявлены у 4 пациентов (40%) (исходно – у 2 человек – 20%).

Время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболовая проба») с 14,9±4,6 до 15,1±3,9 ч сохранилось на исходном уровне.

У пациентов обеих групп исходно выявлены изменения в составе главной, факультативной и остаточной

микрофлоры толстой кишки: бактериологически фиксировалось снижение количества бифидо- и лактобактерий (100% в обеих подгруппах), преобладала кишечная палочка с измененными свойствами (лактозонегативная, гемолитическая) – у 6 пациентов (40%) основной подгруппы и у 7 пациентов (70%) подгруппы сравнения, выявлялись факультативные и условно-патогенные энтерококки – у 8 пациентов (53,3%) основной подгруппы и у 6 пациентов (60%) подгруппы сравнения, золотистый стафилококк (у 2 пациентов из каждой подгруппы), повышение количества клостридиальной флоры – у 5 больных (33,3%) и у 4 пациентов (40%) соответственно и грибов рода кандиды – у 6 пациентов (40%) основной группы и у 7 пациентов (70%) группы сравнения.

После лечения у пациентов основной (2А) группы (АБТ+«Стимбифид») отмечены увеличение количества облигатной флоры (бифидобактерий, лактобактерий) у 7 пациентов (46,7%), нормализация у 2 пациентов (13,3%), уменьшение выявления неполноценной и гемолизующей кишечной палочки у 3 пациентов (20%), клостридий у 3 пациентов (20%). Уменьшилось также количество условно-патогенных энтеробактерий у 4 пациентов (26,7%) и грибов рода Кандиды у 4 пациентов (40%).

Таблица 4

Динамика симптомов кишечной диспепсии у больных до и после проведения АБТ

Симптомы	Группа 2А (АБТ+«Стимбифид») (n=15)		Группа сравнения (2Б) (n=10)	
	абс.	%	абс.	%
Вздутие	6/2	40/13,3	4/6	40/60
Урчание	6/1	40/6,6	4/7	40/70
Изменение характера стула: периодическое послабление запоры чередование запоров и поносов	6/2	40/13,3	6/8	60/80
	3/1	20/6,7	0/0	0/0
	1/0	6,7/0	3/1	30/10
Патологические примеси в кале	1/0	6,7/0	2/4	20/40
Боль в животе	4/2	26,7/13,3	2/3	20/30
Симптомы отсутствуют	2/4	13,3/26,7	0/1	0/10

Примечание. В числителе указано абсолютное значение и процент встречаемости симптома до проведения АБТ, в знаменателе – после проведения АБТ.

Таблица 5

Распределение больных с заболеваниями легких по степени выраженности дисбактериоза на фоне лечения

Группа	0 степень		1-я степень		2-я степень		3-я степень		4-я степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная (2А) группа (n=15) (до лечения)	0	0	1	6,7	11	73,3	3	20	0	0
Основная группа (после лечения)	0	0	5	33,3	8	53,3	2	13,4	0	0
Группа (2Б) сравнения (n=10) (до лечения)	0	0	1	10	7	70	2	20	0	0
Группа сравнения (после лечения)	0	0	1	10	5	50	4	40	0	0

После лечения у пациентов группы сравнения (АБТ) – 2Б – микробиологический статус сохранился или имел тенденцию к усугублению показателей: отмечалось дальнейшее снижение количества облигатной молочнокислой флоры (бифидобактерий, лактобактерий), сохранилась (или увеличилась у 3 пациентов – 30%) частота выявления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки, клостридий, условно-патогенных энтеробактерий, грибов рода Кандида.

Вышеуказанное сказалось на изменении степени выраженности дисбактериоза (по В.Н. Красноголовец). Результаты представлены в табл. 5, из которой видно, что в основной группе после комплексного лечения отмечается снижение степени выраженности дисбактериоза: 1-я степень установлена у 5 больных (33,3%), 2-я – у 8 больных (53,3%), 3-я – у 2 пациентов (13,4%).

В группе сравнения (2Б) после проведения АБТ (табл. 5) отмечено нарастание степени выраженности микробиологических нарушений: 1-я степень установлена у 1 больного (10%), 2-я – у 5 больных (50%), 3-я – у 4 пациентов (40%).

Методом газожидкостного хроматографического анализа были исследованы КЖК в кале больных исследуемых подгрупп до и после курсов лечения и у практически здоровых лиц.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (C_2-C_6) в кале у больных с заболеваниями легких на фоне лечения представлены в табл. 6, из которой видно, что исходно у больных обеих групп наблюдается резкое снижение – в 2,5–3 раза абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой; в профиле C_2-C_4 кислот снижена доля уксусной и масляной кислот и повышена доля пропионовой кислоты. АИ у больных с ЗЛ в обеих группах исходно отклонены в область резко отрицательных значений (–0,681 и –0,644 ед. соответственно).

Как указывалось выше, снижение абсолютного содержания КЖК свидетельствует о снижении активности и численности индигенной толстокишечной микрофлоры. Снижение уровня уксусной кислоты при данных значениях АИ также связано со снижением количества облигатной флоры, в том числе молочной (бифидо- и лактобактерий), что соотносится с результатами бактериологического исследования кала.

Повышение уровня пропионовой кислоты свидетельствует об увеличении численности и активности анаэробной микрофлоры, представленной в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, пропионибактерий и др. (в основном их факультативных и остаточных штаммов) [5].

Таким образом, исходно (еще до проведения АБТ) у больных с заболеваниями легких констатируются выраженные изменения микробиоценоза толстой кишки. Данный феномен может быть объяснен косвенным воздействием на микрофлору, обусловленным легочной патологией (гипоксия и изменение циркуляции водорода) [1].

Неполное высвобождение H_2 в легких, обусловленное наличием патологии, приводит к возврату и накоплению его в полости кишечника. Это в свою очередь вызывает смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды в сторону резко отрицательных значений, при которых блокируются железосодержащие ферменты, обеспечивающие жизнедея-

Таблица 6

Результаты исследования суммарного содержания КЖК (фракции C_2-C_6 с изомерами), профилей C_2-C_4 и значений анаэробных индексов у групп больных с заболеваниями легких на фоне лечения

Группа	Сумма	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	ДАИ (N)	ДАИ леч
Норма	10,51±2,5	0,634±0,004	0,189±0,01	0,176±0,004	–0,576 (±0,012)		
Основная (2А) группа (до лечения)	3,89±1,59	0,595±0,008	0,252±0,007	0,153±0,008	–0,681 (±0,012)	–0,104	0,067*
Основная группа (после лечения)	5,95±1,94*	0,620±0,009*	0,202±0,009*	0,178±0,008*	–0,612 (±0,013)*	–0,036*	
Группа (2Б) сравнения (до лечения)	3,99±0,95	0,608±0,009	0,241±0,007	0,151±0,009	–0,644 (±0,011)	–0,069	
Группа сравнения (после лечения)	4,05±0,51	0,563±0,011*	0,248±0,008	0,189±0,009*	–0,776 (±0,014)	–0,200*	

Примечание. $M \pm t$ для $p < 0,05$. * – при сравнении показателей до и после лечения.

тельность облигатных анаэробов. На этом фоне начинают активно размножаться условно-патогенные анаэробы (штаммы условно-патогенных бактерий), что было указано выше.

На фоне проводимой комплексной терапии (АБТ+«Стимбифид») у больных основной группы (2А) отмечается тенденция к повышению абсолютной концентрации КЖК. В группе сравнения (2Б) концентрации КЖК в кале практически не изменяется.

Данный факт свидетельствует о тенденции к восстановлению микробиоценоза кишечника в основной подгруппе.

После проведения антибактериальной терапии в основной (2А) группе пациентов (АБТ+«Стимбифид») формируется нормальный профиль кислот: отмечается достоверное повышение долей уксусной и масляной кислот при снижении доли пропионовой кислоты, что отражается на изменении АИ, которые после лечения смещаются в сторону нормальных значений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у больных, получавших БАД «Стимбифид», наблюдалась тенденция к восстановлению (в ряде случаев – нормализации) качественного состава микроорганизмов и нормализации внутрипросветной кишечной среды, способствующей этому восстановлению.

В группе больных, получавших только АБТ (2Б), после лечения происходило дальнейшее ухудшение состояния микрофлоры толстой кишки, выражающееся в нарастании отклонений не только доли пропионовой, но и масляной кислоты, что свидетельствует об активизации не только вышеуказанной остаточной анаэробной микрофлоры (рода *Bacteroides*), но и условно-патогенных штаммов микроорганизмов рода *Clostridium* [5].

АИ после лечения отклоняются в область более отрицательных значений, что свидетельствует об усугублении среды обитания микроорганизмов, нарастании дисбаланса между а/анаэробными популяциями микроорганизмов.

Таким образом, можно констатировать высокую эффективность БАД «Стимбифид» в качестве средства профилактики нарушений микробиоценоза при проведении АБТ.

Была также оценена эффективность БАД «Стимбифид» в коррекции микробиологических нарушений, возникших вследствие АБТ.

Исследования были выполнены у 25 пациентов с заболеваниями легких (ЗЛ), которые были разделены также на 2 подгруппы (3А и 3Б): основную группу (3А) составили 15 человек, которые после проведенной АБТ получали БАД «Стимбифид», подгруппу сравнения (3Б) – 10 пациентов, которым не проводилась коррекция нарушений микробиоценоза после АБТ.

Основу схем в обеих группах (100 и 90% соответственно) составили антибактериальные средства, обладающие широким спектром действия (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды).

У 86,7 и 90% больных с ЗЛ (подгруппы 3А и 3Б соответственно) после лечения АБ-препаратами были выявлены симптомы кишечной диспепсии (см. табл. 7).

У пациентов основной группы (3А), получавших «Стимбифид», на фоне 18-дневного курса приема отмечены положительные сдвиги в клинической симптоматике: боли купированы у 4 человек (26,7%), исходно

наблюдались у 5 (33%), урчание – у 6 человек (40%), исходно имелись у 10 (66,7%), метеоризм – у 6 человек (40%), исходно наблюдался у 9 (66%).

Нормализовалась консистенция стула и частота дефекаций у 8 пациентов (53,3%) (исходно – у 12 человек – 80%). У 4 пациентов (26,7) отмечено исчезновение слизи в кале, исходно имелась у 5 (33,3%). Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболоновая проба») с 15,3±3,7 до 20,1±3,1 часа.

Таким образом, в основной группе после лечения уменьшились и/или полностью купировались явления кишечной диспепсии, нормализовалась консистенция стула, отмечено снижение частоты патологических примесей в кале.

В группе сравнения (3Б) через 18 дней после окончания лечения АБ-препаратами также отмечалось снижение частоты симптомов кишечной диспепсии после проведения АБТ (однако менее выраженное по сравнению с основной группой): боли исчезли у 1 человека (10%), исходно наблюдались у 3 пациентов (30%), урчание – у 3 человек, исходно наблюдалось у 7 чел (70%), метеоризм – у 2 человек, исходно имелся у 6 (60%).

После лечения кашицеобразный стул выявлен у 5 больных (50%), исходно – у 8 пациентов (80%). Патологические примеси в кале (слизь) выявлены у 1 пациента (10%), исходно – у 4 человек (40%).

Незначительно увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболоновая проба») с 15,2±3,7 до 18,1±3,4 ч.

У пациентов обеих групп (3А и 3Б) после проведения АБТ выявлены изменения в составе главной, факультативной и остаточной микрофлоры толстой кишки при бактериологическом исследовании кала, заключающиеся в снижении количества бифидо- и лактобактерий (100% в обеих группах), появлении кишечной палочки с измененными свойствами (лак-

Таблица 7

Динамика симптомов кишечной диспепсии у больных после проведения АБТ

Симптомы	Основная (3А) группа (АБТ+Стимбифид) (n=15)		Группа (3Б) сравнения АБТ (n=10)	
	абс.	%	абс.	%
Вздутие	9/3	66/20	6/4	60/40
Урчание	10/4	66,7/26,7	7/4	70/40
Изменение характера стула:				
периодическое послабление запоров	12/4	80/26,7	8/5	80/50
чередование запоров и поносов	0/0	0/0	0/0	0/0
Патологические примеси в кале	5/1	33,3/6,7	4/1	40/10
Боль в животе	5/1	33,3/6,7	3/1	30/10
Симптомы отсутствуют	2/5	13,3/33,3	1/2	10/20

Примечание. В числителе указано абсолютное значение и процент встречаемости симптома до проведения АБТ, в знаменателе – после проведения АБТ.

Таблица 8

Распределение больных с заболеваниями легких по степени выраженности дисбактериоза после проведения АБТ

Группа	0 степень		1-я степень		2-я степень		3-я степень		4-я степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная (3А) группа (n=15) (до лечения)	0	0	2	13,3	7	46,7	6	40	0	0
Основная группа (после лечения)	1	6,7	7	46,7	6	40	1	6,7	0	0
Группа (3Б) сравнения (n=10) (до лечения)	0	0	1	10	5	50	4	40	0	0
Группа сравнения (после лечения)	0	0	2	20	6	60	2	20	0	0

тозонегативной, гемолитической) – у 9 пациентов (60%) основной группы и у 5 пациентов группы сравнения (50%), выявлении факультативных и условно-патогенных энтерококков у 7 пациентов (46,7%) основной группы и у 5 пациентов (50%) группы сравнения, золотистого стафилококка у 3 (20%) и у 2 (20%) пациентов соответственно, повышенного количества клостридиальной флоры у 9 (60%) и 5 (50%) пациентов соответственно и грибов рода кандиды у 7 пациентов (46,7%) основной группы и у 5 пациентов (50%) группы сравнения.

После приема БАД «Стимбифид» в основной группе (3А) увеличение количества облигатной флоры (бифидобактерий, лактобактерий) отмечено у 6 пациентов (40%), нормализация – у 3 пациентов (20%), уменьшение выявления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки – у 6 пациентов (40%), клостридий – у 7 пациентов (46,7%). Уменьшилось также количество условно-патогенных энтеробактерий у 4 пациентов (26,7%), однако продолжали выявляться грибы рода Кандида у 3 пациентов (20%).

Через 18 дней после окончания лечения АБ-препаратами у пациентов группы сравнения (3Б) в микробиологическом статусе произошли также незначительные положительные изменения: повысилось количество облигатной молочнокислой флоры (бифидобактерий, лактобактерий) у 2 пациентов (20%), снизилась частота выявления неполноценной и гемолизирующей

шей кишечной палочки у 2 пациентов (20%), клостридий у 2 пациентов (20%), условно-патогенных энтеробактерий у 1 пациента (10%), грибов рода Кандида у 2 пациентов (20%).

Динамика степени выраженности дисбактериоза (по В.Н. Красноголовец) представлена в табл. 8, из которой видно, что после приема БАД «Стимбифид» отмечается снижение степени выраженности дисбактериоза: 0 степень установлена у 1 пациента (6,7%), 1-я степени – у 7 больных (46,7%), 2-я – у 6 больных (40%), 3-я – у 1 пациента (6,7%).

В группе сравнения (3Б) через 18 дней наблюдения отмечено незначительное снижение степени выраженности дисбактериоза: 1-я степень установлена у 2 больных (20%), 2-я – у 6 больных (60%), 3-я – у 2 пациентов (20 %).

Методом газожидкостного хроматографического анализа были исследованы КЖК в кале больных исследуемых групп.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (C_2-C_6) в кале у больных исследуемых групп на фоне лечения представлены в табл. 9, из которой видно, что после курса приема БАД «Стимбифид» в основной группе (3А) пациентов фиксируется тенденция к формированию нормального профиля кислот: отмечается достоверное повышение доли уксусной кислоты и снижение доли пропионовой кислоты, что отражается на изменении АИ, которые после лечения смещаются в сторону нормальных значений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тенденции к восстановлению (в ряде случаев – нормализации) качественного состава микроорганизмов, восстановлению баланса а/анаэробных популяций микрофлоры и нормализации окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной кишечной среды, и можно констатировать высокую эффективность БАД «Стимбифид» в качестве средства коррекции нарушений микробиоценоза при проведении АБТ.

В группе сравнения (3Б) через 18 дней после проведения АБТ также отмечается незначительное увеличение доли уксусной кислоты и снижение уровня пропионовой

Таблица 9

Результаты исследования суммарного содержания КЖК (фракции C_2-C_6 с изомерами), профилей C_2-C_4 и значений анаэробных индексов у больных с заболеваниями легких после АБТ

Группа	Сумма	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	ДАИ (N)	ДАИ леч
Норма	10,51±2,5	0,634±0,004	0,189±0,01	0,176±0,004	-0,576 (±0,012)		
Основная (3А) группа (до лечения)	4,15±1,35	0,562±0,008	0,247±0,007	0,191±0,008	-0,779 (±0,012)	-0,203	0,164*
Основная группа (после лечения)	6,95±1,06*	0,619±0,009*	0,200±0,009*	0,181±0,008	-0,615 (±0,013)*	-0,039*	
Группа (3Б) сравнения (до лечения)	4,05±1,01	0,563±0,007	0,248±0,007	0,189±0,009	-0,776 (±0,011)	-0,200	
Группа сравнения (после лечения)	5,20±0,95	0,580±0,011	0,236±0,008	0,184±0,009	-0,724 (±0,013)	-0,248	-0,052

Примечание. $M \pm t$ для $p < 0,05$, * – при сравнении показателей до и после лечения.

кислоты. Значения АИ имеют тенденцию к нормализации, что свидетельствует также о восстановлении среды обитания микроорганизмов (однако менее выраженном, чем в основной группе). Это связано с возможностью самовосстановления микрофлоры после устранения повреждающего фактора.

В целом побочных эффектов и аллергических реакций не выявлено. У 1 человека из группы ПЗЛ после 1-го дня приема «Стимбифида» появился кашицеобразный стул, который нормализовался при снижении дозы до 3 таблеток в сутки в течение 3 дней. В дальнейшем доза была увеличена до рекомендуемой, при этом послабления стула не отмечалось.

Некоторые пациенты в связи с выраженным эффектом продолжили прием «Стимбифида».

Выводы

1. БАД «Стимбифид» обладает высокой эффективностью в качестве стимулятора роста бифидобактерий у практически здоровых лиц, как с измененным составом кишечной микрофлоры, так и без него.

2. БАД «Стимбифид» можно назначать как пробиотическое и корригирующее дисбиотические нарушения средство как во время проведения антибактериальной терапии, так и после нее.

3. Препарат устраняет явления кишечной диспепсии (урчание, метеоризм), опосредованно приводит к устранению болевого синдрома и восстановлению двигательной активности кишечника.

4. БАД «Стимбифид» характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов.

Это позволяет рекомендовать использовать БАД «Стимбифид» с целью стимуляции роста бифидобактерий у практически здоровых лиц, а также для профилактики и устранения нарушений микробиоценоза, связанных с проведением АБТ.

Литература

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. // *Consilium medicum*. — 2008. — Т. 10, № 8. — С. 86–92.

2. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Прихно Н.И., Дубинин А.В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 63–70.

3. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры, *Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева)*. — 1994. — Т. 38, № 6. — С. 66–78.

4. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. КМК Scientific Press. Москва. 2003. — 220С.

5. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. Перевод с английского, Москва, «МИР», 1982.

6. Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Хронические заболевания кишечника. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор). *Клинический Вестник* N2. — 1998. — С. 22–25.

7. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. // *Consilium medicum*. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 376–381.

8. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника. // *Российский Медицинский журнал*. — 1999, №3. — С. 40–45.

9. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза. // *Рос. Гастроэнтерологический журнал*. — 1999, N4. — С. 49–55.

10. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С6 с изомерами методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ на изобретение № 2220755, 2002.

11. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3-х томах. — М. — Грантъ — 1998.

12. Gibson G.R., Macfarlane G.T. (edit.) *Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology*. // CRC Press. 1995, pp. 1–18.

13. Hentges D.J. *Human intestinal microflora in health and disease*. // New York: Academic Press, 1983.

14. Macfarlane G.T., Macfarlane S. *Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria*. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32 (Suppl. 222). — P. 3–9.

15. Salminen S., Isolauri E., Onela T. *Gut flora in normal and disordered states*. // *Chemotherapy*. — 1995. — Vol. 41 (Suppl 1). — P. 5–15.

16. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W., Strasbourg. — 1993. — Vol. 50p.

17. Tannock G.W. *Normal microflora*. // London: Chapman & Hall. 1995.

Редкие и труднодиагностируемые болезни тонкой кишки в амбулаторной практике терапевта

С.В. Юринова¹, Е.Г. Бурдина¹, А.Н. Вахлаков¹,
Л.Т. Полубояринова¹, Н.А. Кудинова⁴, Ю.П. Грибунов³, О.Н. Минушкин²

¹ФГБУ «Поликлиника N2» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,
³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,
⁴ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В сообщении приведены 2 случая редко встречающихся болезней кишечника – дивертикула Меккеля и болезни Крона. Оба заболевания были диагностированы на стадии осложнений (дивертикулит и кровотечение), что характерно для этих заболеваний.

Ключевые слова: Болезнь Крона.

The article discusses two cases of rare intestinal pathologies - Meckel's diverticulum and Crohn's disease. Both pathologies were diagnosed when their complications had developed (diverticulitis and bleeding) what is typical for these diseases.

Key words: Crohn's disease.

Выступая на пленуме Всесоюзного общества гастроэнтерологов (Душанбе 1977 г.), на котором обсуждались проблемы редкой и труднодиагностируемой патологии органов пищеварения, В.Х. Василенко подчеркнул, что мы распознаем только те болезни, которые знаем. Многие так называемые редкие болезни встречаются на самом деле не так уж и редко, а диагностируются действительно редко из-за малого знакомства с ними широкого круга врачей.

Диагностика болезней тонкой кишки – наиболее сложная и трудная проблема патологии желудочно-кишечного тракта. Трудности, с одной стороны, связывают с относительной редкостью многих заболеваний и незнанием их врачами, а с другой – с отсутствием адекватных методов исследования.

Клиническая диагностика болезней тонкой кишки базируется на синдроме хронической диареи, нарушении всасывания белка, электролитов, железа, витамина В₁₂. Дифференциальная диагностика заболеваний тонкой кишки основана на целенаправленном использовании рентгенологических, эндоскопических, гистологических и других методов. Основным инструментальным методом выявления органической патологии до сих пор остается рентгенологическое исследование, которое позволяет верифицировать большинство заболеваний тонкой кишки.

Дивертикулы тонкой кишки обнаруживаются при обследовании у 0,5–7,1% пациентов и в 0,3–4,5% аутопсий [21, 22].

Около 80% тонкокишечных дивертикулов выявляются в тощей кишке, 15% – в подвздошной кишке, в 5% – в обоих указанных отделах [18, 21]. Дивертикулы обычно располагаются по линии прикрепления брыжейки в отличие от дивертикула Меккеля, который развивается на противоположном от брыжейки конце кишечной стенки [14].

Большинство еюноилеальных дивертикулов протекает бессимптомно и в 40% случаев обнаруживается случайно [22].

Наиболее часто симптомы появляются при присоединении воспаления и характеризуются болью в животе (49%), желудочно-кишечным кровотечением (30%), могут сопровождаться диареей (1,1%) и лихорадкой (3,4%) [18]. Описаны также такие клинические проявления, как вздутие живота, перфорация, формирование кишечной непроходимости. Застой кишечного содержимого и из-

быточный бактериальный рост могут приводить к развитию синдрома мальабсорбции [13, 20].

Дивертикул Меккеля (ДМ) (J.F. Meckel junior, нем. анатом, 1781–1833) – это врожденный дивертикул подвздошной кишки. ДМ является остатком пупочно-кишечного протока, который соединяет среднюю кишку эмбриона с желточным пузырем и в норме подвергается обратному развитию после 6–8 нед внутриутробного развития [9].

Частота ДМ в популяции составляет 2–3%, клинически проявляется у 15–25% (из них 50% случаев – это дети до 10 лет, чаще мальчики, в остальных случаях ДМ манифестирует в возрасте до 30 лет) [14].

ДМ располагается на расстоянии 16 см от илеоцекального угла у новорожденного и 60–100 см у взрослого. Средняя длина его составляет около 5 см, но встречаются дивертикулы и от нескольких миллиметров до 11–15 см в диаметре. Форма его бывает цилиндрическая, шаровидная, червеобразная.

Гистологически стенка ДМ построена так же, как стенка тонкой кишки, однако в ней менее выражен мышечный слой. В слизистой оболочке ДМ нередко встречаются участки гетеротопированной слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки или ткани поджелудочной железы. Инородная ткань может продуцировать соляную кислоту или секрет поджелудочной железы, которые приводят к воспалению дивертикула либо к повреждению его стенок и развитию кровотечения.

Клинически ДМ в 95% случаев протекает бессимптомно. Клинические проявления возникают при присоединении осложнений (воспаления, кишечного кровотечения, непроходимости кишечника) и напоминают клиническую картину острого аппендицита, поэтому при операции по поводу аппендицита обязательно должна быть выполнена ревизия тонкой кишки на расстоянии до 1 м. Деструкция стенки дивертикула может привести к ее перфорации и перитониту. В случае сдавления кишки фиксированным ДМ может развиваться ее странгуляция, возможна также инвагинация.

Кишечное кровотечение обычно возникает из пептической язвы, образующейся в дивертикуле под воздействием пепсина и соляной кислоты, выделяемой гетеротопированной слизистой оболочкой желудка.

К методам диагностики ДМ относятся рентгенологическое исследование с контрастированием кишечника,



Рис. 1. Лапаротомия. Дивертикул Меккеля, выведенный в операционную рану.

лапароскопия, радиоизотопная скintiграфия брюшной полости с ^{99m}Tc -пертехнетатом, который накапливается в клетках эктопированного желудочного эпителия [1, 4, 5, 7, 8, 17, 12].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ДМ встречается редко, а диагностируется только на стадии осложнений, что иллюстрирует нижеприведенный клинический случай.

Б о л ь н о й К., 18 лет, обратился в поликлинику (март 2010 г.) с жалобами на жидкий стул до 6 раз в день, без видимых примесей, вздутие, урчание в животе, боли в околопупочной области и нижних отделах живота, уменьшающиеся после стула, потерю массы тела на 15 кг за 9 мес. Ухудшение состояния в течение года.

Из анамнеза известно, что в феврале 2009 г. был госпитализирован с подозрением на острый аппендицит. При лапароскопии выявлены вторичные изменения в червеобразном отростке, при ревизии подвздошной кишки установлен флегмонозно-измененный ДМ в 40 см от илеоцекального угла. Выполнена клиновидная резекция дивертикула и аппендэктомия (см. рис. 1).

Послеоперационный период на 6-е сутки осложнился развитием ранней спаечной тонкокишечной непроходимости. Была выполнена релапаротомия и произведено рассечение ущемляющего штранга. В дальнейшем послеоперационный период протекал тяжело с парезом кишечника. На контрольных рентгеновских снимках выявлены тонкокишечные арки и уровни, появилась перитонеальная симптоматика. При повторной релапаротомии через 3 дня выявлены флегмона терминального отдела подвздошной кишки с формированием конгломерата петель, флегмонозное изменение стенки кишки, увеличение лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки. Была выполнена резекция участка подвздошной кишки (100 см) с наложением илеотрансверзоанастомоза.

После выписки из стационара сохранялись жалобы на жидкий стул до 6 раз в день обычного цвета, без видимых примесей слизи и крови, вздутие, урчание в животе, боли в околопупочной области и нижних отделах живота, уменьшающиеся после дефекации. Масса тела за 2 мес уменьшилась на 10 кг. По этому поводу обследован в Институте гастроэнтерологии, где был поставлен диагноз синдрома короткой кишки. На фоне проводимой терапии ферментными препаратами, эубиотиками сохранялись вышеперечисленные жалобы, продолжала снижаться масса тела, развивалась анемия. Получал препараты железа парентерально с положительным эффектом.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Масса тела 47 кг, рост 176 см, индекс массы тела 15,2. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Пульс 80 ударов в 1 мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 120/80 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, умеренно вздут. На передней брюшной стенке послеоперационные рубцы. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочепускание не нарушено. Стул жидкий до 6 раз в день, обычного цвета, без видимых примесей.

В клиническом анализе крови гипохромная анемия (гемоглобин 102 г/л, цветовой показатель 0,7, эритроциты $3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$), анизцитоз. **В биохимическом анализе крови** отмечается снижение уровня сывороточного железа до 3,1 мкмоль/л (норма 10–30 мкмоль/л), ферритина до 22 мкг/л (норма 28–365 мкг/л).

Таким образом, выявлена железодефицитная анемия. Другие показатели, в том числе биохимические, без заметных отклонений от нормы. Причиной анемии в данном случае могло быть нарушение всасывания железа и кровотечение, о чем свидетельствовал положительный результат анализа кала на скрытую кровь.

С целью уточнения источника кровопотери выполнена следующая программа исследования.

Колоноилеоскопия: колоноскоп проведен в купол слепой кишки (в виде слепого кармана), где в области баугиниевой заслонки определяется послеоперационная деформация; неоднократные попытки провести эндоскоп, а также биопсийные щипцы через предполагаемую заслонку оказались безуспешными, содержимое из этой области не поступало. В просвете восходящей ободочной кишки вязкое кашицеобразное содержимое. Дистальнее печеночного изгиба в поперечной ободочной кишке определяется область илеотрансверзоанастомоза, который широко раскрывается, округлой формы, в этой области определяется подслизисто расположенный лигатурный материал голубого цвета. Далее эндоскоп проведен через анастомоз в подвздошную кишку. Ближайшие к анастомозу 4 складки подвздошной кишки изменены – слизистая на поверхности указанных складок отечна, ярко гиперемирована, на этом фоне определяются несколько эрозий округлой формы, размером до 1–1,5 мм, с налетом фибрина в центре и венчиком гиперемии по краям, расположенные рядом друг с другом в виде цепочек по поверхности складок. **Взят материал для биопсии** – 2 фрагмента слизистой подвздошной кишки из области эрозий и 1 фрагмент из области анастомоза, ткани мягкие, контактное кровотечение. В проксимальных отделах подвздошной кишки на расстоянии около 50 см от области анастомоза слизистая розовая, бархатистая. Просвет остальных отделов толстой кишки не деформирован, в просвете умеренное количество кишечного содержимого, что затрудняет детальный осмотр слизистой оболочки, складки выражены, полулунной и треугольной формы, хорошо расправляются при инсuffляции воздухом, тонус кишки сохранен. Слизистая толстой кишки во всех отделах розовая, блестящая, сосудистый рисунок прослеживается во всех отделах. **Заключение:** эндоскопические признаки эрозивного илеита. Состояние после резекции подвздошной кишки, наложения илеотрансверзоанастомоза.

Гистологическое исследование биопсийного материала: обрывки слизистой оболочки толстой кишки с отеком, очаговыми кровоизлияниями и выраженным воспалением (в клеточном составе воспаления лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, гистиоциты с примесью нейтрофильных лейкоцитов).

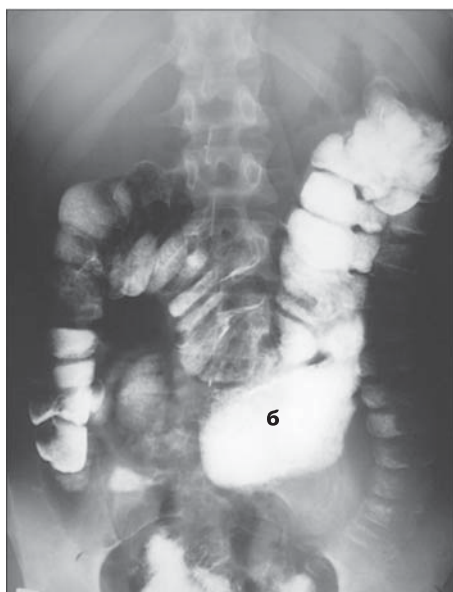
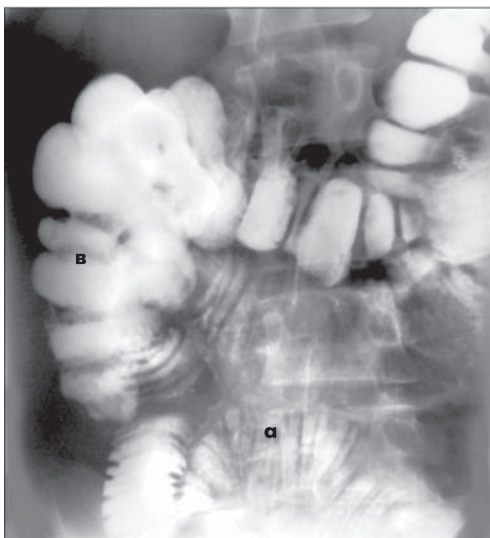


Рис. 2. Ирриграммы. Петли тонкой кишки резко расширены (а), часть тонкой кишки расширена в виде «мешка» (б) и подпаяна к поперечной ободочной. Восходящий отдел ободочной кишки не расширен (в).

Видеокапсульная энтероскопия: эрозивно-геморрагический энтерит. **Ирригоскопия:** бариевой взвесью выполнены все отделы ободочной кишки и через илеотрансверзоанастомоз. Петли тонкой кишки расширены. Перед анастомозом часть тонкой кишки расширена в виде «мешка» и подпаяна к поперечной ободочной кишке. Восходящая ободочная кишка не расширена, опорожняется. После дефекации задерживается контрастный препарат в подпаянной петле тонкой кишки (рис. 2).

С учетом клинико-инструментальных данных было высказано предположение о наличии у больного эрозивно-геморрагического энтерита как следствие перенесенных операций.

Рекомендована терапия месалазином (Салофальк) в дозе 500 мг 4 раза в день, пинаверия бромидом (Дисетел) 50 мг · 3 раза, препаратами железа (сорбифер дурулес).

На фоне терапии состояние пациента оставалось без динамики, сохранялись прежние жалобы. Через 6 мес в кале стали появляться следы крови. Несмотря на прием препаратов железа в течение всего времени, у больного сохранялась и нарастала железодефицитная анемия: гемоглобин 52 г/л, цветовой показатель 0,52, эритроциты $3,55 \cdot 10^{12}/л$, анизоцитоз, микроцитоз.

Биохимический анализ крови выявил снижение уровня сывороточного железа до 4,7 мкмоль/л (норма 10–30 мкмоль/л).

Пациент госпитализирован в стационар в ноябре 2010 г. Повторное обсуждение с привлечением хирургов, гастроэнтерологов позволило сделать заключение о «трофическом» характере персистирующих изменений тонкой кишки и необходимости реконструктивной операции.

В плановом порядке выполнена лапаротомия. Интраоперационно: в брюшной полости выпота нет. Выраженный рубцово-спаечный процесс во всех отделах брюшной полости. Брюшина во всех отделах блестящая, гладкая. Печень обычного размера, поверхность ее гладкая. Желчный пузырь не увеличен, конкрементов не содержит. Поджелудочная железа, селезенка осмотру недоступны из-за спаечного процесса. Желудок без патологии. Тонкая кишка не расширена, перистальтирует, стенка ее видимо не изменена. Органы малого таза без видимой патологии. Отмечаются увеличенные до 1 см мезентериальные лимфатические узлы, пальпаторно обычной плотности. Илеоцекальный угол: культи подвздошной кишки не определяется, купол слепой ушит наглухо, в средней трети поперечной ободочной кишки илеотрансверзоанастомоз «бок в бок» длиной 15 см. Выполнены резекция тонкой кишки с формированием илеоасцендоанастомоза «конец в бок», дренирование брюшной полости.

Ближайший послеоперационный период протекал гладко. Консервативная терапия в условиях стационара дала положительный эффект: болевой синдром купирован, состояние больного улучшилось, послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты в срок.

После выписки из стационара пациент отметил нормализацию стула до 1 раза в день, прибавку массы тела на 4 кг за месяц, в анализе крови гемоглобин 117 г/л, цветовой показатель 0,70, эритроциты $5,01 \cdot 10^{12}/л$.

Данный клинический пример подтверждает положение о том, что ДМ диагностируется на стадии осложнений. Дивертикул, до 18-летнего возраста протекавший бессимптомно, манифестировал клиническими симптомами, обусловленными развитием флегмоны дивертикула. Предоперационная концепция строилась на наличии острой хирургической патологии (острый аппендицит, перфорация, кровотечение). В дальнейшем послеоперационный период дважды осложнялся кишечной непроходимостью. Оперативное пособие привело к формированию слепых карманов, трофическим нарушениям слизистой, кровотечению и как следствие — железодефицитной анемии, что потребовало хирургической коррекции, которая была проведена с положительным эффектом.

Болезнь Крона (БК) — неспецифический воспалительный гранулематозный процесс, поражающий различные отделы желудочно-кишечного тракта, но преимущественно тонкую и толстую кишку. Заболевание характеризуется сегментарностью поражения, рецидивирующим течением с образованием воспалительных инфильтратов, глубоких продольных язв, наружных и внутренних свищей, перианальных абсцессов, стриктур и развитием кишечной непроходимости [9].

В 1932 г. Крон, Гинзбург и Оппенгеймер впервые описали болезнь, названную ими регионарным илеитом [19]. Однако впоследствии выяснилось, что патологический процесс может локализоваться не только в подвздошной и тощей кишке, но и в двенадцатиперстной кишке, желудке, пищеводе и даже на слизистой шек. Заболевание известно и под другими названиями, например, гранулематозный энтерит, терминальный илеит, но

термин «болезнь Крона» — самый правильный, поскольку гранулемы наблюдаются не во всех случаях, а поражение подвздошной кишки встречается довольно часто, но не всегда [6, 9, 10, 16].

Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдается приблизительно в 35% случаев, подвздошной и толстой кишки — в 45%, БК толстой кишки — приблизительно в 20%. Изолированное поражение аноректальной области отмечается только у 3% больных. Могут поражаться и одновременно несколько участков желудочно-кишечного тракта.

Частота возникновения составляет 2–4 случая на 100 000 жителей в год, распространенность — 30–50 больных на 100 000 жителей [6, 10, 16].

Заболевание наблюдается в любом возрасте, но чаще в молодом. Первый пик приходится на 12–30 лет, второй — около 50 лет.

Клиническая картина зависит от локализации и распространенности процесса, варианта течения.

Основными проявлениями БК являются боль в животе, диарея, утомляемость, лихорадка, потеря массы тела.

Поражение толстой кишки чаще сопровождается диареей и болью в животе.

Поражение тонкой кишки чаще начинается в молодом возрасте с утомляемости, похудания, неприятных ощущений или болей в правой подвздошной области, диареи. Также могут быть тошнота, рвота, снижение аппетита, субфебрильная температура.

Внекишечные проявления БК можно разделить на три группы. К первой относятся артриты, эписклерит, афтозный стоматит, узловая эритема и гангренозная пидермия. Они не требуют специального лечения.

Вторая группа включает анкилозирующий спондилит и сакроилеит, увеит и первичный склерозирующий холангит, которые требуют специального лечения.

Проявления этих групп неразрывно связаны с воспалением кишечника.

Третья группа проявлений обусловлена нарушениями всасывания. К ним относятся мочекаменная болезнь, желчнокаменная болезнь, анемия, нарушения свертывания крови и др. [3, 6, 10, 11, 16].

Клинический случай болезни Крона.

Больной Л., 32 года, обратился в поликлинику с жалобами на ноющие боли в эпигастрии с распространением в подреберья, вздутие живота, жидкий стул, общую слабость, снижение массы тела и уровня гемоглобина. Вышеперечисленные жалобы появились около 5 мес назад и имели тенденцию к нарастанию. Это явилось основанием для обследования больного с целью установления источника кровотечения. Была выполнена следующая программа исследования.

Рентгенологическое исследование желудка и тонкой кишки в марте 2009 г. Пищевод свободно проходим, контуры его ровные, четкие, стенки эластичные. Функция кардии не нарушена. Желудок натощак пуст, нормотоничен. Складки слизистой прослеживаются во всех отделах среднего калибра, эластичны. Перистальтика равномерна, глубокая по обеим кривизнам. Начальная эвакуация своевременная. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована по большой кривизне, петля двенадцатиперстной кишки без особенностей. При исследовании пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке после дополнительного приема 200 мл бариевой взвеси изменений рельефа слизистой в тощей кишке не обнаружено, выявлены признаки гипотонической дискинезии подвздошной кишки в виде за-

медления пассажа бария и ускорения пассажа после приема пищи (рис. 3).

Заключение: органические изменения в пищевом тракте, желудке не обнаружены. Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Изменение моторики в подвздошной кишке.

УЗ-исследование (март 2009): щитовидная железа: правая доля $40 \times 1 \times 17$, объем $4,5 \text{ см}^3$ структура неоднородная, в среднем сегменте — однородный узел $12,4 \times 11,6$ мм, левая доля $36 \times 13 \times 18$ мм, объем $4,38 \text{ см}^3$, структура неоднородная, с единичными мелкими коллоидными включениями. Печень не увеличена, структура однородная, внутрипеченочные сосуды и желчные протоки не расширены, воротная вена 10,3 мм. Желчный пузырь с перегибом в шейке, стенки уплотнены, не утолщены. Поджелудочная железа не увеличена, структура однородная. Селезенка не увеличена, структура однородная. Почки: правая расположена ниже обычного, нормальных размеров, в среднем сегменте — жидкостное двухкамерное образование 27×23 мм, в нижнем сегменте — внутрипаренхимная киста 4 мм, чашечно-лоханочная система не расширена. Заключение: узел правой доли щитовидной железы. Кисты правой почки.

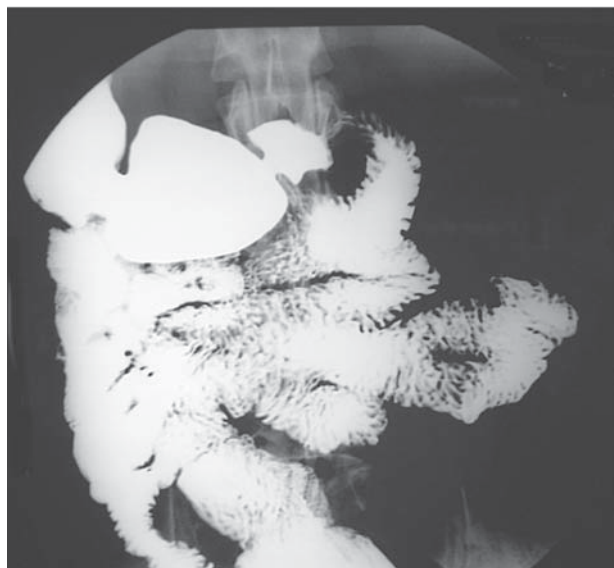
ЭГДС (март 2009): пищевод свободно проходим, слизистая и рельеф не изменены, имеется хиатальная грыжа. В желудке жидкое содержимое с примесью желчи. Стенки эластичные, перистальтика прослеживается медленная. В препилорическом отделе на передней стенке к малой кривизне видна протрузия с линейным белесоватым рубцом и налетом фибрина вокруг. Следов крови нет. В начальных отделах двенадцатиперстной кишки желчь, слизистая бледная, эрозий, язв не выявлено. Признаков кровотечения нет. Заключение: ГПОД. Хронический гастрит. Нельзя исключить язвенный дефект препилорического отдела в стадии почти полного рубцевания либо хроническую эрозию. Признаков кровотечения из верхних отделов ЖКТ не обнаружено.

Эти исследования источника кровотечения не установили. Дальнейший поиск был направлен на обнаружение источника кровотечения из нижележащих отделов кишечника. С этой целью была проведена колоноскопия.

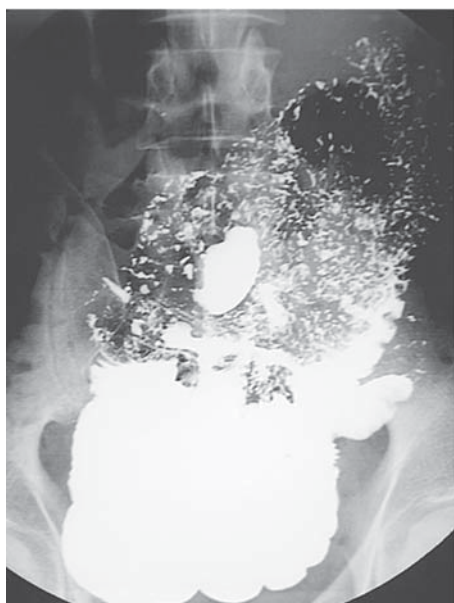
Колонофиброскопия (март 2009 г.). При пальцевом исследовании на перчатке кровь. Аппарат введен в слепую кишку — на всем протяжении в просвете темное кишечное содержимое с примесью алой крови. На стенках кишки во всех отделах наложения слизи и алой крови в большом количестве. Слизистая, доступная осмотру, бледная, гладкая, блестящая, тонус стенок сохранен. В толстой кишке источников активного кровотечения не обнаружено. В слепой кишке примесь крови со сгустками, устье аппендикса щелевидной формы, слизистая вокруг без особенностей. Баугиниева заслонка в форме розетки, складки мягкие, эластичные, покрыты наложениями темной и алой крови. Из подвздошной кишки поступает жидкое содержимое темно-вишневого цвета. В подвздошной кишке большое количество жидкого содержимого, слизистая отечная, гиперемирована, рыхлая, покрыта наложениями красного цвета. Произведено неоднократное введение раствора аминокaproновой кислоты с последующей аспирацией. Из проксимальных отделов кишки продолжает поступать окрашенное кровью содержимое.

Заключение: картина продолжающегося, вероятно, тонкокишечного кровотечения. Нельзя исключить БК.

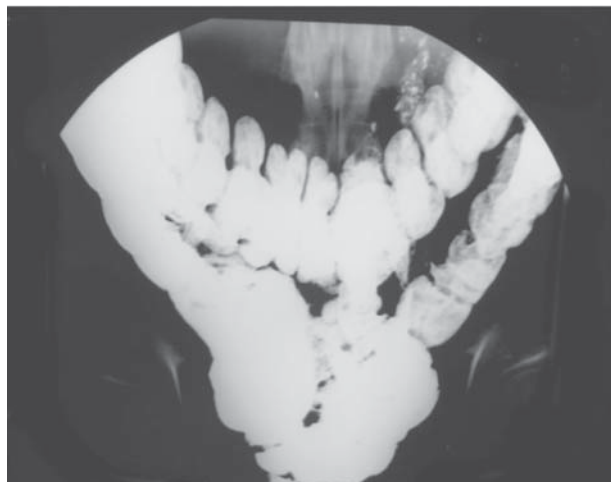
Продолжающееся кровотечение явилось основанием для операции. При проведении лапаротомии был установлен дефект слизистой оболочки подвздошной кишки 3 мм в диаметре. Состояние расценено как острая язва подвздошной кишки и проведена клиновидная резекция этого участка.



а



б



в

Рис. 3. Рентгенограммы желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки: а – луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, рельеф слизистой тощей кишки не изменен; б – через 60 мин бариевая взвесь контрастировала проксимальные отделы подвздошной кишки; в – через 15 мин после приема пищи контрастировались подвздошная, толстая и прямая кишки.

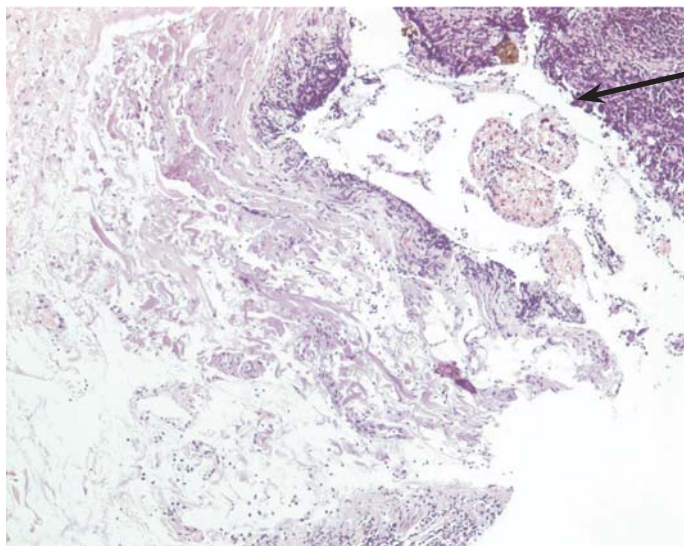


Рис. 4. Отек всех слоев стенки тонкой кишки, выраженный полнокровие сосудов, многочисленные лейкоцитозы. Пейерова бляшка с дефектом, выполненным свертками крови и фибрином. Окраска гематоксилином и эозином, x100.

Гистологическое исследование оперативно удаленного участка подвздошной кишки (6 фрагментов): фрагменты подвздошной кишки с отеком всех слоев стенки (слизистой, подслизистой и мышечной оболочек), выраженным острым полнокровием сосудов, многочисленными лейкоцитозами. Обнаруживается пейерова бляшка с дефектом, выполненным свертками крови и фибрином (см. рис. 4).

В зоне дефекта обнаруживаются многочисленные сосуды капиллярного типа и мелкого калибра со свежими тромбами. Заключение: острая язва слизистой оболочки в области пейеровой бляшки.

Несмотря на то что специфической гранулемы установлено не было, на основании локализации процесса (терминальный отдел подвздошной кишки), глубины инфильтрации, наличия язвы, осложненной кровотечением, заболевание расценено как болезнь Крона и назначена противовоспалительная терапия месалазином (Пентасой) в суточной дозе 3 г.

В послеоперационном периоде больной продолжал наблюдаться в поликлинике. По мере восстановления работы кишечника было начато постепенное снижение дозы Пентасы, темп которого был определен самим больным, вплоть до полной отмены, после которой вновь появились кишечные расстройства (учащение стула и следы крови в стуле). Терапия Пентасой была возобновлена и через 1,5 нед восстановилась работа кишечника. В последующем доза Пентасы была уменьшена до 2 г в сутки. Сохранялось удовлетворительное самочувствие, работа кишечника без патологических примесей в кале. Толщина стенки в области «интереса» сохранялась в пределах 3 мм (по данным УЗИ).

Диагноз болезни Крона в приведенном случае был поставлен по совокупности признаков. Эффективность противовоспалительной терапии, которая проводилась в послеоперационном периоде, и возврат клинических симптомов после отмены препарата подтвердили диагностическую концепцию.

В нашем сообщении приведены 2 случая редко встречающихся болезней кишечника – дивертикула Меккеля

и болезни Крона. Оба заболевания были диагностированы на стадии осложнений (дивертикулит и кровотечение), что подтверждают данные литературы о том, что эти болезни верифицируются, как правило, на стадии осложнений (особенно дивертикул Меккеля).

Болезнь Крона, протекающая с тем или иным симптомокомплексом, требует адекватного обследования, позволяющего установить диагноз болезни, за которым следует лечение, способное предотвратить ее осложненное течение. И, наконец, самое главное — информация о том, что, кроме часто встречающихся болезней, есть и редкие, должна стать стимулом к их поиску.

Литература

1. Абалсамов П.К. *Плановая хирургия*. — Москва. — 2000 г. — С. 12–14.
2. Белоусова Е.Ю., *Язвенный колит и болезнь Крона*. — Тверь. — Триада. — 2002. — 128 С.
3. Беренс Р., Будерус Ш., Келлер К.М. и соавт. *Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков*. — 2006. — 47 С.
4. Блинников О.И. *Лапароскопическая диагностика неотложных заболеваний органов брюшной полости у детей*. // Журнал Педиатрической лапароскопии. — 2000.
5. Вербицкий Д.А. *Дивертикул Меккеля*. *Детская хирургия*. — 2003.
6. *Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону под редакцией Фаучи Э. Браунвальда Ю.* том 5. — Москва. — 2005. — С. 1965–1980.
7. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Красовская Т.В. *Абдоминальная хирургия у детей*. — М. — 1988. — С. 166.
8. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В. *Заболевания, вызванные дивертикулом Меккеля* // *Хирургия*. — 1976. — №10. — С. 50.
9. *Общая врачебная практика. Под ред. Дж. Нобеля*. — 2005. — С. 946, 952–956.
10. Огороков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов. Том 1*. — Москва. — 2005. — С. 253–263.

11. Парфенов А.И. *Болезнь Крона: к 70-летию описания терминального илеита* // *Consilium medicum*. — 2002. — Том 4. — № 1 — С. 33–38.

12. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сиваш Э.С. и др. *Алгоритм диагностики болезней тонкой кишки* // *Терапевтический архив*. — 2008. — № 4. — С. 46–51.

13. Пасечников В.Д., Чуков С.З. *Дивертикулы желудочно-кишечного тракта*. // *Consilium medicum*. — 2005. — Том 7. — № 2 — С. 3–13.

14. Пасечников В.Д., Чуков С.З. *Дивертикулы тонкой кишки*. // *Участковый терапевт*. — 2009. — № 2. — С. 12.

15. Румянцев В.Г., *Язвенный колит*. — Москва. — 2009. — С. 413.

16. Яхонтова О.И., Рутгайзер Я.М., Валенкевич Л.Н. *Хронические болезни кишечника*. — 2002. — С. Петербург. — С. 125–129, 159–164.

17. Vouy L. *Распространенность, осложнения и лечение дивертикула Меккеля* // *Русский медицинский журнал*. — 2001. — С. 21–23.

18. Chiu E.J., Shyr Y.M., Su C.H. et al. *Diverticular disease of the small bowel*. // *Hepatogastroenterology*. — 2000. — V. 47. — P. 181–184.

19. Crohn B.B., Ginsberg L., Oppenheimer G.D. // *JAMA* — 1932. — Vol. 99:— P. 1323–1359.

20. Hamada N., Ishizaki N., Shirahama K. et al. *Multiple duodenojejunal diverticula causing massive intestinal bleeding*. // *J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 35. — P. 159–162.

21. Longo W.E., Vermava A.M. *Clinical implications of jejunoileal diverticular disease*. // *Dis. Colon, Rectum*. — 1992. — Vol. 35. — P. 381–388.

22. Tsiotos G.G., Famell M.B., Ilstrup D.M. *Nonmeckelian jejunalilean diverticulosis. An analysis of 122 cases* // *Surgery*. — 1994. — Vol. 116. — P. 726–732.

Эффективность противомикробных средств растительного происхождения в коррекции микробиоценоза кишечника у больных функциональными заболеваниями кишечника и при антибиотикоассоциированной диарее

О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата Сангвиритрин в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом дисбактериоза и при антибиотикоассоциированных диареях.

Исследуемые группы: 1-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора – у 12, функциональный запор – у 3) с синдромом дисбактериоза, подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования; 2-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи – у 10, функциональная диарея – у 5) с синдромом дисбактериоза, также подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования; 3-я группа – 15 пациентов с бронхолегочной патологией с развившимися антибиотикоассоциированными диареями.

Проведенное исследование установило, что Сангвиритрин представляет собой эффективный препарат для лечения пациентов, страдающих функциональными заболеваниями кишечника, сопровождающимися дисбактериозом, и при антибиотикоассоциированных диареях. Введение его в комплексную терапию функциональных заболеваний кишечника позволяет достигнуть высокой эффективности (в среднем 84%), в ряде случаев можно использовать препарат в виде монотерапии. Эффективность монотерапии Сангвиритрином составила 78,8%. Сангвиритрин характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

Ключевые слова: Сангвиритрин, функциональные заболевания кишечника, антибиотикоассоциированная диарея, микробиоценоз, короткоцепочечные жирные кислоты.

Purpose : To evaluate clinical effectiveness of preparation Sangviritrin for treating functional pathologies of intestines with a disbacteriosis syndrome and for treating antibiotic-associated diarrhea.

Materials and methods:

Group 1 - 15 patients with functional disorders of intestines (irritated bowel syndrome with prevailing constipation - 12 patients; functional constipation with a disbacteriosis syndrome confirmed by laboratory-instrumental examinations - 3 patients). Group 2 - 15 patients with functional disorders of intestines (irritated bowel syndrome with prevailing diarrhea- 10 patients; functional diarrhea with a disbacteriosis syndrome confirmed by laboratory-instrumental examinations - 5 patients). Group 3 - 15 patients with pulmonary pathology having antibiotic-associated diarrhea.

The studies performed have found out that preparation Sangviritrin is an effective agent for treating patients suffering of functional intestinal disorders which are accompanied by disbacteriosis as well as it is effective for treating antibiotic-associated diarrhea. If to include this preparation into a complex therapy for treating functional intestinal disorders, the therapeutic effectiveness may be as high as 84% (in average). Sometimes this preparation may be used as monotherapy. Sangviritrin as monotherapy was effective in 78.8%. The preparation is safe and well-tolerated by patients.

Key words: Sangviritrin, functional intestinal disorders, antibiotic-associated diarrhea, microbiocenosis, short-chain fatty acids.

Коррекция микробиоценоза тонкой и толстой кишки входит в обязательную программу лечения больных функциональными заболеваниями кишечника, так как они всегда сопровождаются нарушением качественного и количественного состава микрофлоры [1, 4, 6, 7–9, 12].

Цель, которая преследуется введением препаратов, воздействующих на микрофлору кишечника, – это повышение эффективности основных патогенетических средств, направленных на устранение моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и купирование симптомов кишечной диспепсии, а также предотвращение феномена «уклонения» действия основного лечения за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника.

Особое место занимают нарушения микробиоценоза вследствие приема антибактериальных препаратов [5, 10].

По данным разных авторов, антибиотикоассоциированная диарея (ААД) развивается у 5–30% больных в

зависимости от используемой группы антибактериальных средств и подразделяется на диарею, обусловленную микроорганизмами *Clostridium difficile* (10–20% от числа всех случаев диареи), и идиопатическую диарею.

В развитии ААД участвуют многие факторы:

– усиление перистальтической активности кишечника вследствие действия компонентов, входящих в состав антибактериального средства (например, клавулановая кислота);

– повреждение (нарушение целостности) покровного эпителия слизистой оболочки кишечника, тем самым создаются условия для суперинфекций и активизации индигенных факультативных и условно-патогенных микроорганизмов;

– уменьшение ферментативной активности нормальной микрофлоры и нарушение колонизационной резистентности и др.

Таким образом, коррекция нарушений микробиоценоза при ААД, так же как и при функциональных заболеваниях кишечника, является необходимым компонентом лечения.

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника, включает в себя две большие группы препаратов – пребиотики и пробиотики (эубиотики).

Особое место занимают препараты, используемые для селективной или неселективной деконтаминации условно-патогенных микроорганизмов. К ним относятся фаги, препараты на основе культур бактерий, обладающих антагонистической активностью в отношении условно-патогенной флоры, энтеросорбенты, синтезированные кишечные антисептики и антибиотики.

Привлекают к себе внимание противомикробные средства на основе лекарственных растений.

К таким средствам относится препарат «Сангвиритрин» (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия), который получают из растений рода *Macleaya* семейства *Ranunculaceae* – маклей сердцевидная (*Macleaya cordata*) и маклей мелкоплодная (*M. Microcarpa*).

«Сангвиритрин» представляет собой смесь биосульфатов двух близких по структуре и свойствам четвертичных бензо(с)фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина. Препарат действует бактериостатически и обладает широким спектром антимикробной активности, ингибируя развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов, патогенных простейших. «Сангвиритрин» также активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Цель нашего исследования – оценка клинической эффективности препарата «Сангвиритрин» в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом дисбактериоза и при антибиотикоассоциированных диареях.

Материал и методы

В исследование включали:

- пациентов в возрасте старше 18 лет;
- мужчин и женщин, согласных выполнять процедуры исследования;
- страдающих функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника – СРК, функциональный запор – ФЗ, функциональная диарея – ФД) (Римские критерии III, 2006 г.);
- пациентов с острыми (и обострением хронических) заболеваниями легких с развившейся антибиотикоассоциированной диареей.

Критериями исключения являлись:

- тяжелая органическая патология кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- тяжелая соматическая патология (сердечно-сосудистая патология, дыхательная недостаточность и др.);
- онкологическая патология любых органов и систем.

Исследуемые группы:

1-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора – у 12, функциональный за-

пор – у 3) с синдромом дисбактериоза, подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования.

2-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи – у 10, функциональная диарея – у 5) с синдромом дисбактериоза, также подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования.

3-я группа – 15 пациентов ОЗЛ и ХНЗЛ с развившимися антибиотикоассоциированными диареями.

Средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп составил $38,6 \pm 7,1$ и $41,4 \pm 6,9$ года соответственно.

Возраст пациентов 3-й группы составил $51,8 \pm 8,4$ года (от 19 лет до 71 года).

Соотношение мужчин и женщин в 1, 2, 3-й группах – 1:6, 1:5, 1:2 соответственно.

Продолжительность заболевания в 1-й и 2-й группах составила $7,6 \pm 4,7$ и $8,1 \pm 5,2$ года соответственно.

Критериями оценки эффективности препарата «Сангвиритрин» служили:

- динамика клинических симптомов;
- время транзита по кишечнику активированного угля – «карболеновая» проба до и после лечения (в норме время транзита составляет 24–48 ч);
- определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале до и после лечения.

Оценка переносимости и безопасности проводилась на основании регистрации побочных реакций, отмеченных в регистрационных картах и дневниках наблюдения, а также по результатам общего и биохимического исследований крови.

„Сангвиритрин” назначали по 2 (0,01 г) таблетки 3 раза в день во время еды в течение 14–20 дней.

Результаты и обсуждение

Больные с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК-З и ФЗК-Д) исходно (табл. 1, 2) предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности и локализации (в 80 и 66,7% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно), изменение частоты дефекаций в 100% случаев (менее 3 раз в неделю – при запоре или более 3 раз в сутки – при диарее), изменения формы и консистенции стула (в 100% случаев в 1-й и 2-й группах), урчание (33,3 и 80% соответственно) и метеоризм (73,3 и 53,3% соответственно).

На фоне 14–20-дневного курса лечения препаратом «Сангвиритрин» (см. табл. 1) пациенты с СРК-З и ФЗ отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике: боли купированы у 6 человек (40%), значительно уменьшились у 4 человек (26,7%), не изменилась интенсивность боли только у 2 пациентов (13,3%). Частота дефекаций нормализовалась у 10 (66,7%) человек, стала чаще у 3 пациентов (20%), не изменилась у 2 (13,3%).

Стул стал оформленным (мягким, крутым) у 7 больных (46,6%), у 3 (20%) пациентов сохранился твердый кал. Полуоформленный и кашицеобразный стул отметили 4 (26,7%) и 1 (6,7%) пациент.

Метеоризм уменьшился или исчез у 9 пациентов (60%), урчание в животе уменьшилось или исчезло у 4 (26,6%).

Ускорился транзит карболена по пищеварительному тракту («карболеновая» проба) с $61,2 \pm 5,7$ ч до $37,4 \pm 3,8$ ч.

Таблица 1

Динамика клинических симптомов у больных СРК-3 и ФЗ до и после лечения препаратом «Сангвиритрин»

Параметры	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула менее 3 раз в неделю	15 (100%)	2 (13,3%)	3 (20%)	10 (66,7%)
Боли в животе	12 (80%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	6 (40%)
Метеоризм	11 (73,3%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)
Урчание	5 (33,3%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Консистенция кала:				
жидкий	—	—	—	—
кашицеобразный	—	—	1 (6,7%)	—
полуоформленный	—	—	4 (26,7%)	—
оформленный, мягкий	—	—	5 (33,3%)	—
крутой, твердый	2 (13,3%)	—	2 (13,3%)	—
	13 (86,7%)	—	3 (20%)	—
«Карболеновая» проба	61,2 ± 5,7 ч	37,4 ± 3,8 ч*		

* достоверное изменение времени транзита по "карболеновой" пробе.

Таблица 2

Динамика клинических симптомов у больных СРК-Д и ФД до и после лечения препаратом «Сангвиритрин»

Параметры	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула более 3 раз в сутки	15 (100%)	2 (13,3%)	6 (40%)	7 (46,7%)
Боли в животе	10 (66,7%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Метеоризм	8 (53,3%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)
Урчание	12 (80%)	3 (20%)	3 (20%)	6 (40%)
Консистенция кала:				
жидкий	3 (20%)	—	0	—
кашицеобразный	5 (33,3%)	—	3 (20%)	—
полуоформленный	7 (46,7%)	—	5 (33,3%)	—
оформленный, мягкий	0	—	6 (40%)	—
крутой	0	—	1 (6,7%)	—
«Карболеновая» проба	12,5 ± 1,4 ч	19,9 ± 2,1 ч		

Необходимо отметить, что при лечении препаратом «Сангвиритрин» у 5 (33,3%) пациентов (из 6, или 40%), постоянно принимающих слабительные средства, дозу слабительных препаратов удалось уменьшить.

Клинический эффект проявился уже на 5–6-й день лечения.

Пациенты группы СРК-Д и ФД также отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике (см. табл. 2): боли были купированы у 4 человек (26,7%), уменьшились у 4 человек (26,7%), не изменилась интенсивность болей у 2 пациентов (13,3%). Частота стула нормализовалась у 7 пациентов (46,7%), урежение дефекаций достигнуто у 6 пациентов (40%). Частота стула не изменилась у 2 (13,3%).

Значительно улучшилась консистенция кала. Стул оформился у 7 больных (46,7%), у 5 человек (33,3%) и 3 (20%) стал полуоформленным или кашицеобразным. Жидкого стула после лечения не фиксировалось.

Метеоризм уменьшился или исчез у 7 человек (46,6%), урчание в животе уменьшилось или исчезло у 9 пациентов (60%).

Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболеновая» проба) с 12,5 ± 1,4 до 19,9 ± 2,1 ч.

Необходимо отметить, что монотерапия препаратом «Сангвиритрин» была эффективна у 5 (33,3%) пациентов.

Клинический эффект проявился на 4–5-й день лечения.

Таким образом, анализ клинической картины свидетельствует о высокой эффективности комплексного лечения (81,3% при ФЗК-3 и 86,7% при ФЗК-Д) и быстром (в среднем на 5-й день) ответе на него при включении в терапию препарата «Сангвиритрин».

Методом ГЖХ-анализа [11] определяли количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК¹) в кале.

Результаты определения абсолютного содержания КЖК в кале у больных с функциональными заболеваниями кишечника на фоне лечения представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, у больных с функциональными заболеваниями кишечника с преобладанием запора (СРК-3 и ФЗ) исходно отмечалось снижение абсолютного содержания кислот (до 5,27 ± 1,54 мг/г при норме 10,51 ± 2,25 мг/г). При ФЗК с преобладанием диареи констатировалось повышение абсолютной концентрации кислот (до 16,75 ± 2,17 мг/г).

После проведенного курса лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у больных ФЗК отмечается нормализация (или тенденция к нормализации) абсолютного содержания кислот (выявлено ее повышение при ФЗК с преобладанием запора и снижение при ФЗК с преобладанием диареи).

Результаты изучения профилей C²-C⁴ (т.е. относительного содержания указанных кислот²), вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений анаэробных индексов³, отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, у больных исследуемых групп на фоне лечения представлены также в табл. 3.

Как видно из представленных данных, у больных ФЗК с преобладанием запора в профиле C₂-C₄ кислот

¹ К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂-C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомаляную (изоC₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоC₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоC₆) и капроновую (C₆) кислоты.

² pC_n = C_n / (C₂ + C₃ + C₄).

³ AI = отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислоты.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (в мг/г), профилей КЖК C₂–C₄, значений анаэробных индексов, суммарного содержания отдельных изокислот (ризоСн) и отношения изокислот к кислотам с неразветвленной цепью (изоСн/Сн) (в ед.) в кале у больных ФЗК до и после лечения препаратом «Сангвиритрин» и у практически здоровых лиц

Группа	Σ (C ₂ –C ₆)	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	piСн	iСн/Сн
Норма	10,51±2,25	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 ±0,012	0,059±0,015	0,430±0,025
СРК-3 и ФЗ (до лечения)	5,27±1,54*	0,729±0,006*	0,146±0,005*	0,125±0,004*	-0,371 ±0,009*	0,099±0,021*	0,693±0,052*
СРК-3 и ФЗ (после лечения)	8,04±1,11**	0,665±0,005**	0,168±0,006**	0,167±0,004**	-0,503±0,011**	0,071±0,011**	0,507±0,035**
СРК-Д и ФД (до лечения)	16,75±2,17*	0,505±0,005*	0,278±0,006*	0,217 ±0,003*	-0,980±0,012*	0,032±0,009*	0,129±0,015*
СРК-Д и ФД (после лечения)	11,63±1,56**	0,604±0,005**	0,211±0,006**	0,185 ±0,003**	-0,655±0,012**	0,041±0,012	0,311±0,015**

Примечание. М±m, для p<0,05.

* – p<0,05 при сравнении показателей с нормой, ** – p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения.

исходно наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты при снижении долей пропионовой и масляной кислот по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых лиц. Значения АИ отклонены в область слабоотрицательных значений (-0,371±0,009 ед.).

У больных ФЗК с преобладанием диареи в профиле C₂–C₄ кислот исходно наблюдается повышение относительного количества пропионовой (в большей степени) и масляной кислот при снижении уровня уксусной кислоты по сравнению с группой здоровых лиц. Значения АИ отклонены в область отрицательных значений (-0,980±0,012 ед.).

На фоне лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у пациентов ФЗК-3 отмечается достоверное снижение доли уксусной кислоты (с 0,729±0,006 до 0,665±0,005 ед.) при возрастании уровней пропионовой и масляной кислот (с 0,146±0,005 до 0,168±0,006 ед. и с 0,125±0,004 до 0,167±0,004 ед. соответственно).

При ФЗК-Д, напротив, отмечается достоверное снижение уровней пропионовой и масляной кислот (с 0,278±0,006 до 0,211±0,006 ед. и с 0,217±0,003 до 0,185±0,003 ед. соответственно) при повышении доли уксусной кислоты (с 0,505±0,005 до 0,604±0,005 ед.).

При этом после лечения значения АИ отклоняются в область нормальных значений (с -0,371±0,009 до -0,503±0,011 ед. при ФЗК-3 и с -0,980±0,012 до -0,655±0,012 ед. при ФЗК-Д).

Результаты исследования суммарного содержания изокислот и отношения изокислот к кислотам с неразветвленной цепью в кале у больных ФЗК представлены также в табл. 3, из которой видно, что исходно при ФЗК с преобладанием запора отмечается повышение указанных параметров, при ФЗК с преобладанием диареи – их снижение.

После проведенного курса лечения значения суммарного содержания изокислот и отношения изокислот к кислотам с неразветвленной цепью в кале у больных ФЗК имеют тенденцию к нормализации (или нормализуются). Отмечается снижение указанных параметров при ФЗК-3 – с 0,099±0,021 до 0,071±0,011 ед. (изоСн) и с 0,693±0,052 до 0,507±0,035 ед. (изоСн/Сн) и их повышение при ФЗК-Д (с 0,032±0,009 до 0,041±0,012 ед. и с 0,129±0,015 до 0,311±0,015 ед. соответственно).

Нами была также оценена эффективность препарата «Сангвиритрин» у пациентов с ОЗЛ и ХНЗЛ с развившейся ААД с целью ее купирования.

Больные с ААД (см. табл. 3) предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности и локализации (в 46,7%), изменение частоты дефекаций в 100% случаев (более 3 раз в сутки), изменения формы и консистенции стула (в 100% случаев), урчание (66,6%) и метеоризм (53,4%). Патологические примеси в кале (слизь) были выявлены у 6 пациентов (40%).

На фоне 14–20-дневного курса лечения препаратом «Сангвиритрин» (см. табл. 2) пациенты отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике: боли купированы у 4 человек (26,7%), значительно уменьшились у 2 человек (13,3%), не изменилась интенсивность болей только у 1 пациента (6,7%). Частота дефекаций нормализовалась у 8 (53,4%) человек, стала реже у 5 пациентов (33,3%), не изменилась у 2 (13,3%).

Стул стал оформленным у 9 больных (60%), у 4 (26,7%) и 2 (13,3%) человек стал полуоформленным или кашицеобразным. Жидкого стула после лечения не было выявлено ни у одного пациента. Наличие слизи в кале после лечения отметил 1 пациент (6,7%).

Метеоризм уменьшился или исчез у 7 пациентов (46,7%) из 8 (53,4%) исходно; урчание в животе уменьшилось или исчезло у 8 (53,3%) из 10 (66,6%).

Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболеновая» проба) с 15,3±2,4 до 20,1±3,3 ч.

Клинический эффект проявился уже на 5–6-й день лечения.

Таким образом, анализ клинической картины свидетельствует о высокой эффективности монотерапии препаратом «Сангвиритрин» (в среднем 78,8%) и быстрым (в среднем на 5–6-й день) ответе на него.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК в кале у больных с ААД на фоне лечения представлены в табл. 5, из которой видно, что у больных с ААД исходно отмечалось снижение абсолютной концентрации кислот (до 7,89±0,99 мг/г), которая либо нормализовалась, либо имела тенденцию к повышению после проведенного курса лечения «Сангвиритрином».

Таблица 4

Динамика клинических симптомов у больных ААД до и после лечения препаратом «Сангвиритрин»

Параметры	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула более 3 раз в сутки	15 (100%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	8 (53,4%)
Боли в животе	7 (46,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)
Метеоризм	8 (53,4%)	1 (6,7%)	3 (20%)	4 (26,7%)
Урчание	10 (66,6%)	2 (13,3%)	3 (20%)	5 (33,3%)
Консистенция кала: жидкий кашицеобразный полуоформленный оформленный крутой	2 (13,3%) 8 (53,4%) 5 (33,3%) 0 0	0 2 (13,3%) 4 (26,7%) 7 (46,7%) 2 (13,3%)		
Слизь	6 (40%)	1 (6,7%)	—	5 (33,3%)
«Карболеновая» проба	15,3±2,4 ч	20,1±3,3 ч		

Результаты изучения профилей C_2-C_4 , вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений анаэробных индексов у больных исследуемой группы на фоне лечения представлены также в табл. 4.

Как видно из представленных данных, у больных ААД в профиле C_2-C_4 кислот исходно наблюдается повышение относительного количества пропионовой и масляной (в большей степени) кислот при снижении уровня уксусной кислоты по сравнению с группой здоровых лиц. АИ отклонены в область отрицательных значений (АИ = $-0,887 \pm 0,015$ ед.).

На фоне лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у пациентов ААД отмечается достоверное снижение уровней пропионовой и масляной кислот (с $0,229 \pm 0,005$ до $0,200 \pm 0,006$ ед. и с $0,241 \pm 0,004$ до $0,194 \pm 0,004$ ед. соответственно) при повышении доли уксусной кислоты (с $0,530 \pm 0,006$ до $0,606 \pm 0,005$ ед.).

При этом после лечения АИ отклоняются в область нормальных значений (с $-0,887 \pm 0,015$ до $-0,650 \pm 0,011$ ед.).

Результаты исследования суммарного содержания изокилот и отношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью в кале у больных ФКЗ представлены также в табл. 5, из которой видно, что исходно при ААД

отмечается снижение указанных параметров. После проведенного курса лечения отмечается их повышение — с $0,023 \pm 0,008$ до $0,042 \pm 0,011$ ед. (изо Сн) и с $0,101 \pm 0,015$ до $0,298 \pm 0,015$ ед. (изоСн/Сн).

Переносимость препарата была хорошей. Побочных реакций, в том числе и со стороны крови, не отмечено.

Однако у 2 пациентов возникли боли в эпигастриальной области, что потребовало отмены препарата у 1 пациента (во втором случае боли самостоятельно купировались), у 1 пациента возникли боли за грудиной, что также потребовало отмены препарата.

Анализ динамики клинических симптомов у больных ФЗК приводит к выводу о высокой эффективности терапии с включением в схему препарата «Сангвиритрин». Причем эффективность и скорость наступления эффекта от комбинированного лечения превосходят данные показатели терапевтического воздействия без включения в схему средств, влияющих на микробиоценоз кишечника [8].

Необходимо также отметить, что в ряде случаев у больных с ФЗК с преобладанием запора достигнуто снижение дозы слабительных препаратов. В 33,3% случаев у больных с ФЗК с преобладанием диареи клинический эффект достигнут только при использовании Сангвиритрина (монотерапия).

Высокий процент эффективности лечения установлен при использовании препарата у больных ААД.

Для оценки состояния микробиоценоза кишечника были исследованы содержание и качественный состав короткоцепочечных жирных кислот в кале у больных ФЗК и ААД.

Известно, что КЖК являются продуктами жизнедеятельности отдельных родов сахаро- и протеолитических микроорганизмов, заселяющих кишечник, и, таким образом, могут быть использованы для оценки качественного состава представителей микрофлоры и ее метаболической активности [1–3, 13].

Изучение абсолютного содержания КЖК у пациентов с ФЗК демонстрирует исходное их изменение, что может свидетельствовать как о нарушении функциональной активности и численности резидентной микрофлоры, так и об изменении их утилизации.

Для понимания наблюдаемых изменений нами был введен параметр, отражающий качественный состав КЖК, — «профиль» кислот (или относительное содер-

Таблица 5

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (в мг/г), профилей КЖК C_2-C_4 , значений анаэробных индексов, суммарного содержания отдельных изокилот (изоСн) и отношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоСн/Сн) (в ед.) в кале у больных ААД до и после лечения препаратом «Сангвиритрин» и у практически здоровых лиц

Группа	$\Sigma (C_2-C_6)$	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	piСн	iСн/Сн
Норма	10,51±2,25	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 ±0,012	0,059±0,015	0,430±0,025
ААД (до лечения)	7,89±0,99*	0,530±0,006*	0,229±0,005*	0,241±0,004*	-0,887 ±0,015*	0,023±0,008*	0,101±0,015 *
ААД (после лечения)	8,94±1,02	0,606±0,005**	0,200±0,006**	0,194±0,004**	-0,650±0,011**	0,042±0,011**	0,298±0,015**

Примечание. $M \pm m$, для $p < 0,05$.

* — $p < 0,05$ при сравнении показателей с нормой, ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

жание). Профиль КЖК не зависит ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителиоцитов) всасывающей поверхности. Анализ профилей КЖК в кале у больных ФЗК указывает на изменения относительного содержания отдельных кислот, что свидетельствует об изменении в родовом составе микрофлоры, продуцирующей различные короткоцепочечные кислоты.

Так, у больных с ФЗК-З исходно выявлено резкое увеличение доли уксусной кислоты, являющейся метаболитом не только анаэробной, но в большей части аэробной факультативной и остаточной (условно-патогенной) микрофлоры (в частности, родов эшерихий, стрепто-, стафилококков и др.) [3]. При ФЗК-Д, напротив, происходит резкое снижение доли уксусной кислоты и повышение долей пропионовой и масляной кислот. Эти данные указывают на увеличение активности аэробного звена микрофлоры при ФЗК-З и активизации строгих анаэробов [3] — продуцентов пропионовой и масляной кислот при ФЗК-Д.

Это отражается на изменении окислительно-восстановительного потенциала как в приэпителиальной зоне, так и в просвете кишечника. Анализ значений анаэробных индексов (АИ) (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963) свидетельствует об изменениях данного параметра. Показано смещение АИ при ФЗК-Д в сторону более отрицательных значений по сравнению с нормой, где перестают работать терминальные ферредоксинсодержащие ферменты облигатных анаэробов, что приводит к блокированию их жизнедеятельности [3]. На этом фоне начинают активно продуцировать условно-патогенные анаэробы, в частности штаммы условно-патогенных бактероидов [3]. При ФЗК-З наблюдается смещение значений АИ в область слабоотрицательных значений, благоприятных для роста аэробной условно-патогенной микрофлоры [3], что соотносится с фактом, описанным выше.

Анализ изменений изокилот и соотношения продукции изокилоты/короткоцепочечные жирные кислоты с неразветвленной цепью свидетельствует о разнонаправленных сдвигах продукции изомеров кислот при различных формах ФЗК и указывает на нарушение процессов протеолиза, которые можно связать с отмечаемыми при ФЗК ухудшениями вязкостных характеристик слизи, увеличением ее количества в кишечном содержимом. Однако объяснить данный факт только утилизацией полипептидов слизи микрофлорой нельзя, не проанализировав качественный состав микроорганизмов.

Итак, выше мы говорили об усилении при ФЗК-З метаболической активности аэробной микрофлоры, доказанном изменении профиля КЖК и АИ, которая, как известно, обладает наибольшей протеолитической активностью (кишечные палочки, фекальные стрептококки, некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики). С этим, мы полагаем, можно связать увеличение протеолиза при ФЗК-З. Некоторые виды анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides melaninogenicus*), активно метаболизующих при ФЗК-Д (что подтверждается изменением профиля КЖК, продуцируемых анаэробами), также предпочитают их в качестве источника азота, но обладают низкой способностью к протеолизу. Объяснить снижение протеолиза при ФЗК-Д возможно также и усилением экскреции слизи с фекальными

массаами, что в свою очередь лишает микрофлору источника пептидов.

У больных ААД в профиле кислот отмечены изменения, подобные выявленным нами при ФЗК с преобладанием диареи. Однако, в отличие от профиля КЖК пациентов, страдающих ФЗК-Д, у которых было отмечено повышение в большей степени пропионовой кислоты, являющейся продуктом жизнедеятельности родов *Bacteroides* и пропионибактерий, у пациентов с ААД выявлено в большей степени повышение уровня масляной кислоты, которая вырабатывается в основном родами *Clostridium*, *Fusobacterium* и др. [3].

После проведенного лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у больных ФЗК и ААД исследованные параметры КЖК имеют тенденцию к нормализации (или нормализуются) после лечения.

С одной стороны, это может быть обусловлено действием основных патогенетических средств, применяемых для купирования моторно-эвакуаторных расстройств при ФЗК, так как известно, что при нормализации моторики происходит восстановление среды обитания микрофлоры, благоприятствующее росту резидентных микроорганизмов [8].

Однако полученные в нашем исследовании более высокий процент эффективности лечения и скорость получения ответа на терапию с использованием Сангвиритрина при ФЗК и отдельное использование препарата при ААД указывают на его непосредственное воздействие на микробиоценоз кишечника у пациентов с изучаемыми заболеваниями. При этом спектр микроорганизмов, в отношении которых активен препарат, широк, захватывает как остаточную аэробную флору, в частности обладающую высокой протеолитической активностью, так и факультативные и остаточные анаэробные микроорганизмы различных родов.

В связи с установленной высокой эффективностью «Сангвиритрина» в коррекции микробиоценоза кишечника у пациентов, страдающих функциональными заболеваниями и при ААД, препарат можно рекомендовать для активного использования в клинической практике.

Выводы

1. «Сангвиритрин» представляет собой эффективный препарат для лечения пациентов, страдающих функциональными заболеваниями кишечника, сопровождающимися дисбактериозом, и при антибиотикоассоциированных диареях. Введение его в комплексную терапию функциональных заболеваний кишечника позволяет достигнуть высокой эффективности (в среднем 84%), а в ряде случаев использовать препарат в виде монотерапии. При ААД эффективность монотерапии «Сангвиритрином» составила 78,8%.

2. При лечении препаратом:

- купируется или уменьшается выраженность болевого синдрома; устраняются явления кишечной диспепсии (урчание, метеоризм), происходит нормализация консистенции кала и частоты дефекаций уже на 5–7-й день лечения;

- происходят положительные сдвиги в составе экосистемы толстой кишки, заключающиеся в изменении метаболической активности толстокишечной микрофлоры и ее родового состава, нормализации анаэробно-аэробных взаимоотношений, восстановлении внутрипо-

лостного окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды. Отмечается фактически полная элиминация остаточных (условно-патогенных) как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов.

3. «Сангвиритрин» характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

Литература

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10, №8. – С. 86–92.

2. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А., Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры, *Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева)*. – 1994. – Т. 38, № 6. – С. 66–78.

3. Готтшалк Г. *Метаболизм бактерий*. Перевод с английского, Москва, «МИР», 1982 г.

4. Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Хронические заболевания кишечника. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор). *Клинический Вестник* N2. – 1998. – С. 22–25.

5. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. *Синдром диареи*. Гэотар Медицина, Москва. – 2000. – 135 с.

6. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III. // *Consilium medicum*. – 2007. – № 1. – С. 29–34.

7. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 376–381.

8. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // *Клинич. фармакол. и терапия*. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 18–21.

9. Парфенов А.И. Синдром раздраженного кишечника: стандарты диагностики и лечения. // *Consilium medicum*. – №3 (гастроэнтерология). – 2002. – С. 25–26.

10. Парфенов А.И. Диарея // *Русский медицинский журнал*. – 1998. – № 7. – С. 440–448.

11. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С6 с изомерами методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ на изобретение № 2220755, 2002 г.

12. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. *LactoBacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles*. *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 541–51.

13. *Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W., Strasbourg*. – 1993. – 50 p.

Полипrenoлы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные)

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.А. Букшук, С.Л. Архипов, О.Ф. Шапошникова
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Проведено исследование по изучению гепато- и нейропротективного эффектов препарата Ропрен® в дозе 8 капель 3 раза в день (144 мг/сут) у пациентов, страдающих алкогольным циррозом печени. Основными задачами исследования были: изучение динамики биохимических показателей и индекса фиброза, а также субъективная (пациентом) и объективная (врачом-неврологом) оценка динамики алкогольной полинейропатии. Проведено лечение 21 больного алкогольным циррозом печени в возрасте от 28 до 70 лет.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности лечения препаратом Ропрен® больных алкогольным циррозом печени. Привлекают внимание особенности препарата, которые будут востребованы в практической деятельности: сочетание гепато- и нейропротективных свойств, антифибротическое действие, появление эффекта при небольшой продолжительности лечения, безопасность применения, улучшение качества жизни больного. Наряду с гепатопротективным действием препарата особого внимания заслуживает его влияние на алкогольную полинейропатию, лечение которой с использованием существующих терапевтических схем (методов) на сегодняшний день малоэффективно.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, алкогольная полинейропатия, фиброз, качество жизни, полипrenoлы, Ропрен.

The research performed has studied hepato- and neuroprotective effects of preparation Ropren in the dosage 8 drops 3 times a day (144mg/day) in patients suffering of alcoholic cirrhosis of the liver. The main purpose of the study was: to study dynamics of biochemical and fibrosis indexes as well as to study subjective (by a patient) and objective (by a doctor) evaluation of dynamics of alcoholic polyneuropathy. 21 patient with alcoholic cirrhosis aged 28-70 were treated and examined by the authors.

The results obtained have shown that preparation Ropren is an effective agent for treating patients with alcoholic cirrhosis of the liver. The preparation is attractive for clinicians because it combines hepato- and neuroprotective properties. It has an antifibrotic effect; positive changes appear after a short period of treatment. The preparation is safe and improves patient's quality of life. Along with hepatoprotective effect Ropren improves alcoholic polyneuropathy the treatment of which with existing therapeutic schemes is little effective.

Key words: alcoholic cirrhosis of the liver, alcoholic polyneuropathy, fibrosis, quality of life, polyprenols, preparation Ropren.

В последние несколько лет достижения гликобиологии позволили по-новому взглянуть на роль углеводов в организме. Углеводы в эукариотических организмах часто находятся в связанном состоянии и присоединены к белкам (гликопротеины), липидам (гликолипиды) [2]. Гликопротеины осуществляют межклеточное и клеточно-матриксное взаимодействие, играют роль сигнальных молекул, входят в состав слизи, коллагена, являются иммуноглобулинами, белками плазмы, ферментами, рецепторами, некоторыми гормонами и факторами роста, являются частью нуклеотидов организма — вот далеко не полный перечень биологической активности этих молекул [2].

Образование гликопротеинов происходит в результате процесса присоединения сахаров к белкам. Этот процесс называют гликозилированием. В результате гликозилирования происходит присоединение олигосахаридных цепей, многообразие которых (они отличаются по длине моносахаридной последовательности, положению связи конфигурации аномерного центра, разветвлению и замещению сульфатной связи или О-ацетильной группы в сиаловых кислотах) позволяет получить огромное разнообразие структур. Гликозилирование обычно усиливает стабильность конформации белка, поэтому процесс гликозилирования имеет огромное значение для биологической функции белков нашего организма.

В свете этих данных нетрудно предположить, что возможность влияния на процессы гликозилирования белка открывает новые перспективы для современной клинической медицины, особенно в области воспаления (репарация, гипертрофия, пролиферация) не только в рамках местной реактивности, но и в глобальном воздействии на управляющие процессы организма, в частности, на нейроэндокринную регуляцию. Создание лекарственного препарата с подобным эффектом может предоставить практическому врачу шанс проводить терапию не только на клеточном и системном уровнях, но и на уровне всего организма.

Интересным с точки зрения возможности влияния на «гликопротеиновый портрет» организма является транспортный липид — долихол. Именно долихол осуществляет «дизайн» определенных видов гликопротеинов в нашем организме, выполняя транспортную функцию по переносу и присоединению олигосахаров к белкам.

Впервые долихолы были обнаружены в 1960 г. J.F. Pennock, F.W. Hemming и R.A. Morton [8]. Установлено, что долихол — это длинная и очень сильно гидрофобная молекула: ее 22 пятиуглеродных остатка могут пронизывать липидный бислой более трех раз, поэтому присоединенный олигосахарид прочно «заякорен» в мембране. Далее научные изыскания были продолжены в практическом русле в нескольких лабораториях

CAGE-опросник

Вопросы	Да	Нет
1. Пытались ли Вы бросить пить?		
2. Раздражает ли Вас критика Вашего пьянства?		
3. Испытываете ли Вы чувство вины после приема алкоголя накануне?		
4. Трудно ли Вам проснуться после приема алкоголя накануне?		

Примечание. Два и более утвердительных ответа указывали на скрытое пристрастие к алкоголю.

мира, где были получены долихолы из животного сырья (печень и сердце). Однако внедрить их в производство лекарственных препаратов не представилось рентабельным из-за крайней сложности достижения требуемого уровня безопасности (фармакологической чистоты) и высокой стоимости процесса выделения.

Ученые разработали другой, более экономически эффективный и безопасный путь создания лекарственных препаратов, влияющих на данный тип биохимических реакций организма. Специалисты австралийской компании Solagran Limited совместно с российскими специалистами Лесотехнической академии (Санкт-Петербург) выделили из растительного сырья длинноцепочечные полиизопреноидные спирты (полипренолы), которые, согласно последним данным, с помощью редуктазы CRB5A3 преобразуются в организме человека в долихолы [10]. Полипренолы были получены из хвойных растений, что позволило закрыть вопрос безопасности и значительно нивелировать трудозатратную и финансовую сторону вопроса. Структурное сходство полипренолов растений и долихоллов животных дает новые возможности воздействовать на более глубокие звенья патогенеза многих воспалительно-дегенеративных заболеваний, коррекция которых оставалась без внимания практических врачей до сегодняшнего дня.

На основе полипренолов, выделенных из хвои, создан первый в мире лекарственный препарат рецептурного отпуска – гепатопротектор Ропрен® (Solagran Limited, Австралия). Препарат представляет собой смесь гомологов полипренолов, полученных из хвои ели (*Picea albies*). Препарат Ропрен® зарегистрирован в России в 2007 г. Форма выпуска – капли внутрь.

Фармакологическое действие препарата Ропрен® основано главным образом на его заместительном эффекте. По данным литературы, при хронических воспалительно-дегенеративных заболеваниях возникает абсолютный и относительный дефицит долихола и развивается недостаточность долихолфосфатного цикла, что неизбежно приводит к нарушению синтеза гликопротеинов. Полипренолы, поступающие в организм в составе препарата, в печени преобразуются в долихолы, что восполняет необходимость в этих веществах в органах и тканях.

Нужно отметить, что обнаружение экзогенных гомологов полипренолов в липидах, полученных из гомогената печени, в виде функционально активных молекул указывает на цитопротективный эффект экзогенных полипренолов. Этот эффект может быть обусловлен как непосредственным местонахождением долихола в липидном бислое мембран и влиянием на ее вязкость, текучесть и проницаемость, так и участием в гликозилировании N-гликанов, белков мембранного класса [8, 9].

Экспериментальные и клинические исследования показали гепатопротективный, антиоксидантный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антифибротический и нейропротекторный эффекты препарата Ропрен® [3–5, 11].

Это создает предпосылки к его применению для лечения алкогольной болезни печени на всех стадиях, включая цирроз. Указания на нейропротективный эффект препарата Ропрен® вызывают еще больший интерес к оценке возможности его применения при алкогольной болезни, которая облигатно поражает не только печень, но и нервную систему.

Приведенные данные явились основанием для проведения исследования по изучению гепато- и нейропротективных эффектов препарата Ропрен® в дозе 8 капель 3 раза в день (144 мг/сут) у пациентов, страдающих алкогольным циррозом печени, отвечающих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Основными задачами исследования были: изучение динамики биохимических показателей и индекса фиброза, а также субъективная (пациентом) и объективная (врачом-неврологом) оценка динамики алкогольной полинейропатии.

Критерии включения:

1. Подтвержденная история злоупотребления алкоголем (2 и более положительных ответов по опроснику CAGE) – табл. 1.
2. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.
3. Наличие клинико-инструментальных критериев цирроза печени.
4. Наличие биохимических признаков поражения печени.
5. Пациенты, способные выполнять предписания врача-исследователя по режиму дозирования и соблюдать схему исследования.

Критерии исключения:

1. Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачам.
2. Индивидуальная непереносимость исследуемого препарата.
3. Наличие тяжелых сопутствующих психоневрологических, сердечно-сосудистых, легочных, почечных и других соматических заболеваний.
4. Злокачественные новообразования любой локализации.
5. Беременность или период лактации.
6. Хронический гепатит вирусной, аутоиммунной или наследственной этиологии.
7. Механическая желтуха.
8. Гемолитическая анемия.
9. Продолжающийся прием алкоголя.

Материалы и методы

Проведено лечение 21 больного алкогольным циррозом печени в возрасте от 28 до 70 лет (средний возраст $48,5 \pm 10,5$ года), мужчин – 13, женщин – 8.

Критерии оценки эффективности лечения, которые исследовали до и через 4 нед терапии, были следующие:

- 1) биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок и белковые фракции, холестерин, три-

глицериды, гамма- ГТП, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин);

2) динамика выраженности энцефалопатии по цифровому тесту;

3) оценка индекса фиброза (Боначини);

4) оценка выраженности симптомов нейропатии по шкале Нейропатического симптоматического счета (НСС) и по шкале Янга;

5) изучение качества жизни по опроснику SF-36.

Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводилась в соответствии с Нейропатическим симптоматическим счетом (НСС), предложенным D. Ziegler соавт. в 1995 г. Для подсчета НСС пациенты заполняли опросник, в котором проводился анализ наличия и выраженности следующих симптомов нейропатии: парестезии, жжения, онемения, боли, судорог, гиперестезии. Каждому симптому присваивали балл: 0 баллов при его отсутствии, 1 балл при наличии симптома и 2 балла при усилении симптоматики ночью. Общая сумма баллов составляла значение шкалы НСС.

Для диагностики периферической сенсомоторной нейропатии проводили общепринятое неврологическое клинично-инструментальное обследование, включающее шкалы признаков NDS (Neuropathy Disability Score или невропатический дисфункциональный счет) [1; 6]. Степень тяжести периферической сенсомоторной нейропатии оценивали на основании исследования порогов 4 видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных) на основании стандартизированных тестов, принятых в международной практике для исследования периферической сенсомоторной нейропатии. Порог вибрационной чувствительности определяли с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц. Для количественной оценки порогов тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности использовались баллы в зависимости от уровня нарушения – от 0 до 5 баллов. Сумма средних значений каждого вида чувствительности по двум конечностям и сумма значений каждого из 4 рефлексов составляли полную шкалу NDS. По шкале неврологических нарушений NDS по Янгу оценивали проявления полинейропатии у больных по 10-балльной шкале в зависимости от тяжести заболевания, вычисление проводили на обеих нижних конечностях по сумме баллов: при сумме баллов 3–5 – умеренная форма нейропатии, 6–8 баллов – выраженная форма нейропатии, 9–10 баллов – тяжелая форма нейропатии.

Для определения фиброза в стадии цирроза печени использовали дискриминантную счетную шкалу (ДСШ), предложенную M. Bonacini в 1997 г. [7]. Суть метода заключается в комплексной оценке некоторых параметров, косвенно свидетельствующих об интенсивности фиброзообразования в печени: количества тромбоцитов, протромбинового времени в виде международного нормализованного отношения (МНО) и соотношения активности АЛТ/АСТ. Диапазон оценки 0–11 баллов (табл. 2).

Дискриминантная счетная шкала (ДСШ)

Параметр	Счет						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО	<1,1	1,1–1,4	>1,4				
АЛТ/АСТ	>1,7	1,2–1,7	0,6–1,19	<0,6			
Тромбоциты	>340	280–340	220–279	160–219	100–159	40–99	<40

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica. Анализ эффективности лечения проводился с помощью критерия Стьюдента, данные представлены в формате ($M \pm \delta$) среднее \pm среднее квадратичное отклонение. Сравнения количественных величин проводили с расчетом t -критерия Стьюдента, для сравнения качественных признаков использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений, за статистически значимые принимали отличия на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка биохимических показателей

У всех пациентов проводились исследования биохимических показателей крови до и после лечения, результаты основных из них приведены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей

Показатель	До лечения	После лечения	t -критерий Стьюдента (p)
АЛТ	53,9 \pm 40,6	43,0 \pm 25,6	$t=1,43$ $p=0,166$
АСТ	71,4 \pm 51,0	39,5 \pm 28,3 *	$t=3,46$ $p=0,002$
Альбумин	34,0 \pm 5,4	35,0 \pm 4,2	$t=1,1$ $p=0,26$
Щелочная фосфатаза	165,5 \pm 85,1	117,4 \pm 48,9 *	$t=2,18$ $p=0,04$
Билирубин общий	38,9 \pm 28,1	23,2 \pm 19,3 *	$t=3,29$ $p=0,003$
Гамма-глутаматтранспептидаза	188,2 \pm 263,9	59,7 \pm 51,1 *	$t=2,35$ $p=0,02$

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Из данных, приведенных в табл. 3, видно, что наблюдалось достоверное снижение аспарагиновой трансаминазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и гамма-глутаматтранспептидазы.

Оценка выраженности энцефалопатии по цифровому тесту

До лечения препаратом Ропрен® время выполнения цифрового теста составляло в среднем 90,4 \pm 46,0 с. После лечения наблюдали достоверное уменьшение его продолжительности – до 74,6 \pm 39,0 с ($t=3,7$, $p=0,001$).

Оценка индекса фиброза

Индекс фиброза до лечения составлял 6,0 \pm 2,1, а после – 5,3 \pm 2,4 ($p=0,04$). Индекс фиброза – это интегральный показатель (см. табл. 3), его достоверное снижение связано с увеличением соотношения АЛТ/АСТ и как следствие уменьшением соответствующего балла.

Динамика показателей качества жизни по данным опросника SF-36

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкоксона (p)
Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)	72,1±26,1	79,8±23,8	p=0,14
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP)	42,8±40,4	59,5±42,2*	p=0,039
Интенсивность боли (Bodily pain - BP)	70,7±26,6	75,0±25,6	p=0,43
Общее состояние здоровья (General Health - GH)	53,5±19,7	63,8±7,4 *	p=0,003
Жизненная активность (Vitality - VT)	61,2±21,7	70,2±20,9 *	p=0,002
Социальное функционирование (Social Functioning - SF)	71,0±21,7	80,5±19,9	p=0,07
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning - RE)	49,2±45,5	66,7±39,4	p=0,05
Психическое здоровье (Mental Health - MH)	63,6±20,6	70,1±19,6	p=0,05
Физический компонент здоровья (Physical health - PH)	48,7±8,1	49,1±7,3	p=0,83
Психологический компонент здоровья (Mental Health - MH)	44,2±11,2	48,8±10,6 *	p=0,036

* – различия по сравнению с исходными показателями достоверны.

лиц, принимающих препарат Ропрен®, по сравнению с контрольной группой (группа принимавших фосфолипидные препараты).

Наблюдаемые противовоспалительный и антифибротический эффекты препарата Ропрен® могут быть связаны также и с иммуномодулирующим действием препарата. Это предположение возникло в связи с тем, что отчетливый эффект препарата появлялся при небольшой продолжительности лечения. Известно, что нарушение иммунных реакций при длительном употреблении алкоголя – один из механизмов поражения печени. Под влиянием алкоголя происходит образование циркулирующих антиядерных, антигладкомышечных антител, антител к мембране гепатоцитов. В результате реакций с ацетальдегидом, малоновым альдегидом и радикалами образуются дефектные белки, к которым также появляются антитела. Постоянное действие алкоголя активизирует медиаторы воспаления и сенсibiliзирует Т-лимфоциты, повышая продукцию цитотоксических клеток. Гиперпродукция цитокинов активизирует трансформацию фибробластов с последующим на-

Оценка выраженности симптомов нейропатии в соответствии с Нейропатическим симптоматическим счетом (НСС) и по шкале Янга

Субъективная оценка симптомов нейропатии по шкале НСС показала, что они наблюдались у 14 (66,7%) из 21 пациента. Выраженность их была невелика и исходно составила 2,2±2,4 балла. После лечения наблюдалась тенденция к уменьшению до 1,4±1,8 балла (p=0,05), различия не достоверны.

При объективной оценке нейропатии неврологом по шкале Янга оказалось, что все пациенты имеют выраженную или тяжелую нейропатию – исходно средний балл составил 8,7±1,4. После проведенного лечения препаратом Ропрен® отмечалось достоверное снижение показателя до 7,5±1,9 балла (p=0,005).

Изучение качества жизни по опроснику SF-36

Результаты изучения показателей жизни представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, наблюдалось улучшение практически всех изучаемых компонентов. Достоверное улучшение отмечали:

по шкале ролевого функционирования (RP), что свидетельствовало о снижении ограничений в выполнении повседневных обязанностей, работы из-за физического состояния пациента;

по шкале общего состояния здоровья (GH), что указывало на повышение оценки собственного здоровья и перспектив лечения;

по шкале жизненной активности (VT), что говорило о росте ощущения себя полным сил и энергии.

Достоверно улучшилось психическое здоровье (Mental Health – MH), которое характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Побочных эффектов в ходе лечения отмечено не было.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали выраженное цитопротективное действие препарата Ропрен®. О снижении уровня воспалительной реакции свидетельствуют полученные нами данные о достоверном улучшении показателей цитолиза (АСТ) и холестаза (ЩФ, ГГТ, билирубина). Следует отметить, что исходно у исследуемых пациентов уровень АСТ был выше уровня АЛТ. Это указывает на некротизирующий вариант воспаления, так как 80% АСТ содержится в митохондриях и преобладание активности АСТ над активностью АЛТ возникает при некрозах гепатоцитов. Сопутствующее лечение другими гепатопротекторами или кортикостероидами не применялось, следовательно, наблюдаемый выраженный гепатопротективный эффект связан с препаратом Ропрен®. Следствием улучшения функционального состояния печени, по-видимому, является и отчетливое уменьшение холестаза (хотя не исключены и какие-то другие механизмы действия препарата Ропрен®). Важнейшим механизмом цитопротективного действия препарата является его мощная антиоксидантная активность. Так, в более ранних исследованиях [4] было продемонстрировано резкое увеличение суммарного показателя антиоксидантов, который достиг 175% от исходного уровня, в группе

коплением избыточного коллагена. Нарушение архитектоники печени приводит к изменению обменных процессов в печени и дисбалансу процессов репарации и регенерации в поврежденном органе. Поэтому иммуномодулирующее действие, показанное авторами в более ранних исследованиях (показано, что при лечении препаратом Ропрен® происходит значительное увеличение Т-хелперов со снижением Т-супрессоров у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, уменьшение В-лимфоцитов, увеличение фагоцитарной чувствительности [11]), является важным дополнительным фактором эффективности препарата при лечении пациентов с алкогольным циррозом печени.

Изучение степени фиброза по индексу Боначини, выполненное в настоящем испытании, показало, что наблюдается достоверное уменьшение данного показателя. Оценка этого факта достаточно сложна. С одной стороны, индекс фиброза – суррогатный показатель, основанный на вычислении трех компонентов. Его достоверное уменьшение связано с ростом соотношения АЛТ/АСТ и соответствующим снижением суммарного индекса (табл. 2). Сроки лечения также невелики, что заставляет усомниться в реальности уменьшения фиброза. С другой стороны, в клиническом исследовании 40 пациентов с НАСГ при продолжительности терапии в течение 12 нед были не только показаны цитопротективные эффекты (снижение АСТ, АЛТ), но и отмечено достоверное снижение фиброза. При этом антифибротическое действие препарата оценивалось посредством фиброэластометрии. Лечение препаратом Ропрен® сопровождалось уменьшением выраженности симптомов нейропатии при оценке их пациентом по шкале НСС и достоверным улучшением неврологического статуса. Кроме того, нами отмечено достоверное улучшение качества жизни в виде роста жизненной активности, положительной динамики эмоционального состояния пациентов. Такая способность препарата Ропрен® корректировать соматоневрологические последствия длительного употребления алкоголя отчасти может объясняться и его центральным действием, которое заключается в умеренной психоактивации, главным образом, по данным литературы [5], за счет способности регулировать дофаминергические системы мозга. Клинически это также получило подтверждение в исследовании с участием 90 пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, в котором было показано, что у пациентов, принимавших Ропрен, происходило быстрое купирование алкогольно-абстинентного синдрома (в среднем в течение 4 сут против 24 сут в контрольной группе, при проведении стандартной терапии). В этом же исследовании показано снижение выраженности периферической полинейропатии. При этом, в отличие от контрольной группы, 10% пациентов указали на полное исчезновение ее симптомов. Препарат Ропрен® показал свое преимущество по сравнению с базисной терапией также в улучшении психосоматического состояния больных (купирование депрессии), устойчивости и концентрации внимания, функционального состояния ЦНС по данным ЭЭГ [3].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали эффективность лечения препаратом Ропрен® больных алкогольным циррозом печени. Привлекают внимание особенности препарата, которые будут востребованы в практической деятельности: сочетание гепато- и нейропротективных свойств, антифибротическое действие, появление эффекта при небольшой продолжительности

лечения, безопасность применения, улучшение качества жизни больного. Наряду с гепатопротективным действием препарата особого внимания заслуживает его влияние на алкогольную полинейропатию, лечение которой с использованием существующих терапевтических схем (методов) на сегодняшний день малоэффективно.

Выводы

1. Лечение препаратом Ропрен® в дозе 144 мг/сут в течение 4 нед приводит к достоверному улучшению биохимических показателей цитолиза и холестаза, а также достоверному снижению индекса фиброза.

2. Лечение препаратом Ропрен® больных с алкогольным циррозом печени и алкогольной полинейропатией приводит к положительной динамике (по данным шкалы Янга и по уменьшению симптомов): улучшается рост жизненной активности пациентов, эмоциональное состояние пациентов, психическое здоровье.

3. Побочных эффектов при лечении препаратом Ропрен® не наблюдали, переносимость была хорошей.

Литература

1. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блом. Заболевания печени и желчевыведительной системы. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 200 с.
2. Лукьянов П.А., Журавлева Н.В. Современная гликобиология и медицина // Вестник ДВО РАН. – 2004. №3. – С. 24 – 34.
3. Султанов В.С., Роцин В.И., Агишев В.Г. Опыт применения нового лекарственного препарата Ропрен у больных хронических алкоголизмом. // Материалы 4-го междисциплинарного российского Конгресса «Человек и проблемы зависимостей: междисциплинарные аспекты» / Архангельск. – 2010. – С. 48–49.
4. Султанов В.С., Лаптева Е.Н., Роцин В.И. и соавт. Клиническое исследование гепатопротектора «Ропрен» при заболеваниях гепатобилиарной системы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, № 4. – 2010. – С. 7–11.
5. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Никитина Т.В., Роцин В.И. Можно ли защитить мозг, применяя гепатопротекторы? / Материалы 4-го междисциплинарного российского Конгресса «Человек и проблемы зависимостей: междисциплинарные аспекты», г. Архангельск. – 2010. – С. 53–54.
6. Шерлок, Дж. Дули Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР, 1999 – 924 с.
7. Bonacini M., Hadi G., Govindarajan S., Lindsay K.L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. // Amer.J.Gastroenterol. – 1997. – Vol. 99, N 4. – P. 1302–1304.
8. Pennock J.F., Hemming F.W. & Morton R.A. Dolichol : a Naturally Occurring Isoprenoid Alcohol // Nature, Volume 186, Issue 4723. – 1960. – P. 470–472.
9. Sviderskii V.L. et. al. Analysis of the effect of the polyprenol preparation Ropren and the choline alphascerate preparation Gliatilin on the membrane-bound and soluble forms of cholinesterases and monoamine oxidase of rat brain and serum in the tetrachloromethane model system of hepatic encephalopathy, Doklady Akademii Nauk. – 2007. – Vol. 412, N. 3. – P. 412–416.
10. Vincent Cantagrel, Dirk J. Lefeber. Bobby G. Ng et al. SRD5A3 Is Required for Converting Poliprenol to Dolichol and Is Mutated in a Congenital Glycosylation Disorder // Cell 142. 203-217. July 23. 2010. – P. 203–215.
11. Vyalov S.S. Polyprenols effect on inflammation and liver fibrosis. // Liver and Immunology. – 2011. – P. 25.

Хронический гепатит В: современные алгоритмы лечения

А.А. Ильянкова, И.О. Иваников

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Авторами приведен анализ данных литературы, который позволил установить, что определяющим исходом хронической инфекции HCV является уровень вируса в крови пациентов – вирусная нагрузка. Установлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки, развитием цирроза печени и заболеваемостью гепатоцеллюлярной карциномой. В этой связи основной задачей лечения хронического гепатита В является стойкое подавление репликации вируса в течение длительного времени. Рассмотрены наиболее эффективные препараты, применяемые в настоящее время для лечения хронического вирусного гепатита В: пегилированные интерфероны и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с учетом данных литературы и собственного опыта авторов. Приведены как позитивные стороны их применения, так и детальный анализ побочных явлений.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, вирусная нагрузка, интерфероны.

The authors have analyzed literature data and have found out that the level of viral contamination in patient's blood – a viral loading- is a decisive factor for chronic HCV infection outcomes. A direct correlation between the level of viral loading, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma has been found out. That is why the main goal in treating chronic hepatitis B is a permanent suppression of viral replication for a long period of time. The most effective preparations for treating chronic viral hepatitis B which are applied in modern clinical practice according to literature data and by authors' own experience are discussed as well: pegylated interferons and nucleosides/nucleotides analogues. Both positive effects of the discussed preparations and their side-effects are described in details.

Key words: chronic viral hepatitis B, viral loading, interferons.

В настоящее время во всем мире насчитывается более 350 млн человек с хронической HBV-инфекцией [12]. Только в США зарегистрировано 1,25 млн носителей HBV, являющихся, по определению, «лицами, у которых на протяжении более чем 6 мес в сыворотке крови обнаруживается HBsAg» [5, 18]. Носители HBV представляют собой группу высокого риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. У большинства пациентов с HBV-инфекцией не возникает осложнений, характерных для хронического гепатита В, однако у 15–40% из них в определенные периоды жизни развиваются тяжелые нарушения функции печени [17].

Лица с хронической HBV-инфекцией встречаются во всем мире, но наиболее широко HBV распространен в Азии, странах Южно-Тихоокеанского региона, Южной и Центральной Африки, в отдельных группах коренного населения, живущего за Северным полярным кругом (Аляска, Гренландия, Северная Канада), в Австралии, Новой Зеландии, странах Южной Америки и Среднего Востока [14, 17].

В некоторых частях земного шара, таких, как Китай и Южная Африка, ГЦК, ассоциированная с HBV-инфекцией, является одним из ведущих онкологических заболеваний у мужчин [3, 15, 17].

Риск развития хронической HBV-инфекции после инфицирования HBV колеблется от 90% у новорожденных, родившихся от HBeAg-позитивных матерей, до 25–30% у грудных детей и детей в возрасте до 5 лет и составляет менее 10% у взрослых [1, 2, 4, 16]. Кроме того, вероятность трансформации острого вирусного гепатита В в хронический намного выше у лиц с иммунодефицитными состояниями [9, 21].

Установлены группы населения, которые должны подвергаться скринингу на HBV-инфекцию: лица, родившиеся в эндемичных регионах с высокой распространенностью HBV, гомосексуалисты, потребители внутривенных наркотиков, пациенты, находящиеся на гемоди-

ализе, ВИЧ-инфицированные, беременные женщины, а также члены семьи, лица, проживающие в тесном контакте, и лица, имевшие половые контакты с пациентами с HBV-инфекцией.

В настоящее время в алгоритм обследования пациентов с подозрением на хроническую HBV-инфекцию, помимо изучения содержания в сыворотке крови специфических вирусных антигенов (HBsAg, HBeAg) и антител к ним, обязательно определяют содержание вирусной ДНК.

Определение HBV ДНК в сыворотке крови – не только важнейший фактор интерпретации естественного течения заболевания [7], но и неотъемлемый компонент критериев принятия решения о лечении, а также мониторинга эффективности лечения.

Согласно опубликованным результатам нескольких эпидемиологических исследований, основным фактором, определяющим исход хронической HBV-инфекции, является уровень вируса в крови пациентов, или вирусная нагрузка. Так, в исследовании REVEAL были проанализированы результаты наблюдения за 3653 пациентами (2925 из которых были HBeAg-негативными) в течение 11,4 года [6]. Была выявлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки и заболеваемостью ГЦК (рис. 1). Кроме того, эта зависимость наблюдалась и среди лиц без HBeAg, с нормальным уровнем АЛТ и без цирроза печени. Достоверность полученных результатов сохранялась после стандартизации по возрасту, полу, уровню потребления алкоголя и курения.

Представляет интерес тот факт, что риск ГЦК был ниже у пациентов, у которых в процессе наблюдения вирусная нагрузка уменьшилась по сравнению с исходным уровнем, а у пациентов, вирусная нагрузка у которых увеличилась, была отмечена самая высокая заболеваемость ГЦК. Наибольший риск возникновения ГЦК был у пациентов с вирусной нагрузкой 100 000 копий/мл или выше (отношение шансов – 10,1). Даже при уменьшении в процессе наблюдения вирусной нагрузки ниже уровня 10 000 копий/мл, риск возникновения ГЦК все еще оставался достаточно

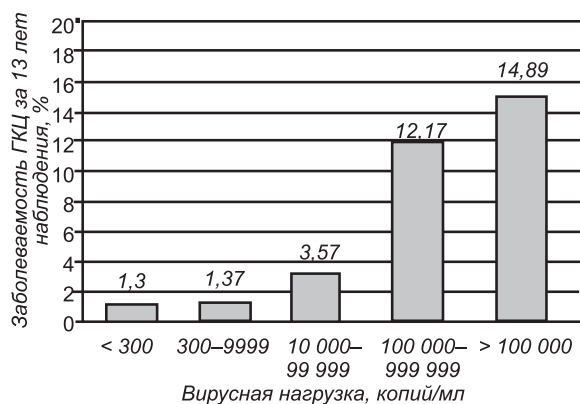


Рис. 1. Зависимость заболеваемости ГЦК от вирусной нагрузки HBV.

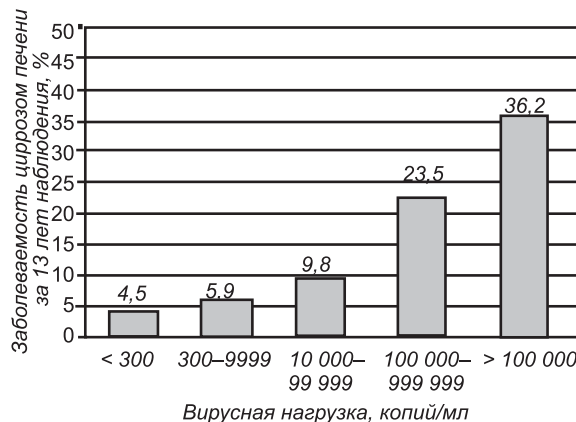


Рис. 2. Зависимость заболеваемости циррозом печени от вирусной нагрузки HBV.

высоким (отношение шансов – 3,8). Иными словами, ГЦК возникает у пациентов с высокой вирусной нагрузкой в 10 раз чаще, а у больных с низкой вирусной нагрузкой примерно в 4 раза чаще, чем у лиц контрольной группы, т. е. не инфицированных HBV. Эти данные не только убедительно доказывают, что ГЦК может развиваться при отсутствии цирроза печени и активного гепатита, но и свидетельствуют о том, что частота ее возникновения напрямую зависит от вирусной нагрузки. Все это позволяет предположить, что уменьшение вирусной нагрузки в течение заболевания (в том числе на фоне проводимого лечения) существенно снижает риск возникновения ГЦК.

Эта же группа исследователей представила анализ наблюдения за 3582 пациентами (2923 из которых были HBeAg-негативными на момент начала наблюдения) для оценки риска возникновения цирроза печени [10]. В период наблюдения было зарегистрировано 365 случаев цирроза печени. Риск возникновения цирроза печени зависел от величины вирусной нагрузки в начале наблюдения и достоверно различался в подгруппах больных (рис. 2). Многофакторный анализ показал, что риск развития цирроза печени не зависел от наличия HBeAg и от исходной активности АЛТ.

И наконец, результаты исследования, в котором в течение 46,9 мес наблюдали 3233 пациента, инфицированных HBV, также доказали связь между содержанием ДНК HBV в крови и возникновением ГЦК и цирроза печени [22]. В отличие от вышеприведенных исследований в этом было продемонстрировано, что даже при практически нормальном уровне АЛТ (в 0,5–1 раз выше нормы) развивается цирроз печени. В 50% наблюдений он развился при низкой вирусной нагрузке (менее 10 000 копий/мл).

Метаанализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований показал, что снижение вирусной нагрузки в процессе терапии – единственно независимый прогностический фактор успешного лечения как для HBeAg-позитивных, так и для HBeAg-негативных пациентов [19].

Все эти данные свидетельствуют о том, что фиброз и даже цирроз являются обратимыми при стойком уменьшении вирусной нагрузки.

Противовирусная терапия хронического гепатита В (ХГВ) представляет собой трудную задачу. Основной задачей терапии ХГВ является стойкое подавление репликации вируса в течение длительного времени, так как необходимы годы для регрессии воспалительного про-

цесса в печени и ремоделирования сформированной фиброзной ткани. Эта же задача стоит и при лечении циррозов печени, сформированных вследствие хронического гепатита В. Только удержание репликации на минимальном уровне удлиняет ремиссию и уменьшает осложнения, включая возникновение ГЦК.

Высокая вирусная (более 100 000 копий/мл или 20 000 МЕ/мл) у больных ХГВ является несомненным фактором риска развития цирроза печени и ГЦК. В настоящее время показанием к лечению HBeAg-положительного ХГВ являются: повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки и вирусная нагрузка более или равная 2000 МЕ/мл. При нормальном уровне АЛТ сыворотки и высокой вирусной нагрузке необходимо проведение биопсии печени для выявления признаков активности ХГВ и фиброза. Лечение обязательно проводится при наличии второй стадии фиброза независимо от уровня аминотрансфераз. При низкой вирусной нагрузке (менее 2000 МЕ/мл) и нормальном уровне трансфераз проводится мониторинг показателей каждые 6–12 мес с обязательным исследованием альфа-фетопротейна и проведением ультразвукового исследования органов брюшной полости для исключения ГЦК [11]. При HBeAg-отрицательном ХГВ лечение назначают при уровне АЛТ сыворотки более двух норм и вирусной нагрузке 20 000 МЕ/мл и выше. При низкой вирусной нагрузке и нормальном уровне АЛТ проводится наблюдение за больными и рекомендуется проведение биопсии печени [20]. Лечение показано при наличии значимых гистологических признаков поражения печени.

Препаратами первой линии лечения ХГВ являются пегилированные интерфероны и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Курс лечения ПЭГ-ИФН- α -2a 180 мкг/нед или ПЭГ-ИФН α -2b 1,5 мкг/кг/нед в течение 48 нед. Сероконверсия HBeAg у пациентов с HBeAg-положительным гепатитом при применении ПЭГ-ИФН достигает 32%, а в системе HBsAg – 3%. Преимуществами пероральных аналогов нуклеозидов/нуклеотидов по сравнению с препаратами интерферона является меньшее число нежелательных явлений на фоне лечения, возможность применения при компенсированном и декомпенсированном циррозе печени, а также при наличии противопоказаний для лечения интерферонами при ХГВ. Однако основным недостатком этой группы препаратов является развитие резистентности к ним. Сероконверсия HBeAg при приеме 100 мг ламивудина в день на протяжении 48 нед составляет

в среднем не более 18%. Еще менее эффективен адефовир в дозе 10 мг/сут — сероконверсия отмечена в 12% случаев. Ни при одном из аналогов нуклеозидов/нуклеотидов не достигается сероконверсия по HBsAg.

HBsAg-позитивные пациенты с внепеченочными проявлениями и репликацией HBV отвечают на противовирусную терапию. Наиболее широко используется ламивудин. Ожидается, что энтекавир и тенофовир будут более эффективными в этой группе больных; показания и тактика лечения не отличаются от таковых у пациентов без внепеченочных проявлений. Вместе с аналогами нуклеозидов в некоторых случаях возможно использование плазмафереза [8].

Телбивудин (Тейзека — в США, Сибиво — в России) — L-нуклеотидный аналог с потенциальной противовирусной активностью в отношении HBV. Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что по противовирусному действию телбивудин значительно превосходит ламивудин. Однако, как и при применении многих нуклеозидных аналогов, лечение телбивудином может ассоциироваться с развитием специфической мутации, способной иметь перекрест с мутацией к ламивудину. Вот почему монотерапия телбивудином играет ограниченную роль в лечении ХГВ.

Энтекавир (Бараклюд) — карбоциклический аналог 2'-деоксигуанозина, ингибирует HBV ДНК тремя различными путями, включая прайминг HBV ДНК-полимеразы, обратную транскрипцию негативной цепи HBV ДНК от прегеномной РНК и синтез позитивной цепи HBV ДНК. Исследования, проведенные *in vitro*, продемонстрировали существенное превосходство противовирусного действия энтекавира над эффектами ламивудина и адефовира как в отношении дикого штамма HBV, так и ламивудинрезистентного.

В отношении длительности ответа на терапию энтекавиром известно, что пациенты, у которых HBeAg-сероконверсия произошла в течение первого года лечения этим препаратом, более чем в 70% случаев оставались негативными на 48-й неделе после отмены лечения. Длительность ответа среди HBeAg-негативных пациентов была ниже, но этот показатель был выше, чем у пациентов, получавших ламивудин.

Стандартная доза энтекавира у пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеозидов, составляет 0,5 мг/сут. У пациентов с резистентностью к ламивудину доза энтекавира должна быть увеличена до 1 мг/сут [21].

Терапия энтекавиром характеризуется быстрым и мощным подавлением виремии у большинства пациентов с ХГВ независимо от исходных параметров, таких как уровень HBV DNA, АЛТ. Вместе с тем исходно повышенная активность АЛТ является прогностически благоприятным фактором серологического ответа на лечение: у больных с активностью АЛТ менее двух норм, от двух до пяти норм, и более пяти норм частота сероконверсии HBeAg при лечении энтекавиром в течение года составила 12, 23 и 39% соответственно.

Сохранение высокой противовирусной активности на протяжении всего периода лечения энтекавиром как при HBeAg-позитивном, так и при HBeAg-негативном хроническом гепатите В обусловлено значительной противовирусной мощностью препарата, а также крайне низким риском развития резистентности (1,2% в течение 6 лет).

При лечении энтекавиром достижение авиремии ассоциируется с улучшением гистологической картины

печени, что демонстрируют результаты нескольких исследований. Так, при длительном лечении энтекавиром (в течение 3–7 лет), в ходе которого проводили 3 пункционные биопсии печени (исходно, затем через 48 нед от начала лечения, затем в течение 3–7 лет лечения), гистологическое улучшение было отмечено у 96%, а снижение стадии фиброза на 1 балл и более — у 88%. Существенное уменьшение выраженности фиброза (на 2 балла и более по шкале Ishak) отмечено у 58% пациентов [23].

Нежелательные явления при лечении энтекавиром отмечаются редко (от 2 до 10%), серьезные — менее чем в 1% случаев. Специфических, обусловленных энтекавиром, нежелательных явлений не описано.

Тенофовир (тенофовир дизопроксил фумарат) — нуклеотидный аналог аденина, зарегистрирован в Европе и США в 2008 г. для лечения хронического гепатита В, препарат также применяют для лечения ВИЧ-инфекции. При лечении тенофовиром в течение 48 и 96 нед HBeAg-положительных больных сероконверсия наблюдалась в 19 и 27% случаев, клиренс HBV DNA — в 77% на 96-й неделе. У HBeAg-отрицательных больных клиренс HBV DNA составил 91% на 96-й неделе. При этом препарат оказался одинаково эффективным как у не леченных ранее пациентов, так и у принимавших ранее ламивудин. Кроме того, тенофовир более эффективен, чем адефовир, при лечении больных с ламивудинрезистентными штаммами HBV [24]. Эти результаты позволяют считать тенофовир препаратом выбора при лечении больных с резистентностью к ламивудину. При лечении тенофовиром на протяжении 3 лет случаев развития резистентных штаммов вируса не отмечено [25].

Наряду с очевидными преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, такими как удобство применения, отсутствие серьезных побочных эффектов, в лечении хронического гепатита В есть ряд ограничений, прежде всего отсутствие стойкого вирусологического ответа и связанная с этим неопределенная длительность лечения; другая серьезная проблема — развитие резистентности к препаратам вследствие мутации вируса, что приводит к реактивации инфекции и обострению заболевания. Наибольшее значение для профилактики или снижения риска развития резистентных штаммов вируса имеет выбор адекватной схемы лечения, в качестве первой линии рекомендуется монотерапия препаратами с максимальной противовирусной активностью и высоким генетическим барьером к резистентности. Наш опыт лечения больных хроническим вирусным гепатитом В свидетельствует об успешном применении как препаратов пегилированных интерферонов, так и аналогов нуклеозидов. Вопрос о назначении конкретного препарата и длительности курса лечения следует рассматривать в индивидуальном порядке.

Литература

1. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Leu M.L., Stevens C.E., Szmuness W., Chen K.P. Incidence of hepatitis B virus in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis.* — 1982. — Vol. 146. — P. 198–204.
2. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lee G.C.Y., Lin C.C., Roan C.H., Huang F.Y., Chen C.L. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet.* — 1983. — Vol. 1. — P. 1099–102.
3. Beasley R.P. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* — 1988. — Vol. 61. — P. 1942–56.

И др. авторы.

Препарат «Лаеннек» в гастроэнтерологической практике

О.Н. Минушкин¹, Л.В. Масловский¹, Г.А. Елизаветина¹, А.В. Калинин², Т.К. Дубовая³, Е.А. Диброва³
¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ²ГИУВ МО РФ, ³клиника РАНА

В статье обобщены результаты исследований препарата «Лаеннек» («Japan Bioproducts Industry Co, Ltd.», Япония), который представляет собой смесь различных водорастворимых цитокинов (интерлейкины 1–6, 8, 10, 12, γ -интерферон), факторов роста (HGF–фактор роста гепатоцитов; NGF–фактор роста нервов; EGF–эпидермальный фактор роста; FGF–фактор роста фибробластов; CSF–фактор роста колоний; JGF–инсулиноподобный фактор; TGF–трансформирующий фактор роста), низкомолекулярных пептидов, аминокислот (всего 18, в том числе и незаменимые), нуклеозидов, витаминов (B₁, B₂, B₃, C, Д, PP). Препарат применяли в качестве печеночного протектора. Приведены данные исследований по изучению эффективности препарата при стеатогепатитах алкогольного и неалкогольного генеза, свидетельствующие о высокой эффективности препарата при двухнедельном курсе лечения. Анализ применения препарата при вирусных гепатитах показал, что его применение способствует преодолению резистентности и осложнений противовирусного лечения, а при наличии сопутствующей анемии и преодолению резистентности противоанемического лечения.

Ключевые слова: стеатогепатит алкогольного и неалкогольного генеза, вирусные гепатиты, резистентность противовирусного лечения, Лаеннек, гепатопротектор.

The article summarizes results of studies on preparation Laennec (Japan Bioproducts Industry Co, Ltd, Japan) which is a mixture of various water-soluble cytokines (interleukins 1-6, 8, 10, 12, -interferon), growth factors (HGF-hepatocyte growth factor; NGF-nerve growth factor; EGF-epidermal growth factor; FGF-fibroblast growth factor; CSF-colony growth factor; IGF-insulin-like factor; TGF- transforming growth factor), low-molecule peptides, aminoacids (in total 18 including irreplaceable ones), nucleosides, vitamins (B1, B2, B3, C, D, PP). The discussed preparation was used as hepatic protector. The data obtained on preparation effectiveness for steatohepatitis of alcoholic and nonalcoholic genesis demonstrate a high preparation effectiveness after two-week course. The analysis performed to evaluate preparation effectiveness in viral hepatitis has shown that its application helps to overcome resistance and to avoid complications of antiviral therapy; in case of accompanying anemia it also helps to overcome antianemic resistance.

Key words: steatohepatitis of alcoholic and nonalcoholic genesis, viral hepatitis, resistance to antiviral treatment, Laennec, hepatoprotector.

Препарат «Лаеннек» («Japan Bioproducts Industry Co, Ltd.», Япония) был зарегистрирован в Российской Федерации в качестве печеночного протектора. Препарат получают из плаценты человека с использованием высокотехнологичных методов молекулярного фракционирования и очистки, он представляет собой смесь различных водорастворимых цитокинов (интерлейкины 1–6, 8, 10, 12, γ -интерферон), факторов роста (HGF–фактор роста гепатоцитов; NGF–фактор роста нервов; EGF–эпидермальный фактор роста; FGF–фактор роста фибробластов; CSF–фактор роста колоний; JGF–инсулиноподобный фактор; TGF–трансформирующий фактор роста), низкомолекулярных пептидов, аминокислот (всего 18, в том числе и незаменимые), нуклеозидов, витаминов (B₁, B₂, B₃, C, Д, PP). Этот спектр и определяет фармакологические свойства препарата: стимуляция роста и специализация гепатоцитов, липотропная активность, подавление развития фиброза, улучшение тканевого дыхания, повышение чувствительности рецепторов к инсулину, стимуляция иммунитета. В клинической практике, преимущественно работами японских и корейских исследователей, доказана эффективность «Лаеннека» в лечении острых и хронических гепатитов (вирусных, алкогольного, стеатогепатитов, в том числе и неалкогольного генеза, лекарственных и токсических), при герпетической инфекции, псориазе, угревой болезни, кожных поражениях, в том числе и возрастной трансформации кожи. Перечисленный спектр болезней и состояний дал основание использовать его как препарат, влияющий на старение организма. Степень очистки препарата избавила его от побочных эффектов. В Российской Федерации препарат был изучен в

Институте иммунологии и показано его активное влияние на макрофагальное звено иммунитета и активность Т-лимфоцитов. В Научно-исследовательском институте физиологии им. П.К. Анохина (дир.-акад. РАМН К.В. Судаков) РАМН изучено влияние препарата на вегетативные отношения у пациентов с «синдромом хронической усталости». В основе развития указанного синдрома лежало физическое переутомление, которое приводило к изменению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, реализующемуся в нарушении деятельности сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма и проводимости). При этом было показано, что очень важен исходный тонус ВНС (нормотоники, симпатотоники). Эффект влияния «Лаеннека» зависел от исходной позиции. Так, у пациентов–«нормотоников» происходила активация парасимпатического звена ВНС, что указывало на возможность использования данной технологии как релаксационной. У пациентов с нарушением симпатико-парасимпатических взаимоотношений оказывало регулирующее влияние, купирующее «синдром хронической усталости». Эти работы показали, что препарат может быть использован у лиц, несущих тяжелую физическую (мышечную) нагрузку, переходящую в усталость, купируя которую препарат может и должен быть использован в реабилитации этих людей [1, 2].

В настоящем сообщении мы обобщили результаты всех исследований, проведенных за период после регистрации препарата (гепатиты вирусные – преодоление резистентности противовирусного лечения, преодоление осложнений противовирусного лечения, стеатогепатиты алкогольные и неалкогольные, преодоление

резистентности противоанемического лечения). Это тем более важно, что если раньше лечение препаратом осуществлялось в условиях клиники «РАНА», то теперь появилась возможность приобретения препарата лечебными учреждениями и его использования в широкой медицинской практике.

Препарат инъекционный, по 2 мл в ампуле, вводится внутривенно или внутримышечно, дозы, продолжительность курса лечения зависят от патологии, ее стадии, активности и целей, которые ставит врач, избравший «Лаеннек» в качестве лечебного средства.

Результаты лечения больных стеатогепатитами алкогольного и неалкогольного генеза

В исследование было включено 60 больных (с повышением уровня трансаминаз – АлАТ, АсАТ – в 2 раза и более), которые были разделены на 2 подгруппы (30 лиц со стеатогепатитами алкогольного генеза, 30 – с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа). Мужчин было 38, женщин – 22. Средний возраст больных составил $46,2 \pm 2,6$ года. Возраст включения в исследование составил 18–60 лет. Злоупотребление алкоголем (по анкете для выявления скрытого пристрастия к алкоголю – 2 балла и более) отмечено у 30 больных. Среди больных с ожирением индекс массы тела выше 30 был у 15 больных. У 15 больных имелся сахарный диабет 2-го типа, компенсированный, неосложненный. Длительность воздействия этиологического фактора (ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет) в среднем составила $9,9 \pm 2,5$ года.

Для оценки эффективности лечения использовали субъективные, объективные и лабораторные тесты. Сравнивали данные первичного, промежуточного и заключительного исследований.

Эффективность препарата оценивали по 4-балльной шкале:

- плохая – отсутствие или отрицательная динамика показателей;
- удовлетворительная – незначительное улучшение показателей;
- хорошая – лечение значительно улучшало клинические или инструментально-биохимические показатели;
- отличная – лечение приводило к нормализации показателей.

Статистическую обработку данных выполняли на компьютере IBM в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом параметрического критерия *t* Стьюдента. Статистический анализ индивидуальной динамики по каждому пациенту выполняли разностным методом.

Препарат «Лаеннек» вводили внутривенно капельно – 4 мл на 500 мл физиологического раствора по схеме: одно введение в сутки в течение 14 дней. Так как препарат использовался в нашей практике впервые, перед введением препарата проводили биологическую пробу.

В разных центрах наблюдались разные больные (в центре №1 – лица с неалкогольным стеатогепатитом, в центре №2 – с алкогольным стеатогепатитом), поэтому анализ лабораторно-инструментальных исследований проводили раздельно.

Таблица 1

Жалобы больных и их динамика к концу лечения

Жалобы (симптомы)	Абсолютное число больных	
	до лечения	после лечения
Боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье	38	3
Общая слабость	40	2
Повышенная утомляемость	26	4
Тошнота	10	–
Изжога	10	–
Отрыжка	10	–
Снижение аппетита	11	–
Учащенный стул	5	1
Метеоризм	15	–
Боли по ходу толстой кишки	9	2

Характер жалоб и их динамика под влиянием лечения представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, симптомы в основном носили ассоциированный характер и, несмотря на это, к концу лечения были купированы почти у всех больных. При самооценке состояния по 10-балльной шкале наблюдалась тенденция к повышению средних значений. Однако достоверно они не изменились и составили до и после лечения $73,7 \pm 3,0$ и $7,7 \pm 3,9$ балла. Показатели эмоционального состояния по данным психологического тестирования (опросник SF-36): до лечения средний балл составил $6,6 \pm 0,9$, после лечения – $3,6 \pm 0,8$.

Объективные (физикальные) показатели были без отклонений и на фоне лечения не изменились.

Динамика лабораторных показателей – маркеров стеатогепатита – по каждому центру (№1 и 2) представлена в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, получены четкая тенденция к нормализации активности аминотрансфераз ($p < 0,05$) и достоверные различия в уровне ГГТП, который снизился в 2 раза, практически нормализовался уровень холестерина. По данным динамического наблюдения за больными

Таблица 2

Динамика биохимических показателей до и после лечения «Лаеннеком» (центр №1 – неалкогольный стеатогепатит)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
АлАТ, МЕ	7–40	$59,8 \pm 9,7$	$40,6 \pm 8,0$
АсАТ, МЕ	11–37	$39,7 \pm 9,9$	$35,3 \pm 8,6$
ГГТП, МЕ	11–50	$129,5 \pm 10,3$	$74,9 \pm 6,4^*$
ЩФ, МЕ	100–290	$84,3 \pm 5,3$	$85,0 \pm 4,2$
Билирубин, ммоль/л	До 21	$12,3 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,6$
Холестерин, ммоль/л	120–200	$264,7 \pm 25,7$	$201,0 \pm 12,8$

* – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей до и после лечения «Лаеннеком» (центр №2 — алкогольный стеатогепатит)

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
АлАТ, МЕ	7–40	123,9±89,4	55,9±23,7*
АсАТ, МЕ	11–37	108,7±78,8	42,7±26,6*
ГГТП, МЕ	11–50	180±68,3	67,1±15,5*
ЩФ, МЕ	100–290	220,3±10,7	162,6±9,6
Билирубин, ммоль/л	До 21	18,0±6,1	15,2±2,6
Холестерин, ммоль/л	3,9–5,2	5,5±1,0	5,3±0,6

* — различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

с алкогольным стеатогепатитом установлено, что уровень трансаминаз и ГГТП практически нормализовался (данные достоверны), уровень холестерина снизился, но это снижение носило более умеренный характер по сравнению с больными неалкогольным стеатогепатитом.

Данные ультразвукового исследования показали равномерное повышение эхогенности печени в обеих группах (жировая дистрофия), по окончании лечения во всей группе уменьшилась «зона затухания» ультразвукового сигнала, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности (степени) жировой дистрофии.

Окончательный анализ эффективности проведен по данным 59 больных, 1 больной не прошел заключительного контрольного инструментально-лабораторного исследования, хотя на промежуточном этапе имела положительная биохимическая динамика. Результаты оценки эффективности представлены в табл. 4.

Хорошая и отличная оценка получена у 90% больных. Плохая и удовлетворительная оценка (у 3 больных) была связана с тем, что у них оказался гепатит С (результаты исследования были получены после рандомизации групп). Переносимость препарата была хорошей у всех больных.

Обсуждение результатов исследования

Проведенное исследование оценки эффективности и безопасности применения препарата «Лаеннеком» у больных со стеатогепатитами алкогольной и неалкогольной (ожирение и сахарный диабет 2-го типа) этиологии, в основе которых лежит жировая дистрофия печени, показало, что препарат эффективен. Общий положительный эффект лечения составил 90%, у 5% больных эффект был удовлетворительным и это может быть связано с недостаточной продолжительностью лечения. Важно отметить,

Таблица 4

Оценка эффективности лечения «Лаеннеком»

Эффективность	Количество больных	
	абс.	%
Плохая	2	3,4%
Удовлетворительная	4	6,8%
Хорошая	38	64,4%
Отличная	15	25,4%

что эффективность лечения фиксировалась не только по динамике биохимических показателей, но и по данным ультразвукового исследования, которые свидетельствовали об уменьшении степени жировой дистрофии.

Препарат хорошо переносился, а положительные результаты фиксировались при небольшой (2 нед) продолжительности лечения. То, что у части больных эффект нормализации биохимических показателей в эти сроки был неполным, свидетельствует о том, что часть больных нуждается в более продолжительном лечении.

Отсутствие эффекта (что квалифицировано как плохая эффективность) связано с тем, что 3 больных страдали гепатитом С, что качественно отличало их от больных со стеатогепатитами. Включение пациентов с вирусным гепатитом С в исследование носило в известной степени случайный характер. Согласно протоколу, лечение должно начаться не позднее чем через 2 дня от момента получения результатов биохимического исследования крови, а данные вирусологического исследования мы получали позднее.

Исследование не ставило целью оценить эффективность «Лаеннека» у больных хроническими вирусными гепатитами. Однако созданный прецедент побудил нас к изучению данных литературы. Как оказалось, «Лаеннек» используется в Японии с 70-х годов прошлого века у больных с хроническими гепатитами и циррозами, в том числе и вирусной этиологии, с хорошим эффектом, но продолжительность лечения составляет в среднем 6 мес (по 2 мл 3 раза в неделю) [10, 11]. И эта возможность представляется перспективной.

Полученные данные позволили нам прийти к следующему заключению «Лаеннек» эффективен в лечении больных алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами. Средняя продолжительность лечения при ежедневном внутривенном введении 4 мл (2 ампулы) составляет 2 нед, но у части больных она может быть при необходимости увеличена. Препарат хорошо переносится, побочных эффектов не зарегистрировано.

Результаты использования препарата «Лаеннек» у больных хроническими вирусными гепатитами

Первую группу составили больные, страдавшие хроническим гепатитом С (анализу были подвергнуты 50 больных, которые в качестве противовирусного лечения получали пегилированные интерфероны в сочетании с рибавирином в принятых дозах), Среди них 45 мужчин и 5 женщин. Средний возраст 35 лет (от 18 до 54 лет), продолжительность заболевания от 3 до 6 лет (8 больных получали противовирусное лечение и раньше, у 4 больных эффект лечения был положительным, но ремиссия была кратковременной — до 6 мес, когда вновь начал определяться вирус и повысился уровень трансаминаз, но активность процесса была меньше исходной. У остальных 4 больных эффекта получить не удалось, но дозы получаемых препаратов сохранились стабильными. Противовирусное лечение больные получали в разных лечебных учреждениях, преимущественно инфекционного профиля.

Назначенное настоящее лечение у больных проводилось на протяжении 6 мес, при этом терапия не приводила к элиминации вируса и нормализации трансаминаз, хотя уменьшение вирусной нагрузки у половины больных фиксировалось. Больные были консультированы и

принято решение для преодоления резистентности к лечению использовать «Лаеннек». Препарат вводили по 2 мл внутримышечно 3 раза в неделю на протяжении 3 мес, в течение которых перестал определяться вирус и нормализовалась активность трансаминаз. Общая продолжительность противовирусного лечения составила от 12 до 14 мес. Больные в последующем наблюдались в течение года, рецидивы болезни не зарегистрированы.

Вторую группу составили 10 больных, страдавших хроническим гепатитом С, которым проводилась противовирусная терапия комбинацией интерферона и рибавирина. Возраст больных от 20 до 40 лет, активность преимущественно умеренная. Лечение сопровождалось высокой лихорадкой после введения интерферона, выраженной мышечной слабостью и гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, выраженность которых была такова, что обсуждался вопрос либо об уменьшении доз вводимых препаратов, либо о досрочном окончании лечения). В связи с тем что «Лаеннек» является печеночным протектором (в связи с наличием в нем фактора роста гепатоцитов HGF), содержит и другие факторы роста, решено было использовать его для купирования («преодоления») осложнений противовирусного лечения.

«Лаеннек» вводили внутривенно капельно по 4 мл на введение. В качестве «раствора введения» использовалась 5% глюкоза 500 мл, вводили 2 раза в неделю, №10 на курс. Максимально быстро (в течение 2 нед) купирована мышечная слабость и лихорадка в день введения интерферона, а к концу курса лечения стабилизировались показатели гранулоцитов и красной крови. Это позволило продолжить противовирусное лечение.

Представленные данные позволили нам сделать выводы, что «Лаеннек» можно использовать:

- для преодоления резистентности к противовирусному лечению;
- для уменьшения тяжести реакций на введение интерферона (лихорадка, мышечная слабость);
- при выраженных гематологических реакциях (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение.

Включение «Лаеннека» в комплекс лечения в указанных ситуациях носит патогенетический характер, так как он является иммуномодулятором, а провоспалительные цитокины являются той добавкой, которая оказывается достаточной, чтобы преодолеть резистентность противовирусного лечения, не изменяя дозы «основных» препаратов.

Третью группу составили 10 больных, страдавших хроническим гепатитом в стадии цирроза печени (6 — алкогольной этиологии, 3 — смешанной: алкоголь + вирус В, С и 1 больной — неуточненной этиологии). Возраст больных от 31 года до 68 лет (средний $52,4 \pm 3,8$ года), 5 мужчин, 5 женщин.

Все больные имели железо- или V_{12} -дефицитную анемию, неоднократно получали в зависимости от характера анемии либо препараты железа, либо витамин V_{12} с фолиевой кислотой без заметного эффекта.

Исходно больные предъявляли жалобы на слабость, повышенную утомляемость, одышку при ходьбе, головокружение. Анемия легкой степени (Hb 110–90 г/л) име-

лась у 8 больных, средней степени тяжести (Hb 90–70 г/л) — у 2 больных. Для преодоления резистентности к факторам кроветворения (препараты железа и витамин V_{12}) принято решение о проведении терапии (витамин V_{12} 500 γ №10 внутримышечно и фенюльс по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение месяца) на фоне введения препарата «Лаеннек» по 4 мл внутривенно капельно на 200 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора, три введения через день.

Проводили динамический контроль за клинической симптоматикой, биохимическими тестами печени — АсАТ, АлАТ, билирубин, белок и белковые фракции, ЩФ, ГГТП, холестерин (исходно и по завершении лечения); общий анализ крови — гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ (исходно, через 10, 30, 60, 90 дней после окончания введения препарата).

Ретикулоцитарный криз зафиксирован через 10 дней у 8 больных, у 2 больных — через 3 нед. Ретикулоцитоз сохранился у 6 больных в течение месяца, у 4 больных в течение 2 мес; нормализация уровня гемоглобина у 6 больных произошла в течение 1–2 мес, у 4 больных отмечено значительное повышение. Положительная динамика показателей красной крови сопровождалась регрессом симптомов анемии (слабость, головокружение, повышенная утомляемость). Одновременно с этим нормализовался уровень аланиновой и уменьшился в 1,5 раза уровень аспарагиновой аминотрансферазы, в 2,5 раза снизился уровень билирубина, улучшилась утилизация глюкозы.

Таким образом, с использованием препарата «Лаеннек» удалось преодолеть резистентность анемии к препаратам железа и витамину V_{12} .

Заключение

Представленные данные показали высокую эффективность «Лаеннека» в лечении различных больных с патологией печени. Если говорить о нозологических формах, то это стеатогепатиты (алкогольные и неалкогольные). По данным литературы, возможно лечение и вирусных гепатитов (данные японских исследователей свидетельствуют об этом, причем это возможно как в варианте монотерапии, так и в сочетанном варианте). Использование препарата в остром периоде вирусного гепатита (В и С) значительно уменьшает количество больных с хронизацией процесса. Наши данные убедительно показали, что при проведении противовирусного лечения в случаях резистентности больных к лечению она может быть преодолена введением в комплекс лечения «Лаеннека». Не менее важное значение имеет преодоление осложнений противовирусного лечения (высокая лихорадка, миастения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Особую проблему составляют резистентные формы анемий (железодефицитная, V_{12} -дефицитная) у больных с хроническими гепатитами в стадии цирроза печени. Только перечисление нозологических форм и состояний, которые поддаются контролю и коррекции с введением в комплекс лечения «Лаеннека», свидетельствует о том, что на фармакологическом рынке РФ имеется препарат, возможности которого полностью не востребованы, и мы надеемся, что настоящее сообщение поможет исправить эту ситуацию.

Литература

1. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Федоров С.М., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с различным тонусом вегетативной нервной системы» // Вестник РАМН. — 2007. №3. — С. 39–43.
2. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Вегетативный статус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаенек» // Кремлевская медицина. — 2008. — № 4. — С. 94–96.
3. Минушкин О.Н., Каримова И.Я., Васильев А.П., Квасова В.В., Дубовая Т.К. «Лаенек» в лечении некоторых заболеваний печени // Ж.Гастроэнтерология. СПб.-№188. — 2009. — С. 2–3.
4. Клиническое применение препарата «Лаенек». Сб.мат. конгресса «Человек и лекарства», 2009. — С. 178.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Возможности использования «Лаеннека» у больных хроническим гепатитом С резистентных к противовирусному лечению. // Материалы IX Съезда гастроэнтерологов, 2–5 марта — Москва. — 2009. — С. 135.
6. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. Новый печеночный протектор «Лаенек» — первые результаты клинического использования // Материалы 15 международной специализированной выставки «Аптека», - журнал Аптека, — 2008, — С. 54.
7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. и др. «Лаенек» в лечении некоторых заболеваний печени. // Эффективная фармакотерапия. — 2008, №1. — С. 30–34.
8. Минушкин О.Н., Диброва Е.А., Каримова И.Я., Федоров С.М., Масловский Л.В. «Лаенек» — новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии // Кремлевская медицина. — 2007, № 2. — С. 65–67.
9. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. и др. «Лаенек» — опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005, №2. — С. 27–30.
10. Takami Takeshi // Clin. Report. — 1996. — Vol. 30, №12. — P. 433.
11. Shirai Tatsuo et al. // Clin. Report. — 1996. — Vol. 30, № 12. — P. 440.

Эффективность использования миотропных спазмолитиков (мебеверина) и препаратов лактулозы в профилактике камнеобразования в желчном пузыре (с учетом фармакоэкономических аспектов)

М.Д. Ардатская¹, Л.В. Баркалова², О.Н. Минушкин¹

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ²Городская клиническая больница № 51

Цель: оценить клиническую и фармакоэкономическую эффективность комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре.

Обследована группа (30 пациентов) с патологией билиарного тракта со смешанным типом дискинезии желчного пузыря (ЖП) и с биохимически измененной желчью (сладж, литогенная желчь). Для проведения фармакоэкономического анализа использованы данные Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения Москвы по анализу аналогичных медико-экономических показателей комплекса лечебно-диагностических мероприятий, примененных у пациентов с холецистолитиазом согласно существующим стандартам.

Критериями оценки эффективности и безопасности служили динамика клинических симптомов и показатели лабораторно-инструментальных методов в динамике. При проведении медико-экономического анализа использовались следующие критерии: оценка медицинской эффективности лечебно-диагностического процесса, анализ «затраты – эффективность», метод определения «стоимости болезни», оценка величины общего экономического ущерба, оценка величины предотвращаемых расходов.

На основании результатов проведенного комплексного исследования установлена высокая клиническая эффективность комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре, при минимальном количестве побочных эффектов. Показано, что профилактическое лечение пациентов с патологией билиарного тракта является фармакоэкономически выгодным и позволяет сэкономить 33 153 рубля бюджетных средств в пересчете на одного пациента.

Ключевые слова: билиарный тракт, желчно-каменная болезнь, профилактика камнеобразования, миотропные спазмолитики (Дюспаталин), лактулоза (Дюфалак), фармакоэкономический анализ.

Purpose: To assess clinical and pharmaco-economic effectiveness of combined therapy with preparations Duspatalin and Duphalac for prophylactics of calculi formation in the gallbladder.

A group of 30 patients with pathology of biliary tract, with a mixed type of gallbladder dyskinesia and biochemically changes bile (sludge, lithogenic bile) has been examined in the study. To make pharmaco-economic analysis of the discussed preparations the authors used data of the Bureau of Medical Statistics (Moscow Healthcare Department) where similar medico-economic indexes were recorded in treating patients with cholelithiasis with standard curative-diagnostic measures. The obtained findings have been compared.

Safety and effectiveness criteria were the following: dynamics of clinical symptoms and findings of lab-instrumental examinations in dynamics. To make medico-economic analysis the following criteria were used: evaluation of medical effectiveness of diagnostic-curative process, analysis of "expenses-effectiveness" criterion, a technique for determining "disease price", evaluation of total economic losses, evaluation of preventable expenses.

Findings of the present complex study have shown that preparations Duspatalin and Duphalac having minimal side-effects can significantly help in preventing calculi formation in the gallbladder. It has also been shown that prophylactic treatment of patients with biliary tract pathology is reasonable from pharmaco-economic point of view for it allows to save about 33 153 roubles (about 1 180 USD) per patient which are taken from the state budget.

Key words: biliary tract, gastrointestinal tract, prophylactics of calculi formation, myotropic spasmolitics (Duspatalin), lactulose (Duphalac), pharmaco-economic analysis.

В настоящее время желчнокаменная болезнь (ЖКБ) рассматривается как многофакторное заболевание. Можно выделить четыре основные группы факторов, в той или иной мере принимающих участие в образовании холестериновых камней [6, 8]:

- 1) перенасыщение желчи холестерином;
- 2) нарушение равновесия между холестерином и желчными кислотами, ведущее к формированию ядра кристаллизации;
- 3) нарушение основных функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция);
- 4) нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Таким образом, основными принципами профилактики и консервативного лечения ЖКБ являются меро-

приятия, направленные на коррекцию вышеуказанных факторов камнеобразования.

Фармакотерапия включает широкий спектр препаратов различных групп, нормализующих биохимический состав желчи, восстанавливающих моторную функцию желчного пузыря и тонус сфинктера Одди, корректирующих состояние микробиоценоза кишечника и т.д.

Среди спазмолитических препаратов, используемых для купирования спазма сфинктера Одди, а также для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, лидирующее место занимает мебеверин (Дюспаталин).

Препарат оказывает избирательное действие в отношении сфинктера Одди. Доказано, что мебеверин в 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер. Исследования показывают, что

мебеверин обладает двумя эффектами: с одной стороны, дает антиспастический эффект, снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для Na^+ , с другой — непрямым образом уменьшает отток K^+ , что соответственно не вызывает гипотонии.

В отношении коррекции моторно-эвакуаторной функции кишечника главной особенностью препарата Дюспаталин является то, что после подавления гипермоторики сохраняется нормальная перистальтика.

Известно, что 7-альфа-дегидроксилирование первичных ЖК осуществляется в основном строгими анаэробами [2, 4, 10]. При этом резкое повышение активности 7-альфа-дегидроксилазы приводит к увеличению продукции дезоксихолевой кислоты, которая повышает литогенность желчи через усиление секреции холестерина в желчь, воздействуя на каникулярную мембрану гепатоцита, через повышение кристаллизации холестерина в желчи, за счет дестабилизации везикул с холестерином, а также через замедление времени транзита по кишечнику, тем самым увеличивая всасывание холестерина [6, 8, 12, 15].

И это требует мероприятий, направленных на коррекцию кишечного микробиоценоза для восстановления вторичного обмена желчных кислот и, следовательно, для нормализации биохимического состава желчи

Для этого применяются препараты пребиотики, причем наиболее эффективными являются препараты лактулозы (в частности, Дюфалак).

Дюфалак представляет собой не всасывающийся и не переваривающийся в тонкой кишке синтетический дисахарид — лактулозу (4-O- β -D-galactopyranosyl-D-fructose), которая подвергается бактериальной ферментации и гидролизу до фруктозы и галактозы, а в последующем до оксикислот (молочной) и короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой и масляной), что снижает рН содержимого толстой кишки и стимулирует перистальтику. Бактериальное расщепление осуществляется главным образом бифидобактериями и лактобактериями, что приводит к увеличению их биомассы.

Кроме того, в экспериментах установлено, что одним из главных механизмов действия препарата является торможение активности рН-зависимой 7-альфа-дегидроксилазы, что приводит к изменению численности и метаболической активности микроорганизмов, принимающих участие во вторичном обмене желчных кислот. Опосредованно изменяется количество желчных кислот в толстой кишке и происходит снижение литогенного индекса желчи [14].

Таким образом, более раннее воздействие на основные звенья патогенеза ЖКБ позволяет предотвратить целый ряд отрицательных последствий [9]. Это становится очень важным в связи с большой распространенностью билиарной патологии, высокими показателями заболеваемости и др. Так, в экономически развитых странах хронические заболевания желчных путей по распространенности занимают 3–4-е место и сопряжены с существенным экономическим ущербом, который в ряде стран мира исчисляется миллиардами долларов [13].

В России за 10-летний период рост билиарной патологии составил около 30%, что диктует необходимость проведения фармакоэкономических расчетов для си-

стемы здравоохранения с целью объективизации объема финансирования.

При этом анализ оценки эффективности лечебно-диагностического процесса с помощью современных методик позволяет более рационально и эффективно использовать имеющиеся финансовые средства. Однако существуют единичные работы, посвященные медико-экономическому анализу лечения при билиарной патологии и ЖКБ [5].

Таким образом, целью нашего исследования явилась оценка клинической и фармакоэкономической эффективности комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре.

Материалы и методы

Обследованы 30 пациентов с патологией билиарного тракта со смешанным типом дискинезии желчного пузыря (ЖП). Из них 1-ю группу составили 15 человек с ЖКБ начальной стадии (ЖКБ-Н) — с наличием осадка (взвесь, сладж) и со смешанным типом дискинезии ЖП (гипо- или гипермоторная дискинезия, спазм сфинктера Одди), 2-ю группу — 15 человек с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ), с гипомоторной дискинезией желчного пузыря и пузырного протока (ДЖВП), спазмом сфинктера Одди.

Средний возраст больных — $48,6 \pm 10$ лет, мужчин — 6 человек (20%), женщин — 24 (80%), соотношение м/ж 1:4.

Все пациенты предъявляли жалобы на боли умеренной интенсивности в правом подреберье различного характера (ноющие, тянущие, тупые), без иррадиации, провоцируемые приемом пищи, которые часто сочетались с диспепсическим синдромом (горечь во рту, тошнота, отрыжка, тяжесть, чувство быстрого насыщения фиксировались у 70% пациентов) и кишечными расстройствами (неустойчивый стул, запор регистрировались у 60% больных).

Схема лечения

Дюспаталин назначали в дозе 400 мг/сут до купирования клинических симптомов, затем прием препарата продолжался в поддерживающей дозе 200 мг/сут в течение 2 мес.

Дюфалак применяли в начальной дозе 20–30 мл/сут до достижения регулярного стула мягкой консистенции, без или с минимальной выраженностью побочных эффектов (метеоризмом), затем в поддерживающей дозе 5–10 мл/сут в течение 2 мес.

Параметры оценки клинической эффективности:

1. Оценка влияния препаратов на болевой, диспепсический синдромы по данным индивидуального дневника пациента.
2. Оценка сократительной функции ЖП и сфинктерного аппарата по данным УЗИ и ЭХДЗ до и после лечения.
3. Биохимическое исследование желчи и оценка способности желчи к нуклеации по данным холодово-осадочной пробы.
4. Оценка моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным изучения транзита карболена по ЖКТ (карболеновая проба).
5. Исследование КЖК в кале методом ГЖХ-анализа для объективизации состояния кишечного микробиоценоза.

6. Оценка переносимости и безопасности комбинированной терапии на основании регистрации побочных эффектов.

При проведении медико-экономического анализа использовались следующие критерии [1, 7]:

1. Оценка медицинской эффективности лечебно-диагностического процесса.
2. Анализ «затраты – эффективность».
3. Метод определения «стоимости болезни» (с учетом затрат, понесенных медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения заболевания).
4. Оценка величины общего экономического ущерба.
5. Оценка величины предотвращаемых расходов.

Результаты и обсуждение

I. Оценка клинической эффективности

1. Динамика болевого и диспепсического синдромов

Под влиянием комбинированной терапии положительная динамика в отношении болевого синдрома у больных обеих групп наблюдалась в 100% случаев. При этом в 90% случаев (27 пациентов) боли купировались в среднем к 10-му дню лечения. В 10% случаев (3 пациента) интенсивность боли значительно уменьшилась до слабой к 8-му дню лечения, но сохранялась малой интенсивности на протяжении всего курса лечения.

Лечение было эффективно в отношении купирования диспепсического синдрома: тошнота купирована к 3-му дню лечения у 10 больных (из 12 человек) 1-й группы и у 7 пациентов (из 8) 2-й группы, к 5-му дню – у всех остальных больных. Горечь во рту, чувство быстрого насыщения исчезли к 5–7-му дню лечения больных обеих групп. Метеоризм полностью купирован к 7–8-му дню терапии у 4 (57%) из 7 пациентов и сохранился у 3 больных (43%).

Таким образом, положительный эффект в отношении болевого синдрома был получен в 100%, диспепсического – в 90% наблюдений.

2. Состояние моторики желчных путей до и после лечения по данным УЗИ и этапного хромотического дуоденального зондирования

Как видно из представленных в таблице данных, положительный эффект в отношении нормализации моторики желчных путей отмечен в среднем у 70% пациентов, в отношении купирования спазма сфинктера Одди – у 90% пациентов.

Таблица

Состояние моторики желчных путей

Состояние моторики желчных путей	ЖКБ (НС) (n=15)		ХБХ (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гипокинезия	4 (26,7%)	3 (20%)	15 (100%)	6 (40%)
Нормокинезия	0	10 (66,7%)	0	9 (60%)
Гиперкинезия	11 (73,3%)	2 (13,3%)	0	0
Спазм сфинктера Одди	15 (100%)	2 (13,3%)	15 (100%)	1 (6,7%)

3. Динамика состава желчи и способности желчи к эмульсации

Результаты исследования биохимического состава желчи [8] до и после комбинированного лечения препаратами Дюспаталин и Дюфалак представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, до лечения у всех больных отмечалось снижение содержания холевой кислоты и фосфолипидов и повышение холестерина в порциях А, В, С желчи,

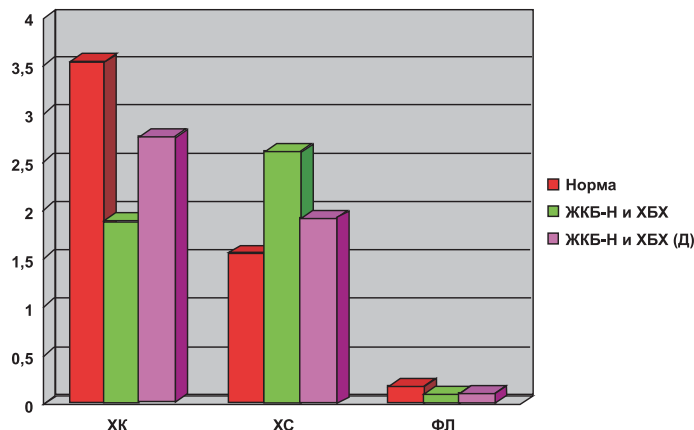


Рис. 1. Результаты исследования биохимического состава желчи у больных ЖКБ-Н и ХБХ на фоне лечения (в моль/л).

при этом более выраженные изменения констатированы в группе ЖКБ-Н. После лечения у 90% пациентов отмечены достоверные положительные изменения состава желчи, выражающиеся в увеличении содержания холевой кислоты и фосфолипидов, снижении холестерина; у 10% пациентов отмечена нормализация показателей содержания холевой кислоты, фосфолипидов и холестерина.

По данным холодово-осадочной пробы исходно нарушение коллоидальных свойств желчи (КСЖ) отмечалось у всех пациентов (100%). После лечения нарушения КСЖ констатированы у 13% больных.

4. Динамика изменения моторно-эвакуаторной функции кишечника

После лечения частота дефекаций нормализовалась у 12 и 14 пациентов 1-й и 2-й группы соответственно. Время транзита карболена по ЖКТ после лечения составило 25 ± 2 ч. Склонность к запорам сохранилась у 2 пациентов 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы, при этом время транзита карболена по ЖКТ существенно сократилось – с 76 ± 10 до 54 ± 3 ч. Неустойчивый стул сохранился у 1 пациента 1-й группы.

5. Состояние микрофлоры кишечника по данным изучения короткоцепочечных жирных кислот в кале [11]

Результаты изучения качественного состава короткоцепочечных жирных кислот – уксусной (C_2), пропионовой (C_3), масляной (C_4) – и значений анаэробного индекса (АИ), отражающего показатели окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды, в кале на фоне лечения представлены на рис. 2, из которого видно, что исходно у пациентов обеих групп отмечалось повышение содержания пропионовой и масляной кислот при снижении количества уксусной кислоты.

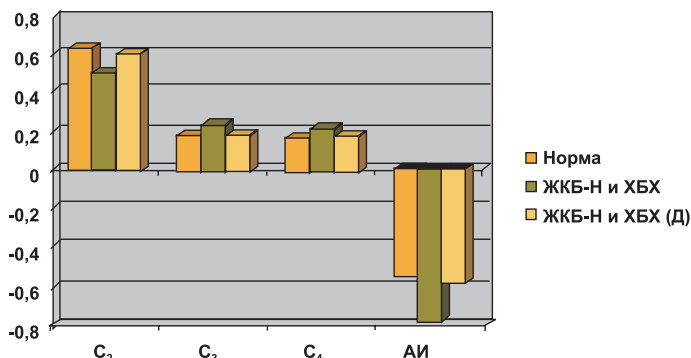


Рис. 2. Результаты изучения содержания C_2 – C_4 кислот, значений АИ (в ед.) в кале у больных ЖКБ и ХБХ на фоне лечения.

Это указывает на изменение видового состава и метаболической активности микрофлоры у больных ХБХ и ЖКБ-Н: наблюдается уменьшение количества и активности облигатных микроорганизмов (бифидобактерий) и увеличение анаэробных бактерий, родов *Bacteroides* и *Clostridium*, продуцирующих данные КЖК и участвующих в дегидроксилировании желчных кислот [2, 4, 10]. Таким образом, показано, что у больных с патологией билиарного тракта происходит изменение микробного пейзажа с увеличением трансформации первичных желчных кислот (холевой, хенодезоксихолевой) во вторичные (дезоксихолевую, литохолевую) [2, 3].

После лечения происходят достоверные изменения качественного состава кислот в сторону нормальных значений, свидетельствующие о восстановлении микробиоценоза кишечника. К этому же выводу приводит анализ значений АИ, указывающего на восстановление окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды после лечения, способствующего активизации облигатной микрофлоры. Вышеизложенное соотносится с динамикой биохимического состава желчи и результатами холодово-осадочной пробы, свидетельствующих о нормализации биохимии желчи после лечения.

6. Побочные эффекты

Комбинированное лечение препаратами Дюспаталин и Дюфалак переносилось хорошо.

У 3 пациентов (10%) отмечен метеоризм, который после коррекции дозы препарата Дюфалак был купирован.

II. Фармакоэкономическая оценка эффективности профилактического лечения

В соответствии с поставленной целью в изучаемой группе больных проведен медико-экономический анализ профилактики камнеобразования с применением вышеуказанных препаратов от момента выявления патологии до завершения лечения. Оценка медико-экономической эффективности проводилась как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, с учетом прямых и косвенных расходов, связанных с заболеванием. Стоимость препаратов и методов обследования определяли в соответствии с принятыми в настоящее время тарифами ОМС.

В нашем наблюдении средняя продолжительность пребывания больного в стационаре составила $8,7 \pm 3,2$ койко-дня (11 из 30 пациентов обследовались и лечи-

лись амбулаторно), а число дней нетрудоспособности – $18,1 \pm 3,6$.

Приведенные выше данные использовали для проведения медико-экономического анализа (МЭА) с качественным и количественным анализом диагностических и лечебных мероприятий. Определены соотношения затрат и эффективности, затрат и выгод по выбранным критериям. Определена сумма прямых издержек, а также доля расходов на проведение диагностических мероприятий (с учетом повторных УЗИ, ЭХДЗ с определением биохимического состава желчи и других стандартных исследований для оценки клинической эффективности выбранного профилактического лечения).

После проведенного расчета затраты на 1 пациента составили 20 398 руб., а полученный клинический результат можно расценивать как положительный (по совокупности всех показателей эффективность профилактического лечения составила 89%).

Для оценки технологической эффективности стационара на основании данных о доле положительного клинического эффекта в группе была рассчитана затратная эффективность: соотношение материальных затрат/эффективность лечения = C/Ef^1 , где соотношение затраты/эффективность показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например на одного вылеченного больного в %, принимаемых за единицу), которая составила 229,2.

Анализ «затраты–выгода» включал: оценку уровня расходов системы социального страхования (с учетом выплат по листкам временной нетрудоспособности); оценку суммы экономических потерь, связанных с отсутствием пациента на рабочем месте; оценку уровня личных расходов пациента; сопоставление уровня прямых расходов с уровнем косвенных затрат. Сумма выплаты по листкам временной нетрудоспособности в исследуемой группе составила 4006 руб. Размер косвенных расходов вследствие снижения производительности (стоимость произведенной продукции в рублях) составил 5489 руб.

Совокупные косвенные затраты складывались из суммы значений «социальных выплат» и потерь вследствие недопроизводства продукции. В структуре общих издержек прямые расходы составили 43%, косвенные – 57%.

В результате проведенных расчетов определена совокупная величина затрат на одного больного: сумма (прямые расходы+косвенные расходы) составила 34 105 руб.

Для установления преимущества профилактического лечения с использованием препаратов Дюспаталин и Дюфалак были использованы данные Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения Москвы по анализу аналогичных медико-экономических показателей комплекса лечебно-диагностических мероприятий, примененных у 1000 пациентов с холецистолитиазом согласно существующим стандартам (с оценкой доли оперированных больных, структуры лапароскопических и открытых оперативных вмешательств по поводу ЖКБ, среднее число осложнений и их характер, летальность, средний койко-день, число дней временной нетрудоспособности).

В этой группе затратная эффективность составила 21 339,5 руб. (общие затраты): 66% (эффективность) =

¹ C – затраты, Ef – процент вылеченных больных как единица эффективности.

323,3, т.е. данная схема в 1,41 раза (323,3/229,2) затратнее профилактического лечения.

Сумма (прямые + непрямые расходы + ущерб вследствие летальности) составила $56\ 262 + 10\ 996 = 67\ 258$ руб.

Таким образом, применение активных профилактических мероприятий на начальных стадиях (физико-химической, стадии билиарного сладжа) ЖКБ позволяет сэкономить 67 258 руб. – 34 105 руб. = 33 153 руб., что свидетельствует о том, что меньшая часть суммы расходов реализовалась в достигнутом клиническом результате (по сравнению с группой профилактического лечения).

В связи с этим можно отметить, что целесообразность лечения пациентов на ранних стадиях заболевания обоснована не только с медицинской, но и с экономической точки зрения. Наши данные согласуются с результатами лечения больных с билиарным сладжем, проведенного в ЦНИИГ Москвы [4].

Выводы

1. Установлена высокая клиническая эффективность комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре:

- отмечается купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация моторики желчных путей и купирование спазма сфинктера Одди;
- констатирована положительная динамика изменения состава желчи, нормализация коллоидальных свойств желчи;
- выявлено восстановление микрофлоры кишечника, принимающей участие во вторичном обмене ЖК.

Побочные эффекты отмечались редко. Они были связаны с действием Дюфалака и купированы коррекцией дозы препарата.

2. Профилактическое лечение пациентов с патологией билиарного тракта является фармакоэкономически выгодным и позволяет сэкономить 33 153 руб. бюджетных средств в пересчете на одного пациента.

Литература

1. Адамов К.А., Солнцев К.Л. и др. *Экономические аспекты страховой медицины*. Москва. – 2000. – 45 с.
2. Ардатская, М.Д. *Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта* / М.Д. Ардатская // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 2003. – 45 с.

3. Бышевский, А.Ш. *Биохимия для врача* / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург: Уральский рабочий. – 1994. – С. 32.

4. Готтшалк, Г. *Метаболизм бактерий* / Г. Готтшалк; пер. с англ. – М.: Мир, 1982.

5. Делюкина О.В. *Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции (клинико-фармакоэкономическое исследование)*. Дисс. ... канд. мед. М. – 2007 – 132 с.

6. Ильченко, А.А. *Желчнокаменная болезнь* / А.А. Ильченко. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.

7. Качанов, О. Ю. *О методике условно-расчетной оценки выручки или стоимости услуг, предоставляемых бюджетно-финансируемым медицинским учреждениям* / Качанов О. Ю., Затеев А.Е., Гуриева Ф.М. // Экономика здравоохранения. – 2006. – №.3 – С. 32–38.

8. Максимов, В.А. *Дуоденальное исследование* / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов. М.: Медицинская газета. – 1998. – С. 45–65, 100–101.

9. Масловский, Л.В. *Профилактика желчнокаменной болезни: решенные и нерешенные вопросы* / Л.В. Масловский, Е.Г. Бурдина, С.Ю. Хохлова и др. // Кремлевская медицина. – 1998. – Т. 2. – С. 19–21.

10. Минушкин, О.Н. *Изучение состава и значения короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и сыворотке периферической крови у пациентов с желчнокаменной болезнью* / О.Н. Минушкин, Н.И. Прихно, М.Д. Ардатская и др. // Клиническая медицина. – 2001, № 4. – С. 37–39.

11. Ардатская, М.Д. *Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С6 методом газожидкостной хроматографии* / М.Д. Ардатская, Н.С. Иконников, О.Н. Минушкин // Патент на изобретение РФ № 2220755. 2002.

12. Ahlberg, J. *Hepatic cholesterol metabolism in normo- and hyperlipidemic patients with cholesterol gallstones* / J. Ahlberg, B. Angelin, I. Bjorkhem et al. // J. Lipid Res. – 1979. – Vol. 20. – P. 107–115.

13. Hayder H. Al-Azzavi et al. *Cholecystosteatosis: an Explanation for Increased Cholecystectomy Rates* // Gastrointest. Surg. – 2007. – 11. – P. 835–843.

14. Low-Beer, T.S. *Can colonic bacterial metabolites predispose to cholesterol gallstones?* / T.S. Low-Beer, E.W. Pomare // Br. Med. J. – 1975. – Vol. 1. – P. 438–440.

15. Sekimoto, H. *Inter-relationship between serum and fecal steroids* / H. Sekimoto, O. Shymada, M. Makanishi et al. // Jpn. J. Med. – 1983. – Vol. 22. – P. 34–41.

Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике заболеваний желчного пузыря в условиях поликлиники

О.Н. Минушкин², И.В. Андреева¹, Т.М. Гранкова¹, И.В. Рыженкова¹, О.Г. Туркина¹

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Целью проведенного исследования являлось получение собственных данных о частоте выявления заболеваний желчного пузыря, в частности холестероза, при использовании ультразвукового метода исследования в поликлинике. Используются, кроме стандартного режима серой шкалы, режим доплеровского сканирования и ультразвуковое исследование со снижением мощности сигнала аппарата, что позволяет точнее отличить холестероз от воспалительных изменений стенки желчного пузыря.

Ключевые слова: холестероз, ультразвуковое исследование со снижением мощности сигнала аппарата, доплеровское сканирование.

The aim of the present study was to collect data so as to find out how frequently gallbladder pathologies, namely, cholesterosis, can be revealed with ultrasound equipment installed in the out-patient unit. In addition to the standard regime of "grey scale" the researchers used Doppler scanning and ultrasound examination with decreased signal power. Such an approach has made it possible to more precisely differentiate cholesterosis and inflammatory changes in gallbladder walls.

Key words: cholesterosis, ultrasound examination with decreased signal power, Doppler scanning.

В 1857 г. Р. Вирхов впервые описал холестероз желчного пузыря (ХЖП). Для ХЖП характерно накопление в собственной пластинке слизистой желчного пузыря липидов, особенно эфиров холестерина. Современное определение холестероза ограничивают в основном морфологической сущностью заболевания. Мы в 2000 г. попытались привнести в определение патогенетические и функциональные аспекты [7]. Суть его заключается в следующем: холестероз желчного пузыря – патологическое состояние, которое связано с абсорбцией и накоплением в стенке желчного пузыря липидов из желчи под влиянием изменения концентрации аполипопротеинов и сопровождающееся изменением его функций, что формирует клиническую картину и способствует камнеобразованию.

Отложение липидов в стенке желчного пузыря впервые описано патоморфологами более 150 лет назад. Анализ современной литературы убеждает в широком распространении холестероза желчного пузыря. Он встречается во всех возрастных группах (от 13 до 94 лет), при этом наибольший процент заболеваемости приходится на лиц молодого и среднего возраста (30–50 лет) [3]. По данным разных авторов, частота встречаемости холестероза желчного пузыря колеблется от 2,4 до 39% случаев при холецистэктомии и от 2,1 до 46% случаев при аутопсии [1]. По результатам последних исследований установлено, что среди пациентов с заболеваниями желчного пузыря холестероз встречается в 40,3% случаев, причем среди мужчин в 44,3%, а среди женщин в 38,5%, в возрасте от 40 до 59 лет [8].

Р.А. Иванченкова выделяет три варианта течения ХЖП: бессимптомный, неосложненный и осложненный [4]. По ее данным, возможно длительное бессимптомное течение ХЖП, выявляемое лишь случайно при ультразвуковом исследовании, которое наблюдается примерно у 5% больных. Этот вариант характерен для очаговых и диффузно-сетчатых форм, однако встречается и при сетчато-полипозных формах с одиночными и множественными полипами.

Неосложненные формы ХЖП могут проявляться диспепсией: снижением аппетита, ощущением чувства горечи во рту, неустойчивым стулом со сменой запоров поносами, метеоризмом. Нередко диспепсия является единственным на протяжении нескольких лет симптомом заболевания, предшествующим появлению болей. По мере прогрессирования заболевания появляются боли в эпигастрии или правом подреберье, которые возникают при погрешностях в диете (прием острой, жирной пищи) или эмоциональном напряжении [9]. Боль имеет тупой, ноющий или давящий характер, иррадирует в правое плечо или правую лопаточную область. Возникновение болей связывают с липоидной инфильтрацией, препятствующей сокращению желчного пузыря, периферической закупоркой протока слизистым эпителием [4, 10]. Этот вариант обычно характерен для диффузно-сетчатых и сетчато-полипозных форм ХЖП с небольшим количеством (1–2) мелких полипов, но значительным утолщением стенки желчного пузыря. ХЖП часто осложняется развитием хронического холецистита, желчнокаменной болезни. При осложненных формах ХЖП интенсивность клинических проявлений значительно увеличивается. Часто первые клинические признаки появляются только после присоединения указанных осложнений. Полипы больших размеров или скопление липидов в области шейки желчного пузыря нарушают эвакуацию желчи из пузыря и формируют картину «желчной колики». Возможно отключение желчного пузыря вследствие обтурации его шейки большим полипом [4].

Холестероз желчного пузыря широко распространен, но отмечается значительный разброс частоты его встречаемости по данным публикаций. Выявление холестероза в начале заболевания, особенно у лиц молодого возраста, важно для своевременного назначения лечения.

Целью настоящего исследования было получение собственных данных о частоте выявления заболевания с использованием ультразвукового исследования (УЗИ).

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено в ФГУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ на аппарате «Logic 7» в стандартном режиме серой шкалы и дополнительно в режиме снижения мощности сигнала аппарата до 8–10 дБ при подозрении на патологию стенки желчного пузыря. Обнаружение единичных или множественных экзогенных включений, отличающихся небольшими размерами (1–3 мм), на ограниченных участках стенки желчного пузыря являлось признаком очаговой формы ХЖП. Захват большей части стенки пузыря, протяженность включений, превышающих 0,5–1,5 см, свидетельствовали о диффузно-сетчатой форме ХЖП. Исчезновение при этом очаговых изменений стенки пузыря в режиме снижения мощности говорит об их воспалительном характере. При обнаружении полипов (экзогенных структур, расположенных пристеночно, не смещаемых при изменении положения тела) проводилось УЗИ в режиме доплеровского сканирования для дифференциальной диагностики холестериновых и аденоматозных полипов. Критериями холестероза являлись: неравномерное, очаговое или диффузное утолщение и/или уплотнение стенки желчного пузыря, сохраняющееся при снижении мощности аппарата до 8–10 дБ, и/или холестериновые (гиперэхогенные) полипы, не имеющие признаков кровотока в режиме доплеровского сканирования (Б. Блок, 2007). Вероятность диагноза «холестероз» повышалась при обнаружении нескольких (2–4) полипов (см. рисунок).

В работе использована удобная и широко применяемая в отечественной медицине классификация, предложенная Н.К. Пермяковым и А.Е. Подольским (1968 г.), согласно которой выделяют следующие формы ХЖП:

- 1) очагово-сетчатая форма;
- 2) диффузно-сетчатая форма;
- 3) смешанная сетчато-полипозная форма;
- 4) полипозная форма.

Данная классификация проста и удобна в практическом отношении, так как позволяет условно определить стадию болезни, провести необходимые диагностические исследования и выбрать способ лечения.

В исследование включена группа пациентов поликлиники, обследованных за 4 мес (январь–апрель 2010 г.), которым проводилось УЗИ желчного пузыря по направлению терапевтов и врачей других специальностей.

Результаты и обсуждение

Всего за 2010 г. в поликлинике врачами ультразвуковой диагностики проведено 13 944 УЗИ органов брюшной полости, в том числе желчного пузыря. Проанализированы результаты 1180 исследований, что составило 8,46% от всей группы. Распределение по полу: мужчины 517 человек (43,8%), женщины – 663 (56,2%). Возраст пациентов – от 16 до 93 лет, средний – 53,1 года. Распределение пациентов по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение изученных больных по возрасту

Количество пациентов	Всего	Возраст, годы							
		16–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–93
Абс.	1180	52	128	95	188	359	162	128	68
%	100	4,4	10,8	8,1	15,9	30,4	13,7	10,8	5,8

Таблица 2

Результаты УЗИ желчного пузыря у анализируемой группы больных

Параметры	Норма	Желчный пузырь удален	Конкременты	Холестероз, все формы	Аденоматоз	Холецистит
Число исследований	260	112	92	352	75	96
% от общего числа исследований	22	9,5	7,8	29,8	6,4	8,1

Как видно из табл. 1, основную массу больных (60%) составили лица от 41 года до 70 лет, группа молодых (от 16 до 30 лет) составила 15,2%, а лица старше 70 лет – 16,6%.

Анализ результатов УЗИ показал (табл. 2), что нормальный желчный пузырь установлен у 260 пациентов (22% от общего числа пациентов), удаленный желчный пузырь – у 112 пациентов (9,5%), камни желчного пузыря – у 92 (7,8% исследований), в том числе в сочетании с холестерозом желчного пузыря – 20 случаев (из них в 5 случаях имелось сочетание ЖКБ с холестериновыми полипами).

Равномерное уплотнение стенки желчного пузыря, без или с утолщением ее до 0,4 см обнаружено у 304 пациентов. При снижении мощности посылаемого сигнала сохранение участков очагового или диффузного уплотнения стенки, что является признаком холестероза, установлено у 123 пациентов (10,4% от общего числа) из 304. У остальных (181 пациент – 15,3%) описываемое уплотнение стенки может быть признаком хронического холецистита (что необходимо уточнять с помощью клинических данных).

Неравномерное уплотнение стенки желчного пузыря, сохраняющееся при изменении режима УЗ-датчика



Рис. Холестероз желчного пузыря. Холестериновый полип.

Таблица 3

Распределение пациентов с ХЖП по возрасту

Количество пациентов	Всего	Возраст, годы						
		16–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–90
Абс.	372	4	18	29	77	135	74	35
%	100	1	4,8	7,8	20,1	36,3	19,9	9,4

(признак холестероза), отмечалось у 229 (19,4%) пациентов, в том числе в 89 случаях в сочетании с гиперэхогенными полипами. Аденоматозные изоэхогенные полипы выявлены в 75 исследованиях (6,4%).

Острый холецистит (утолщение стенки 0,5–0,8 см в сочетании с болевым синдромом) обнаружен у 5 пациентов (0,4% всех исследований) – больные были госпитализированы по экстренным показаниям. Невозможно было оценить стенку желчного пузыря у 7 человек (0,6%) (в результате его сокращения пациент обследован после еды).

Явления холецистита (равномерное уплотнение и/или утолщение стенки, исчезающее при изменении УЗ-сигнала, часто в сочетании с осадком, сладжем) наблюдались в 96 (8,1%) случаях.

Таким образом, холестероз желчного пузыря в сумме выявлен у 372 пациентов (31,5%), из них полипозная и смешанная сетчато-полипозная форма холестероза выявлена у 94 пациентов (25,3%). Возрастное распределение больных с ХЖП представлено в табл. 3.

Основную массу больных – 84,1% – составили лица от 31 года до 70 лет, 5,8% – молодые больные до 30 лет и 9,4% – лица старше 70 лет.

В работе представлена частота выявления различных форм патологии желчного пузыря, в первую очередь холестероза, по данным ультразвукового исследования. Сравнительная наша данные с литературными, следует признать, что они в основном аналогичны [3, 5]. Доля пациентов с неизменной стенкой составила 22%. Представленные данные должны привлечь внимание врачей-терапевтов, гастроэнтерологов и призвать к активной профилактике патологии желчного пузыря.

Как видно из табл. 3, подавляющую часть больных с ХЖП составили лица от 31 года до 70 лет (84,1% от всех больных); при этом особого внимания заслуживают лица молодого возраста (от 16 до 30 лет), которые составили 5,8%. Особенно интересна эта группа с практических позиций, так как пациенты этого возраста нуждаются в эффективной профилактике и лечении. Оставив их без лечения, мы обрекаем их на формирование осложненных форм, причем при быстром прогрессировании болезни с заметным снижением сократительной способности желчного пузыря они должны будут подвергнуться оперативному лечению.

Выводы

1. При ультразвуковом исследовании больных (случайная выборка) патология желчного пузыря выявлена у 78 % пациентов.

2. Холестероз желчного пузыря составляет 31,5 % и встречается во всех возрастных группах (наиболее часто у лиц 31–70 лет – 84,1%).

3. ЖКБ сочетается с холестерозом желчного пузыря в 21,7 % случаев, что можно рассматривать как осложненный вариант холестероза.

4. Полипозная и смешанная сетчато-полипозная форма холестероза по данным УЗИ составляет 25,3 % от всех форм холестероза.

5. Данные УЗИ необходимо уточнять данными анамнеза и клинико-лабораторным обследованием, особенно в части выявления хронического холецистита.

6. У больных с установленным холестерозом желчного пузыря необходимо изучать сократительную способность желчного пузыря, так как ее нарушения определяют развитие осложнений и являются показанием к хирургическому лечению.

Литература

1. Байбеков И. Т. О холестерозе желчного пузыря / И. Т. Байбеков, В. Т. Воронжеев, Б. К. Алтаев, В. А. Хорошаев // *Архив патологии*. – 1985. № 6.
2. Демидов В. Н., Сидорова Г. П. Желчный пузырь // в книге: *Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей / под ред. проф. Н. М. Мухарлямова*. – М.: Медицина. – 1987. – С. 254–262.
3. Иванченкова Р. А., Свиридов А. В., Грачев С. В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение – М.: ООО «Медицинское информационное агентство» – 2005. – 200 с.
4. Иванченкова, Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей // М.: Изд-во Атмосфера. – 2006. – 416 с.
5. Методические рекомендации № 5 Холестероз желчного пузыря. Патогенез, диагностика и лечение // ЦНИИГ – Москва. – 2008. – 44 с.
6. Минушкин О. Н. Холестероз желчного пузыря: возможности консервативного лечения // журнал «Медицинский совет» – 2010. № 5, 6 – С. 12–14.
7. Минушкин О. Н., Прописнова Е. П. Холестероз желчного пузыря (обзор) // *Кремль. медицина*. – 2000. № 1. – С. 55–57.
8. Орлова Ю. Н. Клинико-сонографическое исследование // *Дисс. ... канд. мед. наук*. – Москва. – 2004.
9. Овсянникова О. Н. Холестероз желчного пузыря у больных с атерогенной дислипидемией: патогенез, клиника, лечение // *Дисс. ... канд. мед. наук*. – Москва. – 2007.
10. Пермяков, Н. К., Подольский А. Е. К этиологии и патогенезу холестероза желчного пузыря // *Хирургия*. – 1968. № 3. – С. 79–84
11. Свиридов А. В. Холестероз желчного пузыря: патогенез, лечение // *Дисс. ... канд. мед. наук*. – Москва. – 2002.

Место синтетических аналогов соматостатина в лечении больных воспалительными заболеваниями поджелудочной железы

Л.В. Масловский, А.А. Букшук, О.Н. Минушкин
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Исследование предпринято для оценки эффективности курсового лечения Октридом в течение 5–7 сут в составе комплексной терапии (последняя включала в себя дезинтоксикационную терапию, ферментные препараты, анальгетики и спазмолитики). В исследование были включены 20 пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. Оценка эффективности препарата проводилась по динамике клинических симптомов и данных УЗИ.

Проведенное исследование показало, что отличная и хорошая эффективность лечения Октридом в дозе 100 мкг 3 раза в день в течение 5–7 дней наблюдалась у 85% пациентов, страдающих острым и обострением хронического панкреатита. Высокая клиническая эффективность и универсальность действия Октрида позволяют рекомендовать его к использованию в максимально ранние сроки при выраженном обострении хронического или остром панкреатите независимо от этиологии заболевания.

Ключевые слова: Октрид, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита.

The aim of the present study was to evaluate effectiveness of preparation Octrin prescribed for 5-7 days in the course of complex treatment (desintoxication therapy, enzyme preparations, analgetics and spasmolitics). 20 patients with acute pancreatitis or with acute episodes of chronic pancreatitis were included into the study. Dynamics of clinical symptoms and ultrasound examination findings were used to assess the preparation effectiveness.

The given study has shown that excellent and good effect was seen in 85% of patients with acute and exacerbated pancreatitis who were treated with Octrin during 5-7 days in the dosage 100 mcg 3 times a day irrespective of the disease etiology.

Key words: Octrin, acute pancreatitis, acute episodes of chronic pancreatitis.

Основным принципом фармакотерапии острого и обострения хронического панкреатита остается блокада желудочной секреции и блокада секреции поджелудочной железы с тем, чтобы уменьшить протоковую гипертензию, которая поддерживает течение или обострение заболевания.

Препарат Октрид (фирма «Sun pharmaceutical industries Ltd.») является синтетическим аналогом соматостатина и оказывает:

- прямое угнетающее действие на экзокринную секрецию поджелудочной железы через специфические мембранные рецепторы;
- не прямое угнетающее действие через снижение высвобождения ацетилхолина, холецистокинина, нейротензина, гастрина, соляной кислоты, секретина и ослабление их эффектов;
- противовоспалительное действие, которое связано со стабилизацией клеточных мембран, блокадой цитокиногена и продукции простагландинов, антиоксидантной активностью [1, 2, 8].

Это действие препарата определяет его использование при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита. К лекарствам этой группы относятся сандостатин, октреотид.

Настоящее открытое несравнительное исследование предпринято для оценки эффективности курсового лечения Октридом в течение 5–7 сут в составе комплексной терапии (последняя включала в себя дезинтоксикационную терапию, ферментные препараты, анальгетики и спазмолитики).

Изучали следующие параметры:

- динамику симптомов исходно и по окончании 5–7-дневного курса терапии Октридом в дозе 100 мкг 3 раза в сутки;

- динамику ультразвуковой картины поджелудочной железы исходно и по окончании терапии Октридом;
- переносимость и побочные эффекты Октрида;
- возможные причины прекращения лечения Октридом.

В исследование были включены 20 пациентов с острым или обострением хронического панкреатита, отвечающих критериям включения и не отвечающих критериям исключения.

Критерии включения:

Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.

Пациенты, имеющие клинические и ультразвуковые признаки острого или обострения хронического панкреатита.

Критерии исключения:

Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачу.

Пациенты со злокачественными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени, с психическими заболеваниями, со злокачественными заболеваниями или ВИЧ-инфекцией.

Беременные женщины или планирующие беременность во время данного исследования.

Пациенты, принимавшие исследуемый препарат за 30 дней или менее до включения в испытание, а также пациенты, которые, как ожидается, будут принимать исследуе-

мый препарат (в рамках другого исследования) во время данного испытания.

После определения соответствия пациента критериям включения/исключения назначали Октрид в дозе 100 мкг 3 раза в день на 7 дней.

Оценка эффективности препарата проводилась по динамике клинических симптомов и данных УЗИ. На протяжении исследования пациент регистрировал интенсивность симптомов в индивидуальном дневнике в баллах по следующим градациям:

1 балл – симптом отсутствует;

2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать);

3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);

4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон);

5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых).

Суммарными переменными оценки эффективности терапии являлись следующие параметры:

1. Отличная эффективность – лечение Октридом приводит к полному разрешению болей и/или нормализации данных УЗИ, при этом не вызывая осложнений/побочных реакций.

2. Хорошая эффективность – лечение приводит к уменьшению болей на 1 балл и более и/или положительной динамике ультразвуковой картины.

3. Удовлетворительная эффективность – сравнимая с эффективностью «базисного» лечения, лечение незначительно улучшает результат.

4. Плохая эффективность – отсутствие динамики симптомов или отрицательная динамика симптомов и ультразвуковой картины.

Оценка переносимости препарата осуществлялась следующим образом:

1. Отличная переносимость – отсутствие побочных реакций.

2. Хорошая переносимость – развитие побочных реакций легкой степени, не требующих прекращения терапии.

3. Удовлетворительная переносимость – развитие побочных реакций средней степени, требующих уменьшения дозы.

4. Плохая переносимость – развитие серьезных побочных реакций, требующих проведения дополнительного лечения, прекращения терапии Октридом.

Общая безопасность оценивалась путем сбора сообщений о нежелательных явлениях (характер, выраженность, связь с исследуемым препаратом, частота) и изменениях жизненно важных показателей (пульс и артериальное давление, частота дыхания, данные объективного обследования), а также изменениях в общем и биохимическом анализах крови.

Статистическая обработка данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований выполнялась на компьютере в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ Statistica 6. Описательная статистика представлена в виде средних величин и их ошибки ($M \pm m$). Сравнения средних величин проводили с расчетом *t*-критерия Стьюдента, за статистически значимые принимали отличия на уровне $p < 0,05$.

Материал и методы

Всего в исследование были включены 20 пациентов, отвечающих критериям включения/исключения. Женщин было 7, мужчин – 13. Средний возраст составил $48,8 \pm 3,6$ года. ИМТ составлял $25,6 \pm 1,6$.

Острый панкреатит был выявлен у 8 больных (из них у 1 с деструкцией ПЖ). Этиологические факторы распределились следующим образом: алкогольный – 3, билиарнозависимый – 3, травматический (поджелудочная железа была повреждена во время операции) – 1 и после проведения эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ) – 1. Хронический панкреатит был выявлен у 12 больных (алкогольный – у 9, дисметаболический – у 1, билиарнозависимый – у 1, идиопатический – у 1).

Октрид назначали в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в составе комплексной терапии [последняя включала в себя дезинтоксикационную терапию, ферментные препараты, анальгетики и спазмолитики, блокаторы секреции (H_2 -блокаторы или ИПП)]. У 9 пациентов лечение продолжалось в течение 5 дней, у 10 больных – 7 дней, и у 1 больной лечение Октридом было продолжено до 15 дней.

Исследование клинической картины показало наличие у пациентов болевого, диспепсического синдромов и их сочетаний. Болевой синдром наблюдался у всех больных (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность болей у наблюдавшихся больных

Интенсивность болей	Количество больных	
	абс.	%
Умеренная	6	30
Сильная	9	45
Очень сильная	5	25
Итого ...	20	100

Как видно из представленной таблицы, боли в 70% были сильными и очень сильными, при этом для купирования болей требовался прием лекарственных препаратов (спазмолитиков, баралгина, трамала).

Диспепсический синдром (горечь, изжога, отрыжка, тошнота, тяжесть в верхних отделах живота, метеоризм) был выявлен у 13 (65%) пациентов. Частота стула 1 раз в день была у 10 пациентов (50%), 2 раза и более в день – у 7 (35%), запоры наблюдались у 3 (15%). У 10 пациентов (50%) консистенция стула была изменена (кашицеобразный или твердый).

Соотношение курящих и некурящих было 12 : 8. Злоупотребление алкоголем отмечено у 12 пациентов (60%), из них 1 больной воздерживался от приема алкоголя последние 2 года.

Сопутствующая патология у исследуемых больных представлена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, в трети случаев имелась патология со стороны желчевыводящих путей, у 4 больных обнаружен жировой гепатоз, выраженное поражение печени было у 4 пациентов. Более чем у половины больных имелись язвенная болезнь или эрозивные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, что можно рассматривать как фак-

Таблица 2

Сопутствующая патология у исследуемых больных

Вид патологии	Количество больных
Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит	3 (15%)
Холецистэктомия в анамнезе	4 (20%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2 (10%)
Язвенная болезнь желудка	1 (5%)
Резекция желудка	1 (5%)
Сахарный диабет	5 (25%)
Эрозивный бульбит	1 (5%)
Эрозивный гастрит	4 (20%)
Эрозивный эзофагит	4 (20%)
Жировой гепатоз	4 (20%)
Хронический гепатит (алкогольный)	4 (20%)
Ишемическая болезнь	3 (15%)
Гипертоническая болезнь	6 (30%)
Хронический бронхит	3 (15%)

торы, предрасполагающие к патологии поджелудочной железы. Среди заболеваний других органов и систем наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (6 больных), хронический бронхит (3 больных) и сахарный диабет 2-го типа (5 больных).

Результаты и обсуждение

Динамика болевого синдрома

Средняя интенсивность болей по используемой 5-балльной шкале до лечения составляла $3,95 \pm 0,17$ балла. Терапия Октридом привела к существенному уменьшению болей. Так, интенсивность боли после лечения снизилась до $1,6 \pm 0,22$ балла (различия достоверны — $T=7,7, p < 0,0001$).

Боли были полностью купированы к концу лечения у 13 (65%) больных. В 4 (20%) случаях боли уменьшились до слабых, но сохранялись к концу лечения. У 1 пациентки панкреатит возник после проведения эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ) боли уменьшились уже после первых инъекций Октрида, но после прекращения терапии отмечались рецидивы сильных болевых приступов. Это свидетельствовало об эффективности Октрида, в связи с чем лечение было продолжено еще на 10 дней. Впоследствии у данной больной при нормализации размеров тела и хвоста ПЖ наблюдалось формирование псевдокисты в области головки ПЖ, что являлось свидетельством «уклонения» ферментов. У 1 больной наблюдалось усиление болей после введения Октрида, в связи с чем лечение было прекращено. Еще у пациентки отсутствовала динамика болевого синдрома. Таким образом, положительная динамика отмечалась у 17 (85%) из 20 пациентов.

Собственный опыт использования таких блокаторов желудочной секреции, как ланзопразол, рабепразол, эзомепразол, у аналогичных больных свидетельствует и об их

эффективности при панкреатических болях, однако отчетливый и стойкий эффект наблюдали в достоверно более поздние сроки — от 10-го дня [5–7].

Динамика диспепсического синдрома

У всех больных были стойко купированы: тошнота — на 2–3-й день, у 1 пациентки на 7-й день; тяжесть в животе в среднем на 4–7-й день; изжога у 2 пациентов была купирована на 1-й и 3-й день, у 1 пациента уменьшилась к 5-му дню, но сохранялась.

Однако метеоризм сохранялся к концу 5-го дня терапии у 3 из 4 пациентов. У этих же больных сохранились запоры, а у 1 пациентки запор появился на 7-й день лечения. У 7 пациентов с частотой стула 2–7 раз в день лечение не сопровождалось нормализацией его частоты, однако и не приводило к учащению стула.

Ультразвуковые характеристики исследуемых больных

Увеличение размеров поджелудочной железы было выявлено у 18 пациентов. Тотальное увеличение размеров поджелудочной железы наблюдали у 7 пациентов, изолированное увеличение головки наблюдали у 4 больных, хвоста — у 2 пациентов и тела — у 2 больных. Сочетанное увеличение головки и хвоста отмечали у 1 пациента, головки и тела поджелудочной железы — у 2 пациентов. Повышение эхогенности наблюдали у 9 больных, понижение — у 6. Неоднородность структуры ПЖ отмечалась у 14 пациентов, кальцинаты в поджелудочной железе — у 4 больных. Исходно кисты ПЖ выявлены у 4 пациентов, выпот в сальниковую сумку — у 2 больных. После проведенной терапии наблюдали уменьшение размеров поджелудочной железы (табл. 3).

Таблица 3

Динамика средних размеров поджелудочной железы по данным УЗИ на 5–7-й день лечения ($M \pm m$)

	До лечения	После лечения	Статистический показатель
Головка, мм	$32,2 \pm 1,7$	$30,9 \pm 1,9^*$	$T=2,3; p=0,028$
Тело, мм	$20,5 \pm 1,1$	$18,2 \pm 1,3^*$	$T=3,3; p=0,004$
Хвост, мм	$25,5 \pm 1,3$	$23,7 \pm 0,96$	$T=1,8; p=0,09$

* — различия по сравнению с размерами до лечения достоверны.

Таким образом, на фоне терапии отмечалось достоверное уменьшение размеров головки и тела поджелудочной железы, размеры хвоста поджелудочной железы имели тенденцию к уменьшению, однако различия недостоверны. При этом уменьшение размеров наблюдали у 11 (55%) больных, из них полная нормализация отмечалась у 5 (25%) пациентов с острым панкреатитом. У 9 (45%) пациентов за период наблюдения динамики размеров поджелудочной железы не было.

Результаты изучения показателей крови до и после лечения

При изучении биохимических и клинических показателей крови существенной динамики не обнаружено, за исключением исходно повышенного уровня амилазы, который достоверно снизился с $267,87 \pm 25,2$ до $109,7 \pm 15,3$ ед/л к окончанию терапии Октридом.

Таблица 4

Результаты изучения эффективности терапии Октридом

Эффективность	Количество больных
Отличная	6 (30%)
Хорошая	11 (55%)
Удовлетворительная	2 (10%)
Плохая	1 (5%)

Таблица 5

Результаты изучения переносимости терапии Октридом

Переносимость	Количество больных
Отличная	15 (75%)
Хорошая	4 (20%)
Удовлетворительная	–
Плохая	1 (5%)

Оценка эффективности и переносимости препарата Октрид

Оценка эффективности и переносимости проводилась согласно представленным выше критериям (табл. 4 и 5).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в 85% случаев терапия Октридом характеризовалась как «отличная» и «хорошая».

Как следует из табл. 5, переносимость лечения Октридом в 75% случаев была отличной, и в 20% случаев – хорошей.

Побочные эффекты

Аллергических реакций не наблюдалась. Среди побочных эффектов отмечено появление у 3 пациентов кратковременных (в течение нескольких минут) болей в животе после инъекций в первые два дня лечения, что не потребовало дополнительной медикаментозной коррекции или снижения дозы препарата. У 1 пациентки с билиарнозависимым панкреатитом отмечалось усиление болей, которое привело к отмене препарата, боли были купированы холинолитиками и спазмолитиками. Учащение стула до 3–4 раз в сутки наблюдалось у 1 пациента, после завершения терапии стул нормализовался.

Таким образом, переносимость препарата была хорошей. Отмена препарата в связи с побочными эффектами потребовалась только у 1 пациентки.

Заключение

Проведенное исследование показало, что отличная и хорошая эффективность лечения Октридом в дозе 100 мкг 3 раза в день в течение 5–7 дней наблюдалась у 85% пациентов, страдающих острым и обострением хронического панкреатита.

В 85% случаев отмечалось исчезновение или уменьшение болей до слабых, эффективно купировалась и диспепсическая симптоматика. По данным динамического ультразвукового исследования происходило достоверное уменьшение размеров головки и тела поджелудочной железы. Уменьшение размеров поджелудочной железы отметили в 55%, с полной их нормализацией за период наблюдения – в 25% случаев.

Препарат хорошо переносился – в основном побочные эффекты были выражены слабо и кратковременно и не требовали уменьшения дозы препарата. Только у 1 пациентки боли продолжались и носили выраженный характер, что заставило прекратить терапию Октридом и назначить холинолитики и спазмолитики с положительным эффектом. Причиной болей, по-видимому, являлся такой эффект октреотида, как возникновение ретроперистальтики в сфинктерах желчевыводящей системы. Это явление описано в литературе и встречается у отдельных больных. В целом применение Октрида в рекомендованных дозах (100 мкг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней) было эффективно. Увеличение продолжительности лечения потребовалось только одной пациентке. Препарат может быть рекомендован для лечения больных острым и обострением хронического панкреатита.

Среди гастроэнтерологов существуют разные точки зрения о целесообразности применении препаратов соматостатина при остром и обострении хронического панкреатита. Выполнено достаточно много клинических испытаний по оценке эффективности применения октреотида при остром и хроническом панкреатите (для уменьшения интенсивности резистентных к анальгетикам болей, для профилактики осложнений острого панкреатита, для профилактики возникновения острого панкреатита (ЭРХПГ и т.д.).

Так, по данным Р.А. Testoni и соавт., октреотид оказался неэффективен при использовании в течение суток для профилактики развития ОП и гиперамилаземии после ЭРХПГ [11]. Рандомизированное клиническое исследование по профилактике ОП после эндоскопической папилосфинктеротомии показало, что октреотид не влиял на частоту развития ОП (P.D. Hardt и соавт., 2000). G. Cavallini, L. Frulloni (2001) в обзорной статье, посвященной профилактике и лечению острого панкреатита, сделали вывод о том, что октреотид не следует использовать для профилактики и лечения ОП (9).

С другой стороны, P.P. Toskes в обзорной статье, посвященной лечению хронического панкреатита, сделали заключение о целесообразности использования октреотида для лечения болей, резистентных к ферментной терапии [12]. Метаанализ 14 рандомизированных исследований по применению октреотида при операциях на поджелудочной железе показал, что терапия Октридом приводила к снижению числа послеоперационных осложнений [10]. H. Paron и соавт. (2000) в ретроспективном исследовании показали, что использование октреотида уменьшает количество осложнений, смертность и продолжительность стационарного лечения у больных острым панкреатитом [13].

Собственные данные, полученные ранее, и результаты настоящего исследования позволяют поддержать точку зрения об эффективности и целесообразности использования октреотида у больных острым и обострением хронического панкреатита [3, 4]. Высокая клиническая эффективность и универсальность действия Октрида позволяют рекомендовать его к использованию в максимально ранние сроки при выраженном обострении хронического или остром панкреатите независимо от этиологии заболевания.

Литература

1. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. – 2003, 233 с.

2. Леонович С.И. и соавт. Влияние октреотида на перекисное окисление липидов у больных острым панкреатитом. *Рецепт* №3. — 2003. — С. 15–18.

3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Опыт применения октреотида у больных с острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита. В кн: *Материалы 11 Российского национального конгресса “Человек и лекарство”*. Москва. — 2004. — С. 247.

4. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Октреотид в терапии больных с обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГГК)*. — 2005. — № 5. — С. 61.

5. Минушкин О.Н., Щеголев А.А., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Результаты применения препарата ланзап при остром и хроническом панкреатите. *Практикующий врач*, №1. — 2002. — С. 42–46.

6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Опыт применения препарата нексиум у больных с хроническим панкреатитом. *Материалы конференции: Диагностика и лечение болезней органов пищеварения*. М.: ГНИВЦ МЦ УД ПРФ. — 2006. — С. 71–78.

7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Эффективность париета у больных хроническим панкреатитом. *Материалы конференции: Диагностика и лечение болезней органов пищеварения*. М.: ГНИВЦ МЦ УД ПРФ. — 2006. — С. 79–85.

8. Ревтович М.Ю. Вариант неспецифической антицитокиновой терапии деструктивных форм острого панкреатита. *Белорусский медицинский журнал* №3. — 2003. — С. 21–26.

9. Cavallini G. Frulloni L. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story. *Dig Liver Dis.* — 2001. Mar; 33 (2). — С. 192–201.

10. Li-Ling J. Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 2001 Feb; 88(2):190–9.

11. Testoni P.A. Bagnolo F. Andriulli A. Bernasconi G. Crotta S. Lella F. Lomazzi A. Minoli G. Natale C. Prada A. Toti G.L. Zambelli A. Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* — 2001. — Jul; 15 (7). — С. 965–72.

12. Toskes P.P. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* — 1999. — Apr; 1 (2). — С. 145–53.

13. Paran H., Мало А., Paran D., Neufeld D., Shwartz I., Zissin R., Singer, P. Kaplan O. Skornik Y. Freund U. Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* — 2000. Nov; 45 (11). — С. 2247–51.

Современные методы диагностики и оперативного лечения хронического панкреатита

Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.Г. Шулешова, М.В. Коробов
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В настоящее время на первое место выходят малоинвазивные методы лечения хронического панкреатита. Для наиболее успешных результатов эндоскопических вмешательств необходимы тщательный отбор больных, изучение ближайших и отдаленных результатов для правильной оценки проводимого лечения. Эндоскопические операции должны рассматриваться как один из способов лечения наряду с традиционными хирургическими операциями и медикаментозным лечением. Совершенствование технологии эндоскопических и органосохраняющих операций на поджелудочной железе при хроническом панкреатите позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения данной категории больных.

Ключевые слова: малоинвазивные методы лечения хронического панкреатита, эндоскопические и органосохраняющие операции на поджелудочной железе.

Currently, little-invasive surgeries are getting more and more widespread for treating chronic pancreatitis. To have better outcomes after endoscopic surgical manipulations one must follow some basic recommendations: a thorough selection of patients, analysis of immediate and long-term results so as to make a correct assessment of the treatment performed. Endoscopic surgeries must be considered as one of the approaches along with traditional surgical techniques and medicamentous treatment. Perfecting endoscopic and organ-sparing surgeries on the pancreas in patients with chronic pancreatitis will help to improve immediate and long-term results in this category of patients.

Key words: littler-invasive techniques for treating chronic pancreatitis, endoscopic and organ-sparing surgeries on the pancreas.

Хронический панкреатит – полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузно-дегенеративными, чаще постдеструктивными изменениями экзокринной ткани с атрофией железистых элементов (панкреатоцитов) и замещением их соединительной тканью; изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист, кальцификатов и конкрементов с нарушением экзокреторной и инкреторной функции различной степени.

Все панкреатиты можно разделить на первичные, вторичные и посттравматические. Первичные панкреатиты развиваются в случаях, когда поджелудочная железа изначально является органом-мишенью, а признаки патологии других органов появляются с течением времени в результате тесной функционально-анатомической зависимости. Вторичные панкреатиты возникают вследствие патологии других органов (чаще органов пищеварения), системных метаболических заболеваний или сочетанной патологии. Посттравматические панкреатиты формируются после открытой или тупой травмы живота и ПЖ, а также термических, химических, послеоперационных, инвазивных диагностических травм или лечебных манипуляций [4].

Классификация хронического панкреатита имеет важное значение, потому что отражает современные взгляды на этиопатогенез. Существует достаточно много классификаций хронического панкреатита (Международная Марсельская и Марсельско-Римская). В настоящее время наиболее используемой является **классификация хронического панкреатита TIGAR-O:**

1. Токсико-метаболический ХП.
2. Идиопатический ХП.
3. Наследственный ХП.
4. Аутоиммунный ХП.
5. Рецидивирующий и тяжелый П.
6. Обструктивный ХП.

Для определения наиболее рациональной тактики, необходимого оперативного лечения интерес для хирургов представляют две последние формы заболевания – 5 и 6. Чаще используемой и более удобной для хирургов считается Кембриджская классификация 1991 г.

Согласно Кембриджской классификации выделяют пять типов хронического панкреатита:

- Панкреатит 1-го типа включает клинические варианты легкой и средней тяжести, без нарушения проходимости главного и добавочного протоков поджелудочной железы.
- Панкреатит 2-го типа характеризуется выраженными локальными и сегментарными изменениями проходимости протоков вследствие рубцовых стриктур или наличием кист и псевдокист в головке, теле и хвосте поджелудочной железы, сегментарными сужениями хвостовой части протока. Тем не менее главный проток органа почти на всем протяжении остается нормальным по контурам и ширине. При данном варианте хронического панкреатита, когда киста выбухает в просвет двенадцатиперстной кишки или желудка, наиболее показана эндоскопическая цистозантеро-(гастро)-стомия.
- Панкреатит 3-го типа обычно сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями. При панкреатикографии выявляют чередование сужений и расширений главного протока железы – по типу «цепи озер». Данный тип хронического панкреатита встречается не очень часто и является относительным показанием к эндоскопическому либо хирургическому вмешательству.
- Панкреатит 4-го типа характеризуется сегментарной обструкцией вирсунгова протока в головке поджелудочной железы, вследствие стриктур и (или) калькулеза, что сопровождается равномерным расширением протоков в дистальном направлении от блока. Такие изменения часто трудно дифференцировать от опухоли головки поджелудочной железы.

Кембриджская классификация структурных изменений в поджелудочной железе при хроническом панкреатите

Изменения	ЭРХПГ	УЗИ или КТ
Нормальная ПЖ	Главный панкреатический проток (ГПП) и боковые ветви протока не изменены	Нормальные размеры, четкие контуры ПЖ ГПП = 2 мм Паренхима ПЖ гомогенна
Сомнительные изменения	ГПП не изменен, менее 3 измененных боковых ветвей	Один из следующих признаков: ГПП = 2–4 мм Размеры ПЖ в пределах 1–2 норм Неоднородная паренхима ПЖ
Мягкие изменения	ГПП не изменен, более 3 измененных боковых ветвей	Два или более признаков: ГПП = 2–4 мм Незначительное увеличение размеров ПЖ Неоднородность паренхимы
Умеренные изменения	Изменения ГПП и более 3 боковых ветвей	Нечеткость контуров ПЖ Маленькие кисты (менее 10 мм) Неравномерный ГПП Острые фокальные некрозы Повышение эхогенности стенки протока Неровность контуров ПЖ
Значительные изменения	Все признаки из указанных выше + один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Кисты более 10 мм в диаметре • Внутрипротоковые дефекты наполнения • Камни/панкреатическая кальцификация • Обструкция или стриктуры ГПП • Выраженная дилатация и неравномерность ГПП • Инвазия в соседние органы 	

– Панкреатит 5-го типа характеризуется полной обструкцией, локализуемой в головке поджелудочной железы, что часто вызвано конкрементом, но также может быть обусловлено фиброзной стриктурой, которую не всегда удается преодолеть при попытке глубокой канюляции даже с помощью тонкого проводника [3].

Обследование больных, страдающих хроническим панкреатитом

Процесс развития диагностических технологий в панкреатологии прошел 3 этапа – до начала 70-х годов, 70–80-е и 90-е годы.

I этап

1. Клиническое обследование.
2. Изучение результатов копрограмм – типичный копрологический синдром недостаточности панкреатического пищеварения развивается при утрате 80–90% функционирующей паренхимы.

Рентгенологическое исследование органов брюшной полости – позволяет выявить кальцинаты на поздних стадиях у 30% больных.

II. этап

1. «Золотой стандарт» – эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ).
2. УЗИ.
3. КТ – можно выявить очаги некрозов, кальцинаты, кисты, которые не обнаруживаются при УЗИ. Кроме того, меньшее число неудач при тучности и пневматозе. Общим недостатком методов визуализации является недостаточная информативность при раннем распознавании хронического панкреатита, когда морфологические изменения отсутствуют. В этом случае необходимо оценить функцию поджелудочной железы.
4. Тесты, позволяющие оценить функцию поджелудочной железы:

- Прямые (требуют дуоденального зондирования):
 - секретин-холецистокининовый (секретин-церулиновый) тест;
 - тест Лунда;
 - Непрямые (неинвазивные, косвенные):
 - химические методы оценки креатореи и стеатореи – РАВА-тест (бентираминовый) и панкреалауринновый;
 - радионуклидные методы – тест с меченым триолеином и масляной кислотой;
 - прямая количественная оценка содержания панкреатических ферментов в кале – эластазный тест.
- III этап
- Эндоскопическая ультрасонография – возможно раннее выявление изменений паренхимы и протоков при сравнении с обычной паренхимой (чувствительность – 86%, специфичность – 98%).

Эндоскопические вмешательства при стриктурах главного панкреатического протока

Вмешательства, дренирующие протоки поджелудочной железы при обструкции главного панкреатического протока и большого дуоденального сосочка, дают выраженный положительный эффект. Стриктуры главного панкреатического протока возникают при хроническом панкреатите в результате формирования фиброза на месте очагов воспаления и некроза вокруг вирсунгова протока, локальные сужения последнего приводят к нарушению оттока панкреатического секрета, нарастанию внутрипротоковой гипертензии, дилатации протоков поджелудочной железы и прогрессированию хронического панкреатита. В настоящее время эндоскопические вмешательства при обструкции главного панкреатического протока в ходе лечения хронического панкреатита рассматриваются как достаточно эффективные, во многих случаях как альтернативные хирургическим. Показа-

ния для данной группы следующие: 1) сдавление общего желчного протока увеличенной головкой поджелудочной железы с развитием холестаза, желтухи (стеноз дистальной части холедоха); 2) папиллостеноз, стриктуры дистальной части вирсунгова протока, его множественные и одиночные конкременты; 3) панкреатиты 4–5-го типов по Кембриджской классификации; 4) свищи поджелудочной железы, исходящие из главного панкреатического протока; 5) кисты и псевдокисты, расположенные парадуоденально либо в ретрогастральном пространстве и оттесняющие стенку прилегающего органа. Основным методом эндоскопического вмешательства на протоках поджелудочной железы является панкреатическая сфинктеротомия, при которой рассекается собственный сфинктер главного протока поджелудочной железы. Панкреатическая сфинктеротомия является начальным этапом эндоскопических вмешательств на вирсунгове протоке и проводится в два приема. Сначала выполняют эндоскопическую папиллосфинктеротомию, а затем и собственно сфинктеротомию [3]. По мнению R. Kozarek, в 90% наблюдений при хроническом панкреатите удается выполнить эндоскопическую папиллосфинктеротомию и панкреатическую сфинктеротомию [7]. Эндоскопическое вмешательство на главном протоке поджелудочной железы у 60% больных требует установки стента, что препятствует развитию стриктуры в зоне рассечения сфинктера и способствует нормализации оттока секрета поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку [8]. Успешная установка стента возможна в 85–100% случаев. По данным разных авторов, после эндоскопической терапии у 7–10% больных хроническим панкреатитом наблюдали обострение панкреатита. Летальность при эндоскопических вмешательствах на поджелудочной железе составляет до 1% [8].

Эндоскопическое лечение наружных свищей поджелудочной железы

Наружные свищи поджелудочной железы, возникающие при хроническом панкреатите, вызваны обычно папиллостенозом или стриктурами главного протока поджелудочной железы в области головки и ее перешейка. Наличие свищей в дистальных отделах протока поджелудочной железы служит показанием для эндоскопической установки панкреатического эндопротеза, так как при этом происходит сброс секрета железы в двенадцатиперстную кишку в обход устья свища, что создает условия для его закрытия [3].

Эндоскопическое лечение хронического калькулезного панкреатита

Тактика лечения хронического калькулезного панкреатита основана на концепции, которая предполагает, что конкременты поджелудочной железы, нарушая отток панкреатического секрета, вызывают повышение внутрипротокового давления, сегментарную компрессию и ишемию паренхимы органа, приводящую к дальнейшему прогрессированию заболевания [3]. Таким образом, выявление конкрементов в протоках поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом является показанием для эндоскопического вмешательства, направленного на их удаление. Эндоскопическое рассечение панкреатического сфинктера обычно выполняют для улучшения доступа к устью панкреатического про-

тока и облегчения извлечения конкрементов из него. С этой целью используют захваты типа «корзинки» и баллончиковые катетеры. Полное удаление камней можно осуществить у 63% больных. Основным осложнением эндоскопических вмешательств является обострение панкреатита – 9%. Улучшение клинического течения хронического панкреатита в среднем отмечается у 74% пациентов.

Эндоскопическое лечение псевдокист поджелудочной железы

Одним из серьезных осложнений острого деструктивного панкреатита является образование псевдокист, которые возникают в 20–40% случаев данного заболевания [5]. Кисты, ассоциированные с хроническим панкреатитом, редко исчезают спонтанно и часто являются основной причиной болевого синдрома. Большинство из них расположены интрапанкреатически и связаны с главным протоком поджелудочной железы [6]. Эндоскопическое оперативное лечение псевдокист эффективно в подавляющем большинстве случаев. Показаниями для их эндоскопического дренирования являются: размеры кисты более 6 см, болевой синдром, лихорадка, наличие желтухи [3]. Кисты могут быть дренированы с помощью временного назопанкреатического катетера или стента, введенного через большой или малый сосочек двенадцатиперстной кишки. Возможно также непосредственное внедрение в просвет кисты через стенку желудка или двенадцатиперстной кишки. Кисты, сообщающиеся с протоковой системой, удается успешно дренировать эндоскопически в 90% случаев. Серьезной проблемой эндоскопического дренирования псевдокист являются гнойно-септические осложнения. При появлении их признаков у больных с внутренним дренажем псевдокисты необходимо произвести замену стента с предварительной установкой цистоназального дренажа с целью промывания просвета кисты. Результаты эндоскопического лечения при псевдокистах, полученные в различных клиниках, свидетельствуют о его высокой эффективности. Успешное внутреннее дренирование псевдокист в просвет пищеварительного тракта с помощью эндоскопических методов достигнуто в 81–100%. Отдаленные результаты были хорошими у 70–89% больных. Общая летальность при эндоскопическом лечении псевдокист составила 0–5% [3].

Органосохраняющие операции при хроническом панкреатите головки поджелудочной железы

Несмотря на выделение многими исследователями ХП головки ПЖ в качестве особой формы заболевания, нет ответов на многие вопросы этиологии и патогенеза, не разработана классификация, проблематична диагностика, отсутствует единство подходов при выборе метода операции [1].

Показаниями к хирургическому лечению при хроническом панкреатите головки поджелудочной железы являются: выраженный болевой синдром, нарушение проходимости желчных путей, нарушение проходимости протока поджелудочной железы, псевдокисты, подозрение на рак головки поджелудочной железы.

При данной форме хронического панкреатита наиболее распространенной операцией является панкреатодуоденальная резекция. Послеоперационные осложнения

составляют при этом 30–40%, а послеоперационная летальность колеблется в пределах 4–12,3%. К органосохраняющим операциям при данной патологии относится субтотальная дуоденосохраняющая резекция головки ПЖ без пересечения перешейка в сочетании с продольным или проксимальным панкреатоеюноанастомозом по Ру. Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде, по данным разных авторов, составляет до 4%, в то время как послеоперационная летальность составляет 2% [2].

В заключение необходимо констатировать, что в настоящее время на первое место выходит малоинвазивное лечение хронического панкреатита. Для достижения наиболее успешных результатов эндоскопических вмешательств необходимы тщательный отбор больных, изучение ближайших и отдаленных результатов для правильной оценки проводимого лечения. Эндоскопические операции должны рассматриваться как один из способов лечения наряду с чрескожно-чреспеченочными вмешательствами, хирургическими операциями и медикаментозным лечением.

Литература

1. Буриев И.М., Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. и др. Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной же-

лезы: *Материалы Российской-Германского симпозиума “Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков”, 24–25 мая 2000 г. Москва. — 2000. — С. 26–27.*

2. Добров С.Д., Полякевич А.С., Блажитко Е.М., Толстых Г.Н., Митин В.А. Органосохраняющие технологии при хроническом панкреатите головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 96–102.*

3. Зубарева Л.А. Будзинский А.А. Эндоскопическое лечение больных с хроническим панкреатитом. *Альманах эндоскопии №1 2002. — С. 39–44.*

4. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // *Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 53–56.*

5. Шалимов А.А. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. Киев: *Здоровье. — 200–566 с.*

6. Borman P. Endoscopic treatment for chronic pancreatitis // *Br. J. Surg. — 1992. — Vol. 13. — P. 1260–1261.*

7. Kozarec R. et al. Endoscopic pancreatic duct sphincterotomy: indications, technic, an result // *Gastr. Endoscop. — 1994. — Vol. 40. — P. 592–598.*

8. Ponchon T. et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: result of standartized. // *Gastr. Endoscop. — 1995. — Vol. 42. — P. 452–456.*

Острые гастродуоденальные кровотечения. Аспекты диагностики, лечения и мультидисциплинарного взаимодействия на современном этапе

Е.И. Брехов, И.Г. Репин, С.П. Мизин, А.М. Мкртумян, Л.В. Забровская
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Проанализированы современные тенденции в диагностике и лечении острых гастродуоденальных кровотечений, в частности постоянное увеличение общего количества больных при таком же постоянном снижении количества операций. Отмечен рост количества пациентов, у которых кровотечение обусловлено не язвенной болезнью, а вторичными симптоматическими эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. Проанализированы прогностические критерии развития рецидива кровотечения с использованием различных интегрированных шкал. Определены различия в подходе к лечению пациентов с данной патологией в нашей стране и в зарубежных клиниках.

Ключевые слова: острое гастродуоденальное кровотечение, язвенная болезнь, острые эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, прогноз рецидива кровотечения.

Modern trends in diagnostics and treatment of acute gastroduodenal bleedings have been analyzed. Namely, the authors underline a tendency of constant increasing in the total number of patients along with the same constant decreasing in the number of surgeries. One can note that the number of patients in whom bleeding is caused not by ulcerative disease but by secondary symptoms of erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum is growing. Prognostic criteria of developing bleeding recurrences have been assessed using various integrated scales. Differences in treating patients with the discussed pathology in Russia and in other countries have been found out.

Key words: acute gastroduodenal bleeding, ulcerative disease, acute erosive-ulcerative lesions in the stomach and duodenum, prognosis for bleeding recurrences.

Лечение острых гастродуоденальных кровотечений (ОГДК) остается темой для дискуссии среди врачей различных специальностей в течение уже полутора веков. Однако и в настоящее время данная тема не теряет своей актуальности. В последние годы наметился ряд нерешенных до настоящего времени вопросов. Во-первых, несмотря на то, что количество пациентов с ОГДК, поступающих в стационары, неуклонно увеличивается, количество оперативных вмешательств, связанных с данной патологией, также неуклонно уменьшается. Так, по данным А.С.Ермолова и соавт. [2], число больных, госпитализированных в стационары Москвы по поводу ОГДК в период 1993–2007 гг., имело устойчивую тенденцию к постепенному росту. Если в 1993 г. за год поступил 2901 пациент с желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК), то в 2007 г. – 3493 пациента с этим диагнозом. Вместе с тем количество операций по поводу острой геморрагии неуклонно снижается, оперативная активность в стационарах Москвы по поводу данной патологии уменьшилась с 33,7% в 1993 г. до 16,3% в 2007 г. Во многих стационарах удельный вес оперативных вмешательств у больных ЖКК еще ниже (менее 10%) [2].

В США, по данным разных авторов, отмечается 100–160 госпитализаций на 100 тыс. населения (в абсолютных цифрах 400 тыс.) в год [12, 17]. При этом ОГДК, связанные с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, составляют 60 на 100 тыс. [14]. С каждым годом отмечается рост доли пациентов, у которых кровотечение вызвано острыми язвами и эрозиями, в том числе связанными с приемом ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Общая смерт-

ность от ОГДК составляет в США от 5 до 10% [14], расходы на стационарное лечение – до 2 млрд долларов в год [12]. Средний срок пребывания в стационаре составляет от 2,7 до 4,4 дня, со стоимостью лечения от 3402 до 5632 долларов в ценах 2004 г. [26]. Доля оперативных вмешательств в лечении ОГДК составляет от 3 до 15% [17]. Эволюция эндоскопической хирургии позволяет хирургам в настоящее время использовать новые технологии, выполняя оперативные вмешательства через минимальные доступы [5]. В настоящий момент многие терапевты и гастроэнтерологи считают для себя данную проблему практически решенной. Достаточно сказать, что во многих клиниках США в стандарте рутинного обследования и лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями консультация хирурга не предусмотрена [8, 12]. Однако, несмотря на успехи терапевтической гастроэнтерологии, появление современных фармакологических препаратов, а также расширение возможностей осуществления эндоскопического гемостаза за счет применения различной высокотехнологичной аппаратуры, за последние 30 лет смертность среди неуклонно стареющей и отягощенной сопутствующей патологией популяции населения остается практически неизменной [1]. В нашей стране лечение пациентов с ОГДК по-прежнему остается прерогативой хирургов.

В западной литературе термином «upper gastrointestinal bleeding (UGIB)» (кровотечение из верхних отделов ЖКТ) определяются кровотечения, источник которых расположен выше связки Трейтца. Западные авторы принципиально различают кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка при портальной гипертензии (variceal bleeding) и кровотечения другой этиологии, в том числе

язвенные (nonvariceal bleeding). Отечественные авторы выделяют в основном язвенные и неязвенные кровотечения.

В 2010 г. A.N. Barcun и соавт. опубликовали «Рекомендации Международного консенсуса по лечению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ» (International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding) [8], содержащие 34 пункта, объединенные в 5 разделов. Хирургическому лечению посвящен только пункт 3 раздела D, согласно которому «необходимо организовать консультацию хирурга для пациента, у которого эндоскопическая остановка кровотечения была неудачной», пункт 4 этого раздела рекомендует даже в случае неудачи эндоскопической остановки (при наличии возможности) предпочесть хирургическому лечению чрескожную внутриартериальную эмболизацию.

То есть, в отличие от нашей страны, где пациенты с ОГДК в обязательном порядке госпитализируются в хирургическое отделение, за исключением наиболее тяжелых, которые госпитализируются в отделения реанимации и интенсивной терапии, в большинстве западных клиник этих пациентов лечат терапевты-гастроэнтерологи.

Наличие или отсутствие у пациента продолжающегося или состоявшегося ОГДК определяется комплексом методов, ведущими среди которых являются клинический, лабораторный и инструментальный. Общеклиническое обследование больного и сегодня является одним из самых важных, несмотря на грандиозный прогресс современных методик. Высказывание великого русского хирурга С.С.Юдина: «... В руках врача, встретившегося с острым желудочным кровотечением, нет более мощного диагностического оружия, чем тщательно собранный анамнез», несколько не потеряло своей актуальности в настоящее время [1]. Так, по мнению S. Pongprasobchai и соавт. [21], основными показателями прогноза исхода заболевания при наличии кровотечения являются данные, полученные при осмотре пациента и сборе анамнеза. Эти данные позволяют при использовании различных шкал определить прогноз вероятного исхода заболевания.

Основными симптомами, которые указывают на наличие кровотечения, являются кровавая рвота и мелена, достаточно часто пациенты предъявляют жалобы на оба эти проявления. Достаточно редко имеет место кровавый стул. По данным метаанализа, приведенным D.J. Peter, J.M. Dougherty [22], при обследовании и сборе анамнеза у пациентов с ОГДК преобладала следующая симптоматика:

- кровавая рвота – 40–50%,
- мелена – 70–80%,
- кровавый стул – 15–20%,
- кровавый стул или мелена – 90–98%,
- обморок – 14,4%,
- предобморочное состояние – 43,2%,
- диспепсия – 18%,
- боль в эпигастрии – 41%,
- изжога – 21%,
- боли по всему животу – 10%,
- дисфагия – 5%,
- потеря массы тела – 12%,
- желтуха – 5,2%.

Дифференциальную диагностику при наличии подозрения на кровотечение из верхних отделов ЖКТ следует проводить, учитывая возможные источники кровоте-

чения, основными из которых, по данным Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии (The American Society for Gastrointestinal Endoscopy – ASGE), являются [12]:

- язва желудка,
- язва двенадцатиперстной кишки,
- варикозно-расширенные вены пищевода,
- варикозно-расширенные вены желудка,
- синдром Маллори–Вейсса (Mallory–Weiss),
- эрозивный эзофагит,
- опухоль,
- геморрагический гастрит,
- синдром Дъелафуа (Dieulafoy),
- ангиодисплазия,
- гемобилия,
- псевдокиста поджелудочной железы,
- псевдоаневризма поджелудочной железы,
- аортально-желудочный или аортально-дуоденальный свищ.

Для определения тяжести состояния больного, прогнозирования вероятности риска рецидива геморрагии и исхода заболевания используются как отдельные критерии, так и различные интегральные шкалы (табл. 1, 2). По мнению В.К.Гостищева и соавт. [1], наиболее эффективной является шкала Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) в третьей редакции, предложенной W. Knaus и соавт. в 1991 г. В большинстве западных источников предлагается также использовать шкалы APACHE II, Rockall, Blatchford, Glasgow-Blatchford (GB), SAPS.

По мнению ряда авторов [8,13], критерии, основанные на клинических признаках (т.е. не на данных эндоскопии), позволяют ускорить сортировку пациентов с ОГДК, выявить нуждающихся в срочном вмешательстве, прогнозировать риск осложнений и определить оптимальный метод лечения. Шкала Blatchford, достаточно известный метод классификации степени риска, основанный на клинических и лабораторных данных, используется для прогнозирования необходимости медицинского вмешательства у пациентов с кровотечением из верхних отделов ЖКТ (см. табл. 2) [9]. Данный показатель может находиться в пределах от 0 до 23, при этом более высокие значения указывают на больший риск. Шкала Rockall является, вероятнее всего, наиболее известной на Западе системой определения риска при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ, ее эффективность была доказана в различных условиях (см. табл. 1) [23]. Клинический показатель Rockall (т.е. рассчитываемый по результатам эндоскопии) получают исключительно на основании клинических данных непосредственно при поступлении. Полный показатель Rockall включает как клинические, так и эндоскопические данные и позволяет прогнозировать риск повторного кровотечения и смерти, он варьирует от 0 до 11 баллов, при этом более высокие значения указывают на более высокий риск. Оба эти показателя (Rockall и Blatchford) полезны в определении прогноза пациентов, поступающих с ОГДК, и имеют общие черты, включая данные о гемодинамическом состоянии и сопутствующих заболеваниях; применение этих шкал позволяет, по мнению британских авторов, снизить число экстренных эндоскопических вмешательств среди пациентов, имеющих низкий риск [24]. Предложены и другие методы определения риска [13]. В настоящее время рекомендуется применение подобных шкал в качестве дополнения к клинической оценке состояния больных. Отечественными ав-

Таблица 1

Шкала Rockall для определения степени риска развития рецидива кровотечения и вероятности летального исхода

		Показатель	Баллы
Полная шкала Rockall	Клиническая шкала Rockall	Возраст	
		Моложе 60 лет	0
		60–79 лет	1
		Старше 80 лет	2
		Шок	
		Частота сердечных сокращений >100 уд/мин	1
		Систолическое АД < 100 мм рт. ст.	2
		Сопутствующие заболевания	
		Ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, другие тяжелые заболевания	2
	Почечная недостаточность, печеночная недостаточность, рак с метастазами	3	
	Эндоскопическая картина		
	Изменений не выявлено, разрыв Mallory–Weiss	0	
	Язва, эрозивный процесс, эзофагит	1	
	Рак верхних отделов ЖКТ	2	
	Эндоскопические признаки недавнего кровотечения	0	
Язва с чистым дном, плоское пигментированное пятно	1		
Кровь в верхней части ЖКТ, активное кровотечение, видимый сосуд, сгусток	2		

Таблица 2

Шкала Blatchford для определения степени риска развития рецидива кровотечения и летального исхода

Показатель	Баллы
Систолическое АД	
100–109 мм рт. ст.	1
90–99 мм рт. ст.	2
<90 мм рт. ст.	3
Мочевина крови	
6,5–7,9 ммоль/л	2
8,9–9,9 ммоль/л	3
10,0–24,9 ммоль/л	4
25 ммоль/л	6
Гемоглобин у мужчин	
12,0–12,9 г/дл	1
10,0–11,9 г/дл	3
<10,0 г/дл	6
Гемоглобин у женщин	
10,0–11,9 г/дл	1
<10,0 г/дл	6
Другие показатели	
Пульс >100 уд/мин	1
Мелена	1
Потеря сознания	2
Печеночная недостаточность	2
Сердечная недостаточность	2

торами безусловно признается необходимость выполнения экстренного эндоскопического исследования во всех случаях, когда имеется подозрение на наличие ОГДК.

Язвенная болезнь (ЯБ) остается наиболее частой причиной ОГДК. В обзорах литературы, включающих более 10 000 пациентов с ОГДК, язвенная болезнь послужила причиной кровотечений в 27–40% всех случаев. ЯБ остается причиной высокого риска возникновения ОГДК наряду со злоупотреблением алкоголем, хронической почечной недостаточностью и приемом НПВП [10].

В настоящее время наблюдается рост частоты острых поражений желудка и ДПК, в ряде случаев эта патология (раннее достаточно редкая) вытесняет на второе место язвенную болезнь. Острые гастроуденальные язвы этиологически связаны с тяжелыми заболеваниями жизненно важных органов: травмами, ожогами, оперативным вмешательством, психоэмоциональным стрессом, приемом ulcerогенных лекарственных препаратов и др. Нарушая регионарное кровообращение, они способствуют развитию гипоксии и снижают резистентность слизистой гастроуденальной зоны к протеолитическому эффекту соляной кислоты и пепсина.

В последнее десятилетие отмечается увеличение частоты острых гастроуденальных язв и эрозий среди причин желудочно-кишечных кровотечений, что связано с улучшением их диагностики, возрастом количе-

ства и тяжести стрессовых факторов и лиц старших возрастных групп. Симптоматические гастроуденальные язвы и эрозии отличаются стертыми, малосимптомными, нередко атипичными клиническими проявлениями, характеризуются склонностью к осложненному течению. Наличие признаков острой геморрагии зачастую является единственным симптомом острой язвы или эрозии. Умеренное или массивное кровотечение часто наблюдается из множественных острых эрозий или язв желудка или двенадцатиперстной кишки. Слабое кровотечение чаще отмечается при единичных острых эрозиях и язвах, за исключением повреждения по типу Дъелафуа (Dieulafoy), при котором наблюдается струйное артериальное кровотечение. Симптоматические эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, осложненные кровотечением, возникают у пациентов, находящиеся в различных отделениях многопрофильного стационара, и требует принятия экстренных мер от врачей различных специальностей, прежде всего от хирургов и эндоскопистов. По нашим данным, среди 752 пациентов, поступивших в нашу клинику за 5 лет (2003–2007 гг.) с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, язвенная болезнь желудка и ДПК послужила причиной развития кровотечения у 233 больных (30,98%), а острые эрозивно-язвенные поражения – у 250 (33,24%).

Таблица 3

Количество осложнений в зависимости от типа выполненной операции (по данным ACS)

Вид операции	Рецидив язвы, %	Постгастро-резекционный синдром, %	Летальность, %
Селективная проксимальная ваготомия	10	5	0,1
Стволовая ваготомия с дренирующей операцией	7	20–30	<1
Стволовая ваготомия и антрумэктомия по Бильрот I или Бильрот II	1	30–50	0–5
Стволовая ваготомия и антрумэктомия по Ру	5–10	50–60	0–5

В качестве наиболее достоверного диагностического и лечебного метода все авторы признают эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), которая является наиболее эффективным инструментом достижения гемостаза. Неудавшаяся попытка эндоскопической остановки кровотечения является показанием к оперативному вмешательству, особенно у пациентов, отнесенных к группе высокого риска. В ходе проспективного рандомизированного исследования были изучены результаты лечения 92 пациентов, у которых возник рецидив кровотечения после первой попытки достижения эндоскопического гемостаза. Пациенты были рандомизированы на две группы, в одной из которых было выполнено оперативное вмешательство, а во второй — предпринята повторная попытка эндоскопического гемостаза [15]. Было установлено, что необходимость гемотранфузии, 30-дневные показатели летальности и время нахождения в отделении реанимации были сопоставимы в обеих группах.

За исключением пациентов в состоянии шока с угрожающим жизни рецидивом ОГДК, авторы данного исследования рекомендуют выполнение повторной попытки эндоскопической остановки кровотечения. Несмотря на эндоскопическое лечение 10–12% пациентам с ОГДК потребовалось экстренное оперативное вмешательство в качестве единственно возможного способа остановки язвенного кровотечения. В большинстве случаев операции выполнялись в экстренном порядке и сопровождались высоким уровнем летальности (15–25%). Медикаментозная терапия, включающая назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), проводилась в сочетании с эндоскопическими методами гемостаза. ИПП уменьшали процент рецидива кровотечения у пациентов с кровоточащими язвами (фиксированный тромб и видимый некровоточащий сосуд в дне язвы) [16, 24]. У пациентов с наличием выраженных противопоказаний к выполнению оперативного вмешательства рассматривается вопрос о чрескатетерной ангиографической эмболизации. Поскольку верхние отделы ЖКТ имеют хорошее коллатеральное кровоснабжение, осложнения, связанные с ишемией органов, встречаются крайне редко.

Показаниями к хирургическому вмешательству являются по данным Американской коллегии хирургов (ACS) [6]:

Профузное, угрожающее жизни кровотечение, не отзывающееся на проводимые реанимационные мероприятия:

- кровотечение, продолжающееся, несмотря на проводимую терапию и эндоскопический гемостаз;
- наличие причин для выполнения хирургического вмешательства, таких как перфорация, непроходимость (стеноз), малигнизация;
- продолжающееся кровотечение с кровопотерей 50% и более от ОЦК;
- повторная госпитализация с язвенным ОГДК.

Оперативные вмешательства при кровоточащей дуоденальной язве традиционно включают ваготомию, резекцию желудка и дренирующие операции. В зависимости от вида оперативного вмешательства в послеоперационном периоде может иметь место рецидив язвы, постгастрорезекционный синдром, а также определяется тот или иной уровень летальности (табл. 3). Когда хирург в ходе операции принимает решение о выборе того или иного метода

оперативного лечения кровоточащей гастродуоденальной язвы, для него крайне важно знать данные отличия [8].

При ОГДК наиболее часто (по данным ACS) выполняются следующие оперативные вмешательства:

- стволовая ваготомия и пилоропластика с прошиванием кровоточащей язвы;
- стволовая ваготомия и дистальная резекция желудка с удалением или прошиванием кровоточащей язвы;
- селективная проксимальная ваготомия с гастродуоденостомией и прошиванием кровоточащей язвы.

Целью выполнения ваготомии является пересечение нервов, идущих к кислотопродуцирующей зоне — телу и дну желудка. Подавление продукции соляной кислоты происходит в ходе мозговой фазы желудочной секреции. Несмотря на подавление секреции, имеются осложнения со стороны моторики желудка и скорости эвакуации содержимого.

Селективная проксимальная ваготомия вызывает релаксацию желудка и не вызывает застой в проксимальных его отделах. В результате эвакуация жидкой пищи из желудка ускоряется. Дренирующая операция в этом случае не используется, поскольку иннервация антрального отдела и пилоруса не нарушается. Поэтому эвакуация твердой пищи сохраняется неизменной. Антрум и пилорический жом продолжают функционировать нормально и продолжают препятствовать дуоденогастральному рефлюксу. В дополнение к эффекту, который вызывает проксимальная селективная ваготомия, стволовая ваготомия оказывает выраженное угнетающее действие на моторику антрального отдела желудка. Эта операция требует выполнения пилоропластики, чтобы уменьшить сопротивление эвакуации желудочного содержимого. Трункулярная ваготомия и прошивание кровоточащей язвы часто используются у пожилых пациентов с наличием угрожающего жизни ОГДК и геморрагического шока. Операция должна выполняться как можно быстрее, максимально сокращая время нахождения пациента в операционной под общей анестезией. Принципиальным моментом при прошивании кровоточащей дуоденальной язвы с вовлечением в язвенный дефект *a.gastroduodenalis* является использование техники прошивания из трех точек.

При кровотечении из хронической язвы желудка, особенно при подозрении на возможную малигнизацию, операцией выбора, по мнению подавляющего большинства

авторов, является резекция желудка. В отношении выбора метода оперативного вмешательства при кровотечении из язвы ДПК среди отечественных авторов имеются выраженные разногласия, приводящие к тому, что различными клиниками рекомендуются прямо противоположные методики. В.К. Гостищев и соавт. [1] считают: «Наиболее приемлемым, с точки зрения патогенетической обоснованности и радикальности, методом оперативного лечения острых гастродуоденальных язвенных кровотечений (ОГДЯК) является резекция желудка в объеме не менее 2/3... Следует воздерживаться в клинической практике от таких методов ... как прошивание кровоточащей язвы, в том числе дополненное ваготомией, и резекции желудка «на выключение», ... так они являются неприемлемыми вследствие возможности п/о рецидива ОГДЯК». Ю.М. Панцырев, С.Г. Шаповальянц и соавт. считают совершенно иначе: «При кровоточащей дуоденальной язве считаем методом выбора стволовую ваготомию с пилоропластикой (ТВПП) в сочетании с прошиванием (иссечением) кровоточащей язвы, а при пенетрации — с экстрадуоденизацией. Возможно применение лапароскопической стволовой ваготомии с пилоропластикой» [4]. А.А. Курыгин и соавт. также считают: «Выполнение резекции желудка при кровоточащей язве двенадцатиперстной кишки в ургентных условиях нецелесообразно, так как создает трудности при прошивании язвенного дефекта, закрытии культи двенадцатиперстной кишки и ведет к увеличению продолжительности оперативного вмешательства... Операцией выбора при хронической язве двенадцатиперстной кишки и препилорического отдела желудка, осложненной кровотечением, является стволовая ваготомия с пилоропластикой и прошиванием или иссечением язвы» [3].

В нашей клинике мы считаем операцией выбора при кровоточащей дуоденальной язве прошивание кровоточащей язвы (в случае локализации на передней стенке — иссечение), дополненное ваготомией по методике Хилла (передняя селективная проксимальная + задняя стволовая ваготомия) в сочетании с дренирующей операцией.

Заключение

Таким образом, несмотря на огромные успехи, достигнутые современной гастроэнтерологией, колоссальный прогресс, достигнутый в медикаментозном лечении язвенной болезни и других заболеваний, вызывающих кровотечения из верхних отделов ЖКТ, новейшие технологии эндоскопического гемостаза и чрескожной артериальной эмболизации, проблема диагностики и лечения острых гастродуоденальных кровотечений не может на современном этапе считаться решенной. Наиболее сложными являются вопросы определения вероятности риска рецидива кровотечения и определения показаний к экстренным и срочным оперативным вмешательствам, а также выбор метода операции при острых дуоденальных кровотечениях. Также следует отметить, что в нашей стране, в отличие от западных клиник, лечение ОГДК остается в основном в ведении хирургов, которые решают данную проблему в тесном взаимодействии с врачами других специальностей.

Литература

1. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии, патогенез, диагностика, лечение. М: Геотар-Медиа. — 2008. — С. 379.

2. Ермолов А.С., Турко А.П., Андреев В.Г. // *Материалы V Всероссийской научной конференции общих хирургов, объединенных с пленумом проблемных комиссий РАМН «Неотложная хирургия» и «Инфекции в хирургии» Межведомственного научного совета по хирургии. Ростов на Дону. — 2008. — С. 15–17.*

3. Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. *Неотложная хирургическая гастроэнтерология.* СПб, «Питер». — 2001. — 469 с.

4. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Михалев А.И. и др. // *Материалы V Всероссийской научной конференции общих хирургов, объединенных с пленумом проблемных комиссий РАМН «Неотложная хирургия» и «Инфекции в хирургии» Межведомственного научного совета по хирургии. Ростов на Дону. — 2008. — С. 23–25.*

5. Темирбулатов В.М., Сагитов Р.Б., Уразбахтин И.М., Сибяев В.М., Темирбулатов Ш.В., Шарафутдинов Р.Р. Бакиров Э.Р., Исмагилова Ю.М., Ямалов Р.А. // *Материалы Всероссийского форума «Пироговская хирургическая неделя», СПб. — 2010. — С. 230–231.*

6. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support Course Manual.* Chicago, Ill: American College of Surgeons; 1997. Adam V., Barkun A. // *Value Health.* — 2008. Vol. 11. — P. 1–3.

7. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers J., Sung J., Hunt R.H. // *Ann. Int. Med.* — 2010. Vol. 152, № 2. — P. 101–113.

8. Blatchford O., Murray W.R., Blatchford M. // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 1318–21.

9. Cheung F.K., Lau J.Y. // *Gastroenterol Clin North Am.* Jun. — 2009. — Vol. 38 (2). — P. 231–43.

10. Corson J.D., Williamson RCN, eds. // *Surgery.* London, UK: Mosby-Year Book; 2001.

11. Gralnek I.M., Barkun A.N., Bardou M. // *New England Journal of Medicine.* — 2008. — Vol. 359. — P. 928–937.

12. Das A., Wong R.C. // *Gastrointest Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 85–93.

13. Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. // *Am J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 945–53.

14. Lau J.Y., Sung J.J., Lam Y.H. et al. // *N Engl J Med.* Mar 11. — 1999. — Vol. 340 (10). — P. 751–6.

15. Leontiadis G.I., Howden C.W. // *Gastroenterol Clin North Am.* Jun. — 2009. — Vol. 38 (2). — P. 199–213.

16. Lewis J.D., Bilker W.B., Brensinger C., Farrar J.T., Strom B.L. // *Am J Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 2540–9.

17. Lim C.H., Vani D., Shah S.G., Everett S.M., Rembacken B.J. // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38. — P. 581–5.

18. Forrest J.A., Finlayson N.D., Shearman D.J. // *Lancet.* — 1974. — Vol. 2. — P. 394–7.

19. Ohmann C., Imhof M., Ruppert C. et al. // *Scand J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 914–20.

20. Pongprasobchai S., Nimitvilai S., Chasawat J., Manatsathit S. // *World J Gastroenterol.* Mar 7. — 2009. — Vol. 15 (9). — P. 1099–104.

21. Peter D.J., Dougherty J.M. // *Emerg Med Clin North Am.* Feb. — 1999. — Vol. 17 (1). — P. 239–61.

22. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Northfield T.C. // *Gut.* — 1996. — Vol. 38. — P. 316–21.

23. Romagnuolo J., Barkun A.N., Enns R., Armstrong D., Gregor J. // *Arch Intern Med.* — 2007. — Vol. 167. — P. 265–70.

24. Targownik L.E., Bolton J.M., Metge C.J., Leung S., Sareen J. // *Am J Gastroenterol.* Jun. — 2009. — Vol. 104 (6). — P. 1475–82.

25. Viviane A., Alan B.N. // *Value Health.* — 2008. — Vol. 11. — P. 1–3.

Современные видеоэндоскопические технологии в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки

Е.В. Иванова¹, Е.Д. Федоров¹, П.Л. Чернякевич², М.Е. Тимофеев¹, У.А. Кадникова², Д.А. Кузнецов²

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,

²Городская клиническая больница № 31

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности и клинической значимости современных видеоэндоскопических методов – видеокапсульной и баллонной энтероскопии – в диагностике и малоинвазивном лечении заболеваний тонкой кишки, определение их места в алгоритмах диагностики и лечения больных с патологией тонкой кишки, исследование возможностей применения баллонной энтероскопии с лечебной целью.

С января 2003 по март 2011 г. выполнено 96 энтероскопий с использованием видеокапсулы (в том числе 1 повторная, с целью наблюдения) у 95 пациентов: у 55 мужчин и 40 женщин в возрасте от 16 до 84 лет. В период с 14.02.07 по 10.03.11 было предпринято 179 попыток исследования тонкой кишки методом баллонно-ассистированной энтероскопии, успешно проведено 169 вмешательств (в том числе 25 повторных) у 116 больных: у 59 мужчин и 57 женщин в возрасте от 19 до 89 лет.

Проведенное исследование показало, что появившиеся в настоящее время возможности полного эндоскопического осмотра тонкой кишки и получения материала для морфологического исследования, безусловно, изменят существовавшие ранее представления о частоте встречаемости, происхождении и сущности различных патологических изменений тонкой кишки. Опыт комбинированного использования видеокапсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии показывает, что труднодоступные ранее участки желудочно-кишечного тракта стали доступны для высококачественной визуальной диагностики и проведения лечебной энтероскопии.

Ключевые слова: энтероскопия с использованием видеокапсулы, баллонно-ассистированная энтероскопия.

The aim of the present study was to evaluate effectiveness and clinical importance of modern videodiagnostic techniques – videocapsule and balloon enteroscopy – for diagnostics and little-invasive treatment of pathologies in small intestines; to find a place of the discussed techniques in diagnostic and therapeutic algorithms in small intestine pathologies as well as to study possibilities to apply balloon enteroscopy for curative purposes.

From January 2003 till March 2011 96 enteroscopies with videocapsules including a repeated one for control examination have been done in 95 patients (55 men and 40 women aged 16 – 84). From February 14, 2007, till March 14, 2007, the authors performed 179 attempts to study the small intestine with balloon-assisted enteroscopy, 169 successful interventions (including 25 repeated ones) in 116 patients (59 men and 57 women aged 19- 89).

The study performed by the authors has shown that nowadays possibilities of complete endoscopic visualization of the small intestine as well as nowadays possibilities to get material for morphological examination will undoubtedly change existing understanding on incidence, genesis and nature of various pathological changes in the small intestine. The experience of combined application of videocapsule and balloon-assisted enteroscopy has shown that those areas in gastro-intestinal tract which earlier were difficult to reach are now accessible for high-quality visual diagnostics and curative endoscopy.

Key words: enteroscopy with videocapsule, balloon-assisted enteroscopy.

Проблема диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта – тонкокишечных кровотечений, опухолевых, воспалительных поражений и т.д. – всегда была сложной и порой неразрешимой задачей для хирургов и гастроэнтерологов. Специалисты всегда проявляли интерес к состоянию тонкой кишки, но она долгое время оставалась труднодоступным органом желудочно-кишечного тракта. Чаще всего клиницисты пользовались результатами исследования проксимальной части тощей кишки и терминального отдела подвздошной кишки – участков, достижимых при гастроуденоскопии и колоноскопии [1]. Представления о макроскопических деталях изменений глубоких отделов тонкой кишки, их визуализация и «прижизненная» диагностика всегда были ограничены в связи с отсутствием малотравматичных эндоскопических методов. Издавна бытующее мнение о редкой встречаемости патологии в тонкой кишке служило причиной отсутствия настороженности врачей в отношении наличия в ней поражений. Как результат – диагностика заболеваний в течение длительного времени и на поздних стадиях, а в половине случаев поступления пациентов в стационар в экстренном порядке в связи с развитием осложнений [4].

Современные методы энтероскопии: видеокапсульная (ВКЭ) и баллонно-ассистированная энтероскопия – это комплекс видеоэндоскопических технологий, разработанный и внедренный в клиническую практику в 2001 г. Появление этих методов совершило переворот в эндоскопических диагностических и лечебных возможностях при заболеваниях тонкой кишки. На сегодняшний день возможности видеокапсульной энтероскопии – это практически неинвазивный осмотр слизистой оболочки тонкой кишки на всем протяжении, легкая переносимость исследования пациентом, единичные противопоказания и отсутствие вредных воздействий на организм человека. Отдельные исследователи рассматривают ВКЭ как эффективный метод скрининга, в большом проценте случаев позволяющий выявить патологию тонкой кишки либо ее отвергнуть [11]. Существующие проблемы и недостатки метода – невозможность взятия биопсии в ходе исследования и выполнения лечебного вмешательства – решены путем применения более инвазивных методов баллонно-ассистированной энтероскопии, обладающих рядом диагностических и лечебных преимуществ [2].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности и клинической значимости современных

видеоэндоскопических методов — видеокапсульной и баллонной энтероскопии — в диагностике и малоинвазивном лечении заболеваний тонкой кишки, определение их места в алгоритмах диагностики и лечения больных с патологией тонкой кишки, исследование возможностей применения баллонной энтероскопии с лечебной целью.

Материалы и методы

Проведение энтероскопии с использованием видеокапсулы в нашей клинике началось с 2003 г. С января 2003 по март 2011 г. выполнено 96 (в том числе 1 повторное, с целью наблюдения) исследований у 95 пациентов: у 55 мужчин и 40 женщин, в возрасте от 16 до 84 лет (средний возраст $47,4 \pm 18,4$ года). Показанием к проведению ВКЭ были: кровотечение с неустановленным источником — 50 (в том числе железодефицитная анемия — 5); подозрение на опухоль тонкой кишки — 19; подозрение на наличие воспалительного заболевания тонкой кишки — 18 (в том числе подозрение на болезнь Крона — 13); энтеропатия — 2; абдоминальная боль — 6. Исследование проводилось с применением видеокапсул компании Given Imaging (Израиль) в 52 случаях, Olympus (Япония) в 37, ОМОМ (КНР) в 7 случаях.

В период с 14.02.07 по 10.03.11 было предпринято 179 попыток исследования тонкой кишки методом баллонно-ассистированной энтероскопии, успешно проведено 169 вмешательств (в том числе 25 повторных) у 116 больных: у 59 мужчин и 57 женщин в возрасте от 19 до 89 лет; средний возраст $51,6 \pm 14,7$ года. Всем пациентам до проведения исследования тонкой кишки выполнялось эндоскопическое обследование верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта, также в комплексное обследование больных входило применение лучевых (УЗИ, пассаж бария по тонкой кишке, энтерография, ангиография, КТ, МРТ) и лабораторных методов диагностики.

Баллонно-ассистированная энтероскопия методом однобаллонной энтероскопии с использованием энтероскопа SIF-Q180 (Olympus, Япония) проводилась в 159 случаях (в том числе 2 лапароскопически-ассистированных) и методом двухбаллонной энтероскопии с использованием энтероскопа EN-450T5 — в 10 случаях (в том числе 5 лапароскопически-ассистированных). В этот период (02.07–03.11) было выполнено 64 (в том числе 1 повторное) из 96 видеокапсульных исследований, из которых результаты 31 исследования послужили показанием к проведению баллонно-ассистированной энтероскопии: с целью подтверждения диагноза, взятия биопсийного материала и/или проведения лечебного вмешательства. Еще у 33 пациентов выполнение видеокапсульной энтероскопии позволило отказаться от дальнейшего вмешательства.

Показанием к выполнению диагностической и/или лечебной баллонной энтероскопии послужили (рис. 1):

- тонкокишечные кровотечения (ТКК) — у 42 (36,2%) пациентов;
- опухоли тонкой кишки — у 21 (18,1%) пациента;
- болезнь Крона — у 15 (12,9%) пациентов;
- энтеропатии / энтерит — у 15 (12,9%) пациентов;
- другое (дивертикул тонкой кишки, подозрение на инвагинат и пр.) — у 5 (4,4%) пациентов;

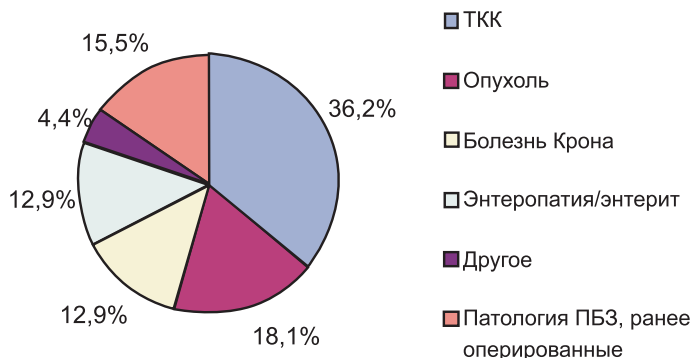


Рис. 1. Показания к проведению баллонно-ассистированной энтероскопии.

• вмешательства на панкреатобилиарной зоне (ПБЗ) у ранее оперированных на желудке больных с длинной приводящей петлей — у 18 (15,5%) пациентов.

Ограничениями, которые в 10 случаях воспрепятствовали полноценному выполнению энтероскопии, были:

1. «Острые изгибы» тонкой кишки как анатомический вариант её развития.
2. Вовлечение и грубая деформация тонкой кишки спаечным процессом после ранее перенесенных объемных операций на органах брюшной полости.
3. Опухолевые и рубцовые стриктуры тонкой кишки.

Баллонно-ассистированная энтероскопия выполнялась в плановом порядке в 161 случае, в срочном порядке в 8. С целью обезболивания в 14 случаях использовался эндотрахеальный наркоз, в 137 — тотальная внутривенная анестезия с сохранением спонтанного дыхания, в 18 — внутримышечная премедикация (атропин, долак, реланиум, папаверин).

Аппаратурно-инструментальное обеспечение энтероскопии.

Метод видеокапсульной энтероскопии. Система для ВКЭ состоит из трех компонентов: видеокапсулы; комплекта воспринимающего оборудования; рабочей станции, программного обеспечения и приложения. Запуск капсулы осуществлялся в утренние часы. Перед началом исследования проводилась инициализация пациента в базе — рабочей станции видеокапсульной системы. Датчики для исследования тонкой кишки располагали на передней брюшной стенке пациента по стандартной методике, предусматривающей использование восьми датчиков. После активации видеокапсулы с помощью магнитного поля начиналась видеозапись исследования. Пациент проглатывал капсулу. После чего ему не разрешалось принимать пищу в течение 4 ч, рекомендовалось активно двигаться, делать дыхательные движения животом, а также за 30 мин до приема пищи выпить 500 мл прохладной воды. В качестве обеда рекомендовался бутерброд с сыром и чай, ужинать разрешалось без ограничений в пище. Оборудование снималось после 9–10-часовой работы капсулы, с последующей расшифровкой и интерпретацией полученных видеоизображений и видеозаписи.

Метод однобаллонной энтероскопии. Еюноилео- и колоноилеоскопию выполняли с использованием системы, состоящей из эндоскопа, тубуса с баллоном на дистальном конце и контролирующего блока. Видеоэндоскоп SIF-Q180 (Olympus, Япония) — энтероскоп с

рабочей длиной 200 см, внешним диаметром 9,2 мм, со стандартным инструментальным каналом диаметром 2,8 мм, который не имеет баллона на своём дистальном конце. Гибкий силиконовый тубус (ST-SB1, Olympus) (иначе - шинирующая трубка с баллоном) имеет длину 140 см и наружный диаметр 13,2 мм. На дистальном конце тубуса имеется рентгеноконтрастный конусовидный наконечник, что позволяло легко определять положение тубуса при рентгенологическом контроле. Перед началом исследования силиконовый тубус размещали поверх эндоскопа, предварительно смочив гидрофильное покрытие внутренней стороны тубуса водой для облегчения скольжения аппарата в ходе исследования. Плотный прикрепленный к дистальному концу тубуса единственный силиконовый баллон раздували и сдували с помощью воздуха, подачу и давление которого контролировали с помощью блока управления нагнетания воздуха в баллон (MAJ-1725, Olympus). Диапазон нагнетания давления составлял от $-6,0$ до $+6,0$ мм рт. ст.; наличие пульта управления позволяло удобно и быстро контролировать нагнетание воздуха в ходе выполнения исследования.

Техника выполнения одноканальной трансоральной энтероскопии состояла из 4 основных этапов:

1. Проведение энтероскопа через пищевод, желудок, привратник в вертикальный отдел двенадцатиперстной кишки.

2. Прохождение связки Трейтца.

3. Присборивание тонкой кишки.

4. Осмотр тонкой кишки на выходе.

Основным этапом проведения энтероскопа в глубокие отделы тонкой кишки является третий – присборивание тонкой кишки, который выполняли следующим образом: раздув баллон и тем самым зафиксировав тощую кишку на этом уровне, подтягивали тубус и эндоскоп, что способствовало расправлению образованной петли и собориванию тонкой кишки. Слегка подтягивая тубус, проводили энтероскоп дальше, до «подходящего» изгиба тонкой кишки, за который можно было «зацепиться». Фиксировали дистальный конец эндоскопа в «подходящем» изгибе тонкой кишки путем сгибания его дистального конца. Сдували баллон и низводили тубус по эндоскопу, слегка подтягивая эндоскоп. Повторяя подобные циклы продвижения – присборивания, каждый раз фиксировали расстояние, на которое удалось пройти по тонкой кишке в дистальном направлении. Если перед нами стояла задача выполнения тотальной энтероскопии, то оставляли метку (металлическую клипсу или подслизистую инъекцию китайской туши) на достигнутом пограничном рубеже. При последующем выполнении трансанальной илеоскопии она служила подтверждением осмотра всей тонкой кишки.

Техника выполнения одноканальной трансанальной энтероскопии на этапе прохождения прямой и ободочной кишки во многом сходна с методикой колоноскопии, но имеет и свои особенности. Главная из них заключается в том, что тонкий энтероскоп с надетым на него тубусом менее пригоден для реализации ротационной методики колоноскопии, но этот относительный недостаток с лихвой компенсируется наличием «шинирующего» тубуса и уникальной возможности соборивания кишки с помощью баллона. Техника же самой илеоскопии в части продвижения аппарата, низведе-

ния, фиксации тубуса и соборивания подвздошной кишки сходна с описанной выше техникой выполнения трансоральной энтероскопии. Основными анатомическими зонами, в которых проводили раздувание баллона тубуса в толстой кишке, были: селезеночный угол ободочной кишки; поперечная ободочная кишка; слепая кишка. Одним из непростых этапов колоноскопии оказалось прохождение илеоцекального клапана и проведение энтероскопа в подвздошную кишку. При достижении энтероскопом купола слепой кишки фиксировали аппарат, затем низводили тубус, раздували баллон и подтягивали энтероскоп вместе с тубусом. Затем аккуратно проводили аппарат в терминальный отдел подвздошной кишки через илеоцекальный клапан. После того как тубус был низведен и надёжно проведен в подвздошную кишку, выполняли проведение аппарата подобно вышеописанному третьему этапу трансоральной энтероскопии.

Метод двухбаллонной энтероскопии. Двухбаллонная еюноилео- и колоноилеоскопия выполнялась с помощью видеоэнтероскопа EN-450T5 (Фуджифильм, Япония) длиной 200 см, внешним диаметром 9,3 мм, со стандартным инструментальным каналом; разовой шинирующей трубки (длиной 140 см, шириной 12 мм) с дистальным баллоном на конце, второго латексного баллона, который с помощью колец прикрепляется на дистальный конец энтероскопа, а также блока, контролирующего нагнетание воздуха в баллоны.

Техника выполнения двухбаллонной еюноилео- и колоноилеоскопии была сходна с описанной выше техникой выполнения одноканальной энтероскопии. Отличительной особенностью проведения исследования было раздувание второго баллона на дистальном конце аппарата, который обеспечивал дополнительную фиксацию стенок достигнутого глубокого участка тонкой кишки. Таким образом, присборивание тонкой кишки осуществляли с помощью подтягивания всей системы на двух баллонах.

Для адекватного проведения видеокапсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии подготовка кишечника должна быть безупречной. Учитывая это, мы уделяли большое внимание этому вопросу до выполнения исследований. Всем больным в обязательном порядке рекомендовали соблюдение бесшлаковой диеты за 2 дня до подготовки к исследованию и переход на прозрачные жидкости в день подготовки к исследованию. Для подготовки пациентов к видеокапсульному исследованию и пероральной баллонно-ассистированной энтероскопии использовали препараты для очищения кишки на основе полиэтиленгликоля (Фортранс) и фосфата натрия (Флит) в меньшей от рекомендованной дозе. Для проведения колоноилеоскопии рекомендовали Фортранс в стандартных дозировках и режимах, в ряде случаев назначали дополнительно слабительное в виде свечей – бисакодил (Дульколак); обязательным перед всеми исследованиями был прием пеногасителя семитикона (Эспумизан), в ходе вмешательства, при необходимости, использовался спазмолитик (Бускопан). Одним из важных этапов в подготовке к энтероскопии у больных с подозрением на опухоль тонкой кишки (как к ВКЭ, так и к глубокой гибкой энтероскопии) был анализ анамнестических данных и жалоб пациента. При наличии клинических признаков тонкоки-

Патологические изменения тонкой кишки по результатам ВКЭ, послужившие показанием к проведению баллонно-ассистированной энтероскопии

Патология тонкой кишки, выявленная при ВКЭ	Количество наблюдений
Ангиоэктазии	4
Эрозивно-язвенное поражение (в том числе болезнь Крона)	11
Опухоли	12
Целиакия	3
Лимфангиэктазии	1

шечной непроходимости назначение очищающих кишку препаратов было ограничено. В день накануне исследования таким больным назначался только прием прозрачных жидкостей и семитикона.

Результаты и обсуждение

На этапе освоения видеокапсульной энтероскопии, до появления в клинике однобаллонной энтероскопии, было выполнено 32 исследования, в 12 из которых патологии не выявлено. Патологические изменения в тонкой кишке, выявленные при ВКЭ на этом этапе, представлены в табл. 1.

Признаки активного кровотечения были выявлены у 2 больных. В одном случае его причиной, по данным ангиографии, явилось образование тонкой кишки, подтвержденное при диагностической лапароскопии. Во втором – множественное сосудистое поражение тонкой и толстой кишки с рецидивными, в том числе послеоперационными, кровотечениями. Пациенту трижды выполнялась лапаротомия, резекция тонкой кишки и в итоге правосторонняя гемиколэктомия с резекцией 70 см терминального отдела подвздошной кишки.

В 8 случаях у больных с подозрением на наличие ангиоэктазии уточняющих методов исследования не проводилось.

Из 5 больных с подозрением на эрозивно-язвенные поражения тонкой кишки у 4 методы уточняющей диагностики не применялись. У одного пациента с перенесенным ЖКК выполнялась ангиография, по результатам которой патологии не выявлено.

Из 4 пациентов с подозрением на опухоль/полипы тонкой кишки у одного больного для уточнения диагноза выполнена ангиография, при которой было подтверждено наличие лейомиомы и была выполнена резекция участка кишки с опухолью. У пациентов с подозрением на полипы подвздошной кишки в одном случае диагноз был подтвержден при колоноилеоскопии, во втором отвергнут, но была выявлена выраженная фолликулярная гиперплазия слизистой подвздошной кишки. Одному пациенту, несмотря на рекомендации выполнить необходимое дообследование, была выполнена лапаротомия, в ходе которой проводилась интраоперационная интестиноскопия. Находкой была язва подвздошной кишки, опухоли не выявлено. Была выполнена резекция участка кишки с наложением энтероэнтероанастомоза. По данным гистологического заключения имела место болезнь Крона.

Таблица 1

Патологические изменения в тонкой кишке по результатам ВКЭ

Патология тонкой кишки, выявленная при ВКЭ	Количество наблюдений
Признаки тонкокишечного кровотечения (кровь в просвете органа)	2
Ангиоэктазии	8
Эрозивно-язвенное поражение (в том числе болезнь Крона)	5
Опухоли/полипы	4
Дивертикул Меккеля	1

У пациентки с дивертикулом Меккеля, явившимся источником кровотечения, при рецидиве кровотечения в стационаре выполнялась лапароскопически ассистированная интестиноскопия, при которой была выявлена и видеокапсула, дошедшая до источника кровотечения, и сам дивертикул, произведена резекция дивертикула.

В период 02.07–03.11 при появлении возможности выполнения однобаллонной энтероскопии было выполнено 64 (в том числе 1 повторное) видеокапсульных исследования, из которых результаты 31 исследования послужили показанием к проведению баллонно-ассистированной энтероскопии с целью подтверждения предполагаемого диагноза, взятия биопсийного материала и/или проведения лечебного вмешательства (табл. 2).

После проведения энтероскопии наличие ангиоэктазий было подтверждено у 2 больных (у одного из них выполнялась активная энтероскопия), у пациентки был выявлен эрозивно-геморрагический энтерит, еще у 1 – наличие ангиэктазии не подтвердилось, а выявленные очаги гиперемии в тощей кишке, согласно данным гистологического исследования, соответствовали формирующемуся гиперпластическому полипу.

Из 11 больных с подозрением на наличие эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки болезнь Крона подтверждена у 3 больных; язвы неясной этиологии выявлены у 2 больных (у 1 из них в стадии эпителизации); НПВС-индуцированные язвы – у 1 больного; язва, под которой визуализировалась флэбэктазия, явившаяся причиной кровотечения, выявлена в 1 случае; эрозивно-язвенные поражения у ранее оперированных больных в области илеоилеоанастомоза и илеотрансверзоанастомоза были подтверждены в 3 случаях; в 1 случае наличие язвы не подтвердилось, находкой был стебельчатый полип тощей кишки (по данным гистологического исследования – тубулярная аденома).

Из 12 больных с подозрением на опухоль тонкой кишки диагноз был отвергнут у 4. Наличие опухолей было подтверждено при баллонно-ассистированной энтероскопии у 4 из 5 больных с синдромом Пейтца – Егерса, в 1 случае диагноз был поставлен интраоперационно после возникновения инвагинации (случай описан ниже); в 2 случаях взята биопсия из аденокарциномы (в 1 из них была задержка видеокапсулы, которую извлекли при энтероскопии); в 1 случае взята множественная биопсия у пациентки с подозрением на карциноид тонкой кишки.

Из 3 больных с подозрением на энтеропатию при баллонной энтероскопии в 2 случаях были признаки энтерита, взята биопсия, получено гистологическое подтверждение диагноза; еще в одном — диагноз целиакия был подтвержден эндоскопически, имела место рефрактерная целиакия с тотальным язвенным энтеритом. Наличие лимфангиэктазии у 1 больного подтвердилось в ходе проведения энтероскопии.

Еще у 33 пациентов выполнение видеокапсульной энтероскопии позволило отказаться от дальнейшего проведения баллонной энтероскопии: в связи с отсутствием патологии тонкой кишки у 20 пациентов; отсутствием патологии тонкой кишки, но выявленными в желудке эрозиями и язвами у 2 и кавернозной гемангиомы в слепой кишке (с её клипированием) у 1; отказом больного от дальнейшего обследования при наличии признаков болезни Крона в тощей кишке — 1; незначительными/не требующими проведения глубокой энтероскопии находками или невозможности ее проведения — в 6 случаях; у 2 больных в связи с показанием к диагностической лапароскопии по поводу выявленной/подозреваемой подслизистой опухоли тонкой кишки, которым впоследствии выполнено хирургическое удаление образования.

Еще в одном случае, у пациентки К., 17 лет, с синдромом Пейтца — Егерса через 8 ч после начала видеокапсульной энтероскопии развилась клиническая картина острой кишечной непроходимости. Во время неотложного оперативного вмешательства было установлено, что причиной непроходимости явилась тоще-тощекишечная инвагинация с некрозом инвагинированного участка кишки. На вершине инвагината находилась крупная двуглавая гамартома Пейтца — Егерса, а сама капсула успешно прошла в нижележащие отделы тонкой кишки.

Анализируя клиническую картину, данные видеозаписи самой капсулы и интраоперационной ревизии, мы при шли к выводу, что у пациентки имелась хроническая тоще-тощекишечная инвагинация, а прохождение видеокапсулы могло лишь поспособствовать усилению перистальтической активности и развитию острой инвагинации. Послеоперационный период протекал без осложнений, и пациентка была выписана из стационара на 9-е сутки после операции.

В период с 14.02.07 по 10.03.11 баллонно-ассистированные методы энтероскопии успешно применялись у 116 больных. В запланированном объеме успешно выполнено 169 исследований (в том числе 25 повторных): 121 пероральная еюноилеоскопия (в том числе 6 лапароскопически-ассистированных и 29 лечебных) и 48 колоноилеоскопий (в том числе 1 лапароскопически-ассистированное исследование и 5 лечебных). Пероральным и трансанальным доступом энтероскопии были выполнены у 29 больных, у 4 из них осуществлен тотальный осмотр тонкой кишки.

При еюноилеоскопии общая продолжительность вмешательств колебалась от 20 до 170 мин, составив в среднем $77,3 \pm 27,6$ мин, при колоноилеоскопии — от 50 до 120 мин, составив в среднем $80,9 \pm 20,7$ мин. При пероральной энтероскопии удалось осмотреть от 70 до 500 см, в среднем $300,0 \pm 38,0$ см тонкой кишки; при колоноилеоскопии во всех случаях удалось преодолеть баугиниеву заслонку и осмотреть от 30 до 250 см подвздошной кишки, в среднем $180,0 \pm 71$ см. Пройденное энтероскопом расстояние оценивалось по циклам продвижения — при-

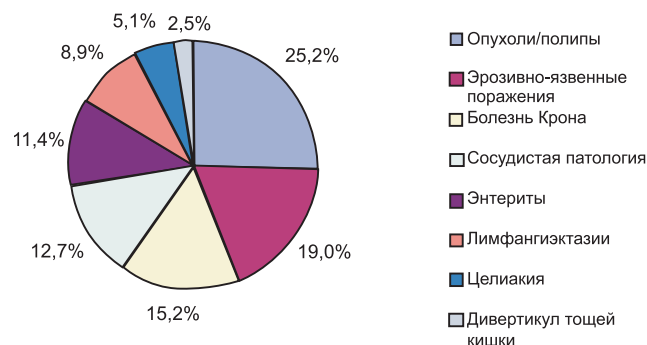


Рис. 2. Изменения, выявленные в тонкой кишке по результатам баллонно-ассистированной энтероскопии.

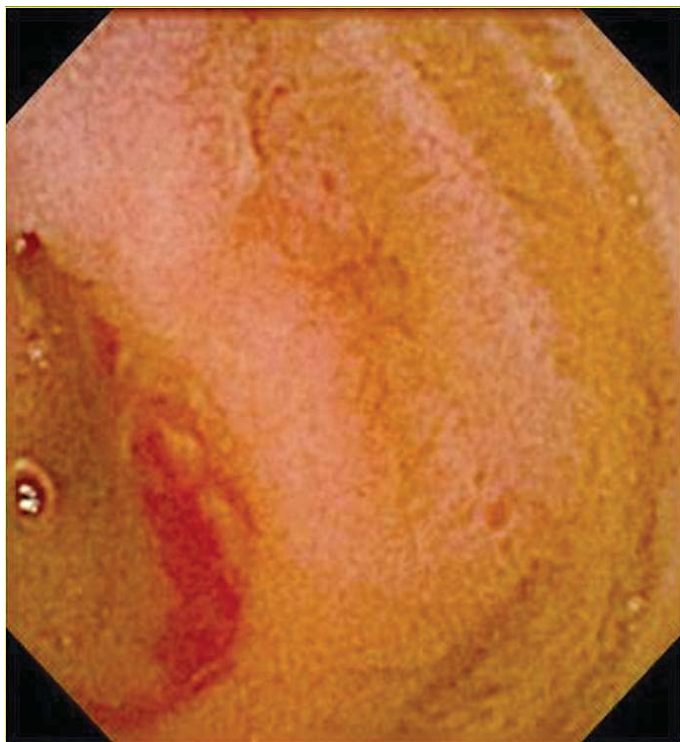
сборивания тонкой кишки, в среднем было использовано 9 ± 3 цикла при трансоральной энтероскопии и 6 ± 2 цикла при трансанальной энтероскопии. Проведение аппарата контролировалось рентгеноэндоскопически у 21 больного (при проведении первых исследований), в остальных случаях — визуально.

Метод баллонно-ассистированной энтероскопии применялся у 98 больных с подозрением на заболевание тонкой кишки, и в 18 случаях с целью выполнения ретроградного вмешательства на панкреатобилиарной области у ранее оперированных больных с длинной приводящей петлей в качестве метода, позволяющего достичь область БДС. Изменения в тонкой кишке были выявлены у 79 (80,6%) из 98 пациентов (рис. 2).

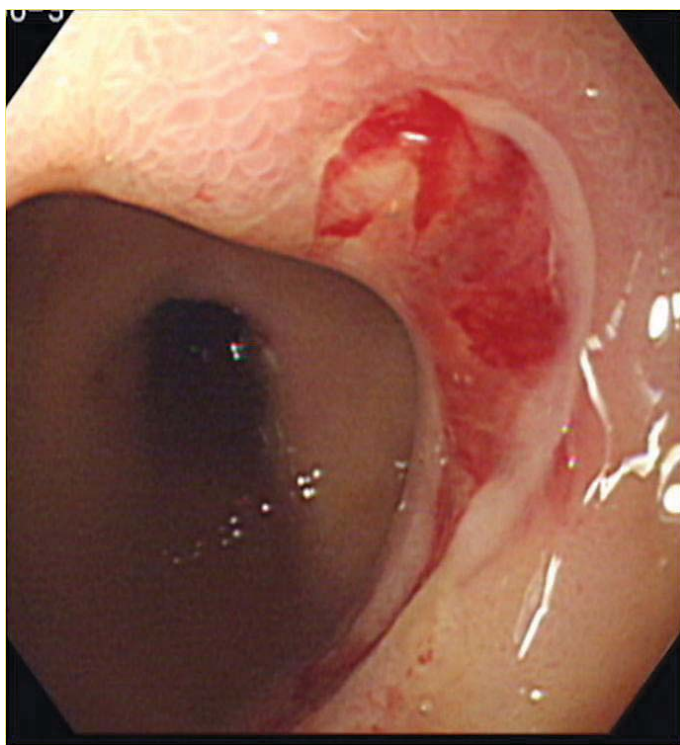
Источник тонкокишечного кровотечения был выявлен у 30 (71,4%) из 42 больных с подозрением на тонкокишечное кровотечение. Сосудистая патология была диагностирована в 10 случаях (33,4%) (ангиодисплазии, флебэктазии); эрозивно-геморрагический энтерит — в 9 (30%); язвы тонкой кишки — в 6 (20%) (рис. 3, а, б), в том числе у 1 пациентки, длительно принимавшей НПВС, выявлены множественные постязвенные рубцы тощей кишки; аденокарцинома тонкой кишки — в 3 (10,0%), в том числе 1 рецидив опухоли энтероэнтероанастомоза, недифференцированный рак тонкой кишки — в 1 (3,3%) случае; лимфангиэктатические кисты — в 1 (3,3%) случае.

По данным литературы, тонкокишечные кровотечения являются одним из лидирующих показаний к выполнению видеокапсульной, а затем и баллонной энтероскопии, составляя 22–75% (в среднем 42,3%) от общего числа предпринимаемых исследований тонкой кишки [8–10]. Около 5% всех случаев кровотечений в просвет пищеварительного тракта являются тонкокишечными. Источниками таких кровотечений чаще всего служат сосудистые заболевания тонкой кишки (25–80%) (ангиодисплазии, флебэктазии, телеангиэктазии, артериовенозная мальформация), опухоли тонкой кишки (5–53%) (лейомиома, аденокарцинома, лимфома), в меньшем проценте случаев — эрозии и язвы тонкой кишки (15–27%), болезнь Крона (4–10%), дивертикулы (дивертикул Меккеля) (0,5–5%) [1, 6, 13].

Эндоскопическое лечение у больных с кровотечениями выполнялось нами в 7 случаях. У 1 больного была проведена аргоноплазменная коагуляция (АПК) для остановки кровотечения из язвы тощей кишки, у 2 больных дважды выполняли профилактику рецидива кровотечения из анги- и флебэктазий тощей кишки методом клипирования, у 1 пациентки ангиэктазии коагулиро-



а



б

Рис. 3. а – изображение при видеокапсульной энтероскопии: язва тощей кишки с признаками кровотечения. б – изображение при однобаллонной энтероскопии: язва тощей кишки, Форрест IB.

ваны методом АПК, у 1 пациента выполняли АПК при профилактике кровотечения из места удаленного полипа подвздошной кишки.

По данным проведенных исследований многими авторами отмечено, что большим преимуществом однобаллонной энтероскопии является возможность проведения эндоскопического лечения, направленного на остановку

кровотечения и профилактику его рецидива, что является реальной альтернативой хирургическому вмешательству. Чаще всего с этой целью используется метод аргоноплазменной коагуляции и электрокоагуляции [6, 8, 9].

Источник кровотечения не был обнаружен нами у 12 (28,6%) больных, причем у 6 из них были выявлены признаки лимфангиэктазии, у 3 – полип тонкой кишки (в 1 случае полип – тубулярная аденома – удален), у 1 – дивертикул тощей кишки, у 2 изменений не выявлено. Диагностическое исследование тонкой кишки у этих больных в большинстве случаев выполнялось в отдаленном периоде после перенесенного кровотечения, что, вероятно, и обусловило невысокий процент выявления источника кровотечения ввиду быстрой регенераторной способности слизистой оболочки тонкой кишки.

Опухоли тонкой кишки были обнаружены у 13 из 21 больного с подозрением на наличие образования в тонкой кишке: у 5 пациентов – гиперпластические полипы (в том числе у 1 больного на фоне болезни Крона), у 1 пациентки с семейным аденоматозным полипозом были обнаружены тубулярно-ворсинчатые аденомы тонкой кишки, у 4 пациентов был выявлен полипоз тонкой кишки и окончательно установлен диагноз синдрома Пейтца – Егерса, у 1 больного – аденокарцинома тощей кишки, у 1 пациентки – В-клеточная лимфома тощей кишки, у 1 – карциноид подвздошной кишки.

Из числа больных, которым энтероскопия проводилась по поводу тонкокишечного кровотечения, у 3 больных выявленная аденокарцинома (рис. 4, а, б) и у 1 больного недифференцированный рак тонкой кишки послужили источником кровотечения; ещё у 3 больных выявление полипов размером до 3–5 мм, гистологически в 2 случаях – гиперпластических полипов и в 1 – тубулярной аденомы, было находкой.

По данным литературы, полипы тонкой кишки обнаруживаются при энтероскопии в 5,0–11,1% (в среднем в 7,1%), а злокачественные новообразования (аденокарциномы, лимфомы и др.) – в 4,9–30,0% (в среднем в 16%) всех предпринимаемых исследований [7–9, 14].

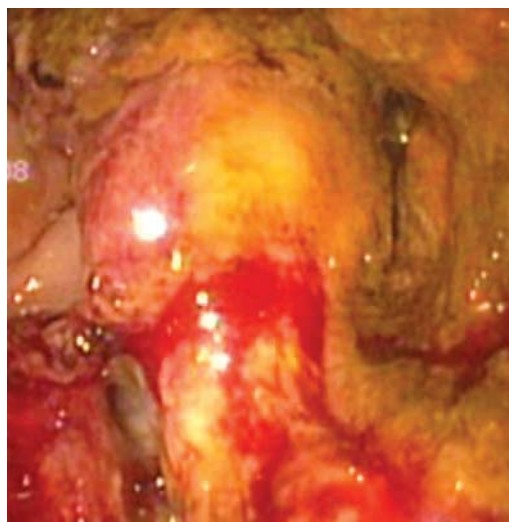
Осложнение при выполнении диагностической баллонной энтероскопии – кровотечение из области биопсии – встретилось нам в одном случае. У пациентки К., 63 лет, с В-клеточной мелкокруглоклеточной лимфомой тощей кишки при плановой контрольной энтероскопии в процессе проведения многокурсовой химиотерапии через 5 ч после выполнения стандартной щипцовой биопсии развилось клинически значимое кровотечение из этой области. Пациентка была переведена в реанимационное отделение и после проведения интенсивной инфузионной и гемостатической терапии кровотечение удалось остановить, повторная энтероскопия и эндоскопический гемостаз не проводились. В дальнейшем рецидивов кровотечения не было и пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

В плановом порядке у 2 из 5 больных было выполнено эндоскопическое удаление гиперпластических полипов, в 3 других случаях полипы оставлены для динамического наблюдения.

У больных с синдромом Пейтца – Егерса выполнялась санация тонкой кишки путем эндоскопического удаления множественных полипов тощей и подвздош-



а



б

Рис. 4. а – изображение при видеокапсульной энтероскопии: опухоль тощей кишки. **б** – изображение при одноканальной энтероскопии: опухоль (аденокарцинома) тощей кишки.

ной кишки: в 1 случае была удалена наиболее крупная (5 см) из выявленных гамартром, у 2 больных полипэктомии выполнялись дважды: у одного из них удалили 5 полипов и расправили инвагинат подвздошной кишки (в ходе лапароскопически-ассистированной энтероскопии), у второго больного удалили 4 полипа, еще у 1 пациента в три этапа удалили 13 полипов размером от 6 мм до 4,5 см.

Следует подчеркнуть, что для пациентов с синдромом Пейтца – Егерса санация тонкой кишки через энтероскоп – реальная альтернатива многочисленным энтеротомиям из лапаротомного доступа, которые еще недавно были единственной возможностью предотвратить развитие у этих пациентов абдоминальных осложнений и малигнизации гамартром.

Еще у одной пациентки с семейным аденоматозным полипозом было удалено 3 эпителиальных новообразования методом резекции слизистой оболочки (с предварительным введением физиологического раствора с

адреналином в подслизистый слой). У пациентки с карциноидом подвздошной кишки размером 20×15 мм выполнили эндоскопическое удаление опухоли с помощью полипэктомической петли под контролем лапароскопа.

Осложнение после вмешательства через энтероскоп – кровотечение из места полипэктомии на 4-е сутки после удаления полипа подвздошной кишки диаметром 15 мм встретилось у 1 пациента. При экстренной колоноилеоскопии была проведена дополнительная обработка тканей аргонеплазменной коагуляцией и выполнено наложение клипс на постполипэктомический дефект. Пациент был выписан домой на 10-е сутки. У пациента с выявленной при видеокапсульном исследовании опухоли тощей кишки произошла задержка капсулы перед опухолевым сужением. При энтероскопии была выполнена биопсия с целью гистологической верификации диагноза, а также извлечение видеокапсулы с помощью полипэктомической петли (для предотвращения вклинивания капсулы до хирургического вмешательства).

Хирургическое вмешательство было выполнено у 4 больных по поводу диагностированной при баллонной энтероскопии аденокарциномы: произведена резекция участка тонкой кишки из традиционной лапаротомии.

Летальный исход был у 1 больного с недифференцированным раком тонкой кишки в стационаре. Причиной смерти стал инсульт.

Болезнь Крона была подтверждена нами у 12 из 15 пациентов, у 3 остальных этот предварительный клинический диагноз был отвергнут. Из 12 человек у 5 была выявлена стенотическая форма болезни, у одного из этих больных удалось провести аппарат, бужировав шелевидную область стеноза (рис. 5), на 30 см проксимальнее, в подвздошную кишку, достигнув более широкого просвета кишки и менее измененной слизистой, что в значительной мере помогло пациенту: разрешилась клиническая картина переходящей кишечной непроходимости, было назначено лечение преднизолоном, и больной был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии (вместо планируемого оперативного вмешательства). Еще у 7 человек диагноз был поставлен в связи с наличием характерной эндоскопической картины поражения

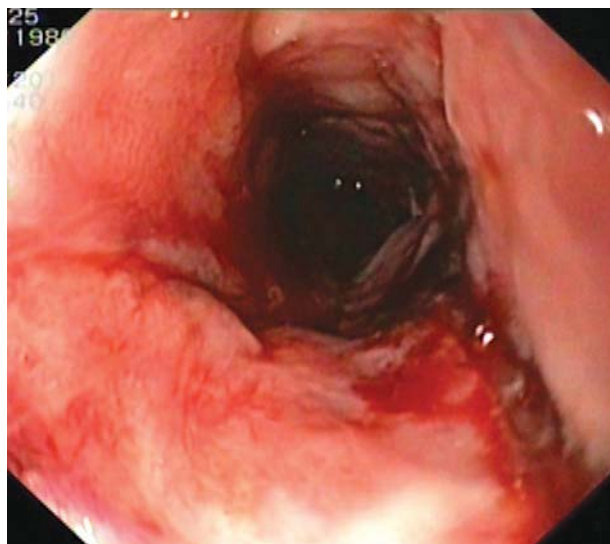


Рис. 5. Область стеноза при болезни Крона после прохождения (бужирования) ее аппаратом.

слизистой при болезни Крона: щелевидных язв, псевдополипов, отека и гиперемии слизистой, псевдостриктур (как правило, в местах изгибов кишки). Болезнь Крона не подтвердилась у 3 человек: в одном случае язвы были вызваны приемом НПВС, у двух других пациентов были признаки энтерита.

Консервативное лечение применялось в большинстве случаев — у 9 (75%) пациентов. Хирургическое вмешательство в виде резекции участка тонкой кишки потребовалось у 3 (25%) пациентов в связи с наличием стриктур.

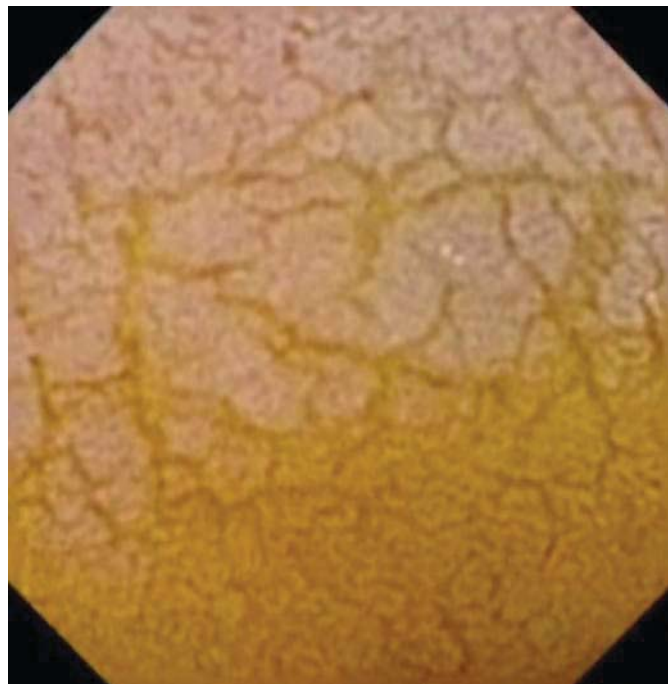
По данным публикаций, болезнь Крона при проведении глубокой энтероскопии выявляли в среднем в 6,2% (3,7–10%) случаев от числа всех проведенных исследований, стриктуры тонкой кишки при болезни Крона — в 8,5% (2–13,3%) [8–10]. При воспалительных заболеваниях тонкой кишки с помощью энтероскопии возможно не только выявить характерные поражения слизистой оболочки, но и высказаться об их локализации и протяженности, а также выявить воспалительные и рубцовые сужения. Подобные стриктуры представляют реальную опасность при проведении видеокапсульной эндоскопии.

В нашей практике был 1 случай задержки капсулы на 21 сут в стриктуре подвздошной кишки при болезни Крона. С целью экстракции капсулы предпринималась попытка проведения колоноилеоскопии, однако провести аппарат в подвздошную кишку не удалось, так как вход в терминальный отдел был сужен до 5 – 6 мм. Капсула была извлечена перорально с помощью полипэктомической петли в ходе лапароскопически-ассистированной энтероскопии. По данным ряда авторов, при доброкачественных стенозах тонкой кишки, в частности при болезни Крона, успешно выполняется баллонная дилатация суженного участка [9].

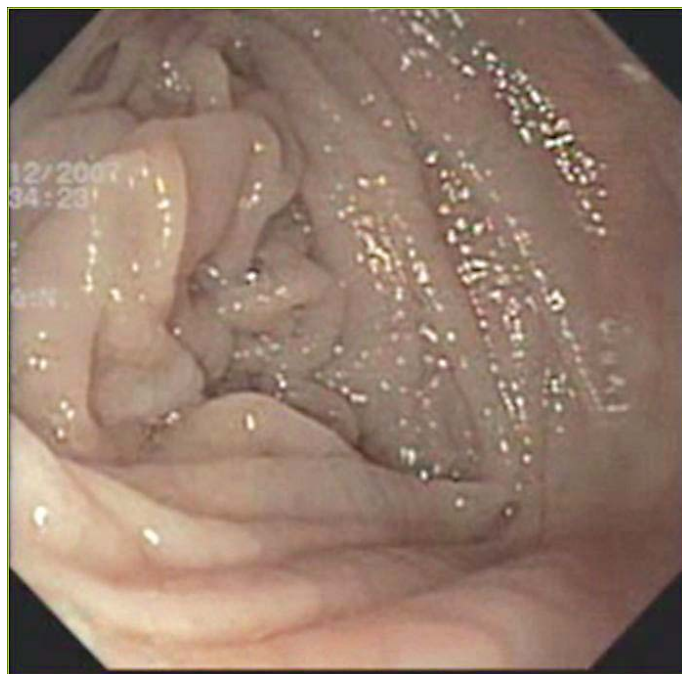
Клиническая картина энтеропатии была у 15 наших пациентов. По данным энтероскопии и гистологического исследования в 4 случаях у них была выявлена/подтверждена целиакия (рис. 6, а, б), в 2 — эозинофильный энтерит, в 1 — экссудативная энтеропатия; у 4 больных подтвержден хронический энтерит, у 1 — лучевой энтерит со стенозированием просвета тощей кишки. У 2 пациентов изменений тонкой кишки не выявлено, в том числе у 1 пациентки с подозрением на лучевой энтерит и задержкой эвакуации видеокапсулы на 9 дней.

По данным отечественных и зарубежных авторов, макроскопические признаки энтеропатии диагностируются при однобаллонной энтероскопии в 5–44,4% (составляя в среднем 19,8%) случаев проведенных исследований. В совокупности с последующим гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки устанавливается окончательный диагноз заболевания. Наиболее частой формой энтеропатии, выявляемой при эндоскопии, является целиакия [8, 14].

Лечебное вмешательство, баллонная дилатация области стриктуры, выполнялось пациентке с лучевой стриктурой. Через 16 ч после баллонной дилатации у пациентки появилась клиника острого живота. При лапароскопии и последующей лапаротомии были выявлены перфорация тонкой кишки размером 4 мм на 2 см выше уровня дилатации стриктуры, местный фибринозный перитонит. Выполнена резекция участка тощей кишки.



а



б

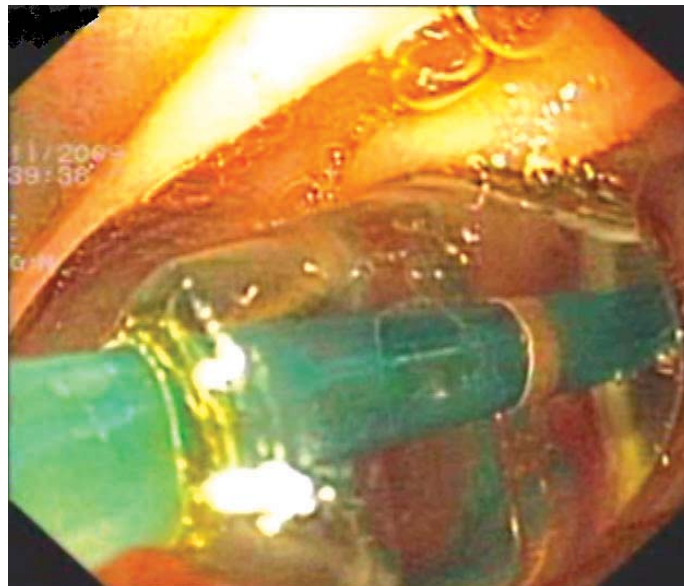
Рис. 6. а – изображение при видеокапсульной энтероскопии: мозаичность слизистой при целиакии. б – изображение при однобаллонной энтероскопии: целиакия.

Также баллонно-ассистированная энтероскопия выполнялась у 2 больных с острой тонкокишечной непроходимостью, установлен зонд для ее декомпрессии (у 1 из них непроходимость разрешилась, второй пациент был оперирован). Данная область использования баллонной энтероскопии в настоящий момент изучается в специализированных клиниках неотложной абдоминальной хирургии.

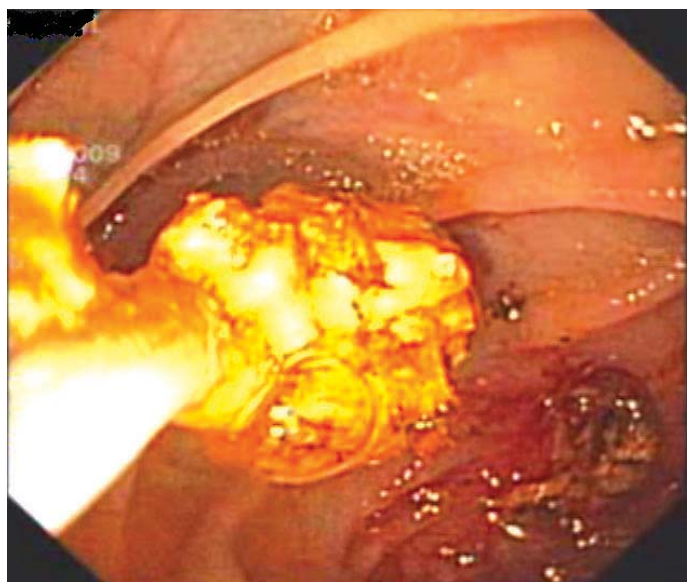
У 1 больной БАЭ была выполнена по поводу подозрения на дивертикулит тощей кишки; дивертикул был выявлен на глубине 40 см дистальнее связки Трейтца, с устьем размером до 1,5 см, глубиной до 1 см, однако без



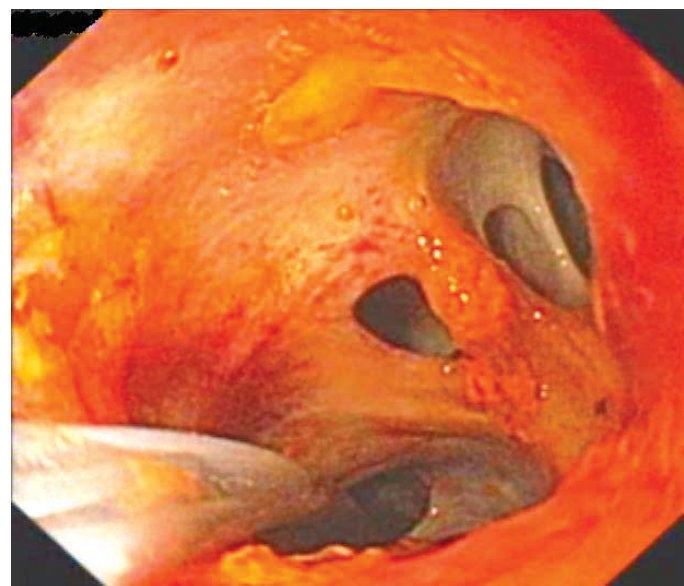
а



б



в



г

Рис. 7. Изображения при однокатетерной энтероскопии: а – стенозированный бигепатикоюноанастомоз (ГЕА) у больной после ранее выполненной бигепатикоюностомии по Ру; б – баллонная дилатация рубцовой стриктуры ГЕА; в – экстракция конкрементов; г – осмотр внутрипеченочных протоков после выполненной баллонной дилатации ГЕА – «однокатетерная гепатикоскопия».

признаков воспаления. Ещё в одном случае выполнялась трансанальная энтероскопия у пациентки с подозрением на инвагинат подвздошной кишки, осмотрено до 1,5 м подвздошной кишки, данных, указывающих на наличие инвагината, не выявлено.

У больных, перенесших реконструкцию по Бильрот II, по Бальфуру и по Ру, несмотря на наличие длинной приводящей петли, нам удалось достичь желчевыводящих путей у 13 из 18 больных, что составило 72,2%, и у 8 (61,5%) из них по показаниям выполнить холангиографию (1), санацию желчевыводящих путей (3, в том числе у 1 больного с предварительной эндоскопической папиллосфинктеротомией и у 1 с предварительной баллонной дилатацией бигепатикоюноанастомоза (рис. 7, а, б, в, г), у 1 больной атипичная эндоскопическая папиллосфинктеротомия и взята биопсия, стентирование общего желчного протока/санация стента (2) и стентирование главного

панкреатического протока (1). В литературе описаны значительные преимущества и возможности применения метода баллонно-ассистированной энтероскопии с целью достижения большого дуоденального сосочка и проведения лечебных вмешательств на органах панкреатобилиарной зоны у пациентов, перенесших операции на желудке с реконструкцией на длинной петле. Японскими коллегами, М. Shimatani и соавт., были опубликованы результаты 98 ретроградных лечебных вмешательств через энтероскоп, успешность при их выполнении составила 100% [12]. Авторы, занимающиеся данной проблемой, подчеркивают, что использование энтероскопов открывает новые возможности в этом направлении, позволяя выполнять баллонную дилатацию стенозированных билиодигестивных анастомозов, сфинктеротомию, экстракцию конкрементов и стентирование протоков [7, 10, 12, 14].

Заключение

Таким образом, появившиеся в настоящее время возможности полного эндоскопического осмотра тонкой кишки и получения материала для морфологического исследования, безусловно, изменят существовавшие ранее представления о частоте встречаемости, происхождении и сущности различных патологических изменений тонкой кишки. Опыт комбинированного использования видеокапсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии показывает, что труднодостижимые ранее участки желудочно-кишечного тракта стали доступны для высококачественной визуальной диагностики и проведения лечебной эндоскопии. Освоение новых методов позволит безопасно и более широко использовать их в повседневной клинической практике, а выполнение энтероскопии в лечебных целях позволит расширить показания к малоинвазивным вмешательствам при «хирургических» заболеваниях тощей и подвздошной кишки, в измененных анатомических условиях на желчевыводящих путях и протоках поджелудочной железы.

Литература

1. Притула Н.А. Энтероскопия в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки. Дисс. к.м.н., М. — 1998.
2. Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Тимофеев М.Е., Андреева О.Н. Диагностическая и лечебная эндоскопия тонкой кишки с использованием одноканального энтероскопа. *Росс. журнал гастроэнт., гепатологии, колопроктологии / Материалы XIV Росс. гастроэнтерологической недели.* — 2008, прилож. №32. — С. 185.
3. AGA Med. Position Statement; Evaluation and Management of Occult and Obscure GI bleeding. *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 118, 197–200.
4. Ciresi D.L., Scholten D.J. The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine. *Am Surg.* — 1995. — Vol. 61. — P. 698–702.

5. Fhndrich M., Sandmann M., Heike M. A Facilitated Method for Endoscopic Interventions at the Bile Duct after Roux-En-Y Reconstruction Using Double Balloon Enteroscopy. *Z Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 335–338.
6. Kawamura T., Yasuda K. et al. Clinical evaluation of a newly developed single-balloon enteroscope. *Gastrointestinal Endoscopy.* — 2008. — Vol. 68, No. 6. — P. 1112–1116.
7. Lewis B.S. Enteroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy Clin. of NA.* — 2000. — P. 101–102.
8. Nista E.C., Riccioni M., Urgesi R. et al. Capsule endoscopy combined with single balloon enteroscopy in diagnosis and treatment of small bowel diseases. *Gut.* — 2007. — sup. 3, 56. — P. 383.
9. Ohtsuka K., Kashida H., Kodama K. et al. Diagnosis and treatment of small intestinal diseases using newly developed single balloon enteroscope. *Gut.* — 2007. — sup. 3, 56. — P. 383.
10. Rey J., Kuznetsov K. Single balloon enteroscopy: a new technology. *Gut.* — 2007. — sup. 3, 56. — P. 383–384.
11. Roberto de Franchis, Lewis Blair S., Mishkin Daniel S. *Capsule endoscopy simplified.* — 2010
12. Shimatani M., Matsushita M., Takaoka M. et al. Effective «short» double-balloon enteroscope for diagnostic and therapeutic ERCP in patients with altered gastrointestinal anatomy: a large case series. *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41. — P. 849–854.
13. Swain P., Fritscher-Ravens A. Role of video endoscopy on managing small bowel disease. *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1866–1875.
14. Tsujikawa T., Saitoh Y., Andoh A. et al. Novel single-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of the small intestine: preliminary experiences. *Endoscopy.* — 2008. — Vol. 40. — P. 11–15.

Опыт использования различных способов реконструкции пищеварительного тракта после обширных резекций желудка и гастрэктомий с точки зрения отдаленных функциональных результатов

Е.И. Брехов, С.П. Мизин, И.Г. Репин, А.М. Мкртумян, А.А. Шипова
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В работе представлен анализ функциональных результатов хирургического лечения 289 пациентов, перенесших обширные резекции желудка и гастрэктомии. Проведена оценка функциональных результатов этих операций. Предложены новые методы реконструкции пищеварительного тракта после этих вмешательств. На основании сравнительного анализа ближайших и отдаленных результатов традиционных и предложенных методов хирургических вмешательств разработаны критерии выбора способа реконструкции желудочно-кишечного тракта. На основании современных методов обследования и диагностики доказаны функциональные преимущества предложенных оперативных методов.

Ключевые слова: рак желудка, язвенная болезнь желудка, реконструктивные операции, гастрэктомии, обширные резекции желудка, гастропластика, выбор хирургических вмешательств, качество жизни.

The authors present their analysis on functional results of surgical treatment of 289 patients who had extensive stomach resections and gastrectomies. These surgical interventions have been assessed for their functional results. New techniques for gastrointestinal tract reconstruction after such surgeries are proposed. Criteria for selecting techniques of gastrointestinal tract reconstruction have been developed on the base of comparative analysis of immediate and long-term results of traditional and proposed surgical interventions. Modern examination and diagnostics have proven functional advantages of the proposed surgical techniques.

Key words: cancer of the stomach, stomach ulcer, reconstructive surgeries, gastrectomy, extensive stomach resections, gastroplasty, choice of surgical intervention, quality of life.

За последние десятилетия количество оперативных, особенно резекционных, вмешательств на желудке в стационарах общехирургического профиля существенно сократилось. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в значительной степени перестала быть хирургической проблемой, что связано с развитием фармакологии и внутрископической эндоскопии. Оперативные вмешательства при осложненном течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки преимущественно носят органосохраняющий характер. Вместе с тем рак желудка остается актуальной хирургической проблемой [7, 14, 18]. Гастрэктомии и обширные резекции желудка занимают основное место в лечении злокачественных новообразований этого органа [21–23]. Усовершенствование методов диагностики, комбинированного лечения позволило достигнуть хороших результатов лечения этой группы пациентов. За более чем столетний период усилиями многочисленных хирургических школ удалось значительно (с 60 до 2%) снизить летальность после гастрэктомии, а пятилетняя выживаемость после выполнения радикальных резекций и гастрэктомий, по данным мировой литературы, составляет от 16 до 71% [30]. Тем не менее существующие на сегодняшний день отдаленные и функциональные результаты этих операций не могут удовлетворять хирурга. Достигая основной цели — радикализма оперативного вмешательства, эти операции влекут за собой новую проблему. Возникают так называемые болезни оперированного желудка, которые в значительной степени ухудшают качество жизни и снижают работоспособность, что обуславливает инвалидизацию 3,8–32% оперированных больных. Таким образом, лечение рака желудка представляет собой не только медицинскую, но и важную социально-экономическую проблему [1, 8, 12, 13, 15, 29].

Все известные способы дистальных резекций желудка и гастрэктомии можно разделить на 2 принципиально раз-

личные группы. В основу этого деления легли базовые модификации резекций желудка, предложенные более века назад — Бильрот-I и Бильрот-II. Претерпев на протяжении истории развития желудочной хирургии некоторые изменения и модификации, эти методы и по сей день составляют основной арсенал хирурга.

Способ Бильрот-I, обладающий явными функциональными преимуществами, связанными с восстановлением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке [6, 9, 10, 15, 19, 25], в хирургии рака желудка зачастую технически невыполним.

Способ Бильрот-II, безусловно, более выгодный и надежный в отношении технического исполнения, требует обязательного «выключения» двенадцатиперстной кишки из процесса пищеварения. Это влечет за собой значительно более грубое изменение нормальных анатомо-физиологических соотношений, нежели при Бильрот-I, и в результате более частые и более тяжелые пострезекционные расстройства.

Основным методом хирургии рака желудка остается гастрэктомия. Если при резекциях желудка в 10,5–24% случаев двенадцатиперстная кишка все же включается в процесс пищеварения [16, 17], то при гастрэктомии в подавляющем большинстве случаев этот вариант восстановления непрерывности пищеварительного тракта выполнить невозможно. Вместе с тем при гастрэктомии из процесса пищеварения исключается не только двенадцатиперстная кишка, но и 40–50 см приводящей тощей кишки.

Исключение либо дискоординация дуоденального пищеварения при стандартных операциях приводит к различным постгастрэктомическим и пострезекционным осложнениям.

Демпинг-синдром — комплекс симптомов нарушения гемодинамики и нейровегетативных расстройств в ответ на быстрое поступление желудочного содержимо-

го в тонкую кишку — развивается как результат утраты резервуарной функции желудка и дискоординации замедленной порционной эвакуации пищи в кишечник. Основная причина развития демпинг-реакции состоит в отсутствии рецептивной релаксации оставшейся верхней части желудка, т. е. способности его культуры к расширению при поступлении новых порций пищи. В связи с этим давление в культе после приема пищи возрастает, содержимое его быстро поступает в значительном количестве в тощую или двенадцатиперстную кишку, таким образом, демпинг-реакция возможна при операциях как по Бильрот-II, так и по Бильрот-I.

Синдром приводящей петли (синдром желчной рвоты, дуоденобилиарный синдром) развивается при «выключении» двенадцатиперстной кишки при гастрэктомии и резекции желудка по Бильрот-II. В результате нарушения пассажа через двенадцатиперстную кишку и нарушения нейрорегуляции возникает синдром дуодено-панкреато-холедохо-холестогоипертензии. При резекциях по Бильрот-I в результате нарушения вагусной регуляции также возникают явления дуоденостаза, что при этом типе резекции может приводить к несостоятельности гастродуоденоанастомоза в раннем послеоперационном периоде и выраженному гастродуоденальному рефлюксу в отдаленном периоде.

Описанные моторно-эвакуаторные нарушения, помимо диспептических явлений, значительно снижающих качество жизни пациентов, приводят к развитию рефлюксной болезни. Поступление желчи и тонкокишечного содержимого в культю желудка либо пищевод оказывает отрицательное воздействие на клеточные структуры слизистых оболочек, способствуя появлению атрофии и дисплазии эпителия, пептическим язвам и стриктурам анастомозов, а в дальнейшем и рака культуры желудка, частота которого составляет от 3 до 17% [24, 28, 32, 33].

Синдром мальабсорбции обусловлен исключением двенадцатиперстной кишки из процесса пищеварения при гастрэктомиях и резекциях по Бильрот-II. Отсутствие контакта пищи со слизистой двенадцатиперстной кишки ведет к дезорганизации рефлексов, уменьшению секреции панкреатического сока, желчи, кишечных ферментов и к снижению всасывания химуса в тонкой кишке [20]. Метаболические нарушения могут сопровождать другие постгастрорезекционные синдромы, как бы вплетаясь в их клиническую картину, или иногда имеют самостоятельное значение. Вследствие нарушения синхронного поступления в тонкую кишку пищи, панкреатического сока, желчи, снижения содержания ферментов в панкреатическом соке, ускоренного прохождения химуса по тонкой кишке нарушается переваривание жиров, белков, углеводов, снижается их всасывание и усвоение витаминов. В результате мальабсорбции пищи прогрессирует снижение массы тела, развиваются авитаминоз, анемия и другие метаболические нарушения, которые в той или иной степени снижают качество жизни пациентов.

На сегодняшний день с целью предупреждения «болезней оперированного желудка» предложено более 70 модификаций реконструктивного этапа гастрэктомии и обширных резекций. Предложено множество вариантов «заместительной» пластики удаленного желудка сегментами тонкой и толстой кишки. Однако, несмотря на физиологическую целесообразность выполнения реконструктивно-пластического этапа операции, методики не нашли широ-

кого применения в практике и по сей день вызывают споры в медицинском сообществе.

Аргументация сторонников органозамещающих операций основывается прежде всего на их физиологичности, что в результате обеспечивает значительно более высокое качество жизни пациентов.

Противники гастропластики считают нецелесообразным удлиннение и усложнение и без того непростой для пациента и хирурга операции. Формирование дополнительных анастомозов повышает риск развития их несостоятельности в послеоперационном периоде, а необходимость кишечной вставки создает опасность новых, нехарактерных для традиционных методик осложнений: парезов, некрозов и инвагинации кишечных трансплантатов. Не последним по значению доводом является и то, что значительно более обширный объем вмешательства выполняется ослабленному, заведомо «обреченному» онкологическому больному, хотя эта позиция, на наш взгляд, и является абсолютным анахронизмом.

По нашему мнению, указанные выше недостатки реконструктивно-пластических операций при раке желудка возможно нивелировать совершенствованием хирургической техники, более широким применением механического шва, а также применением высокотехнологичных методов оперирования. Сохранение же максимально эффективной системы пищеварения принципиально важно именно у онкологических больных, когда появление дополнительных патологических синдромов в послеоперационном периоде будет отрицательно сказываться на течении основного заболевания в целом.

Разнообразие предложенных на сегодняшний день желудочно-кишечных соустьев как завершающий этап обширных резекций желудка и гастрэктомий ставит перед хирургом проблему выбора метода операции у каждого конкретного больного. Научные исследования, посвященные улучшению качества жизни пациентов, перенесших обширные вмешательства на желудке, ведутся на кафедре с момента ее основания.

На нашей кафедре была разработана и внедрена в клиническую практику методика еюногастропластики удвоенным тонкокишечным трансплантатом на сосудистой ножке с редуоденизацией [11]. Успешное выполнение этих технически сложнейших вмешательств стало возможным благодаря внедрению в практику результатов фундаментальных исследований, посвященных лазерному механическому шву и методике формирования треугольных соустьев [2, 3, 26, 27]. Суть операции заключается в формировании дублированного тонкокишечного резервуара длиной 12–15 см на расстоянии 25 см от связки Трейтца с редуоденизацией. Следует отметить, что энтеро-энтероанастомоз резервуара единственный из четырех соустьев, при наложении которого использовался двухрядный ручной шов, причем лишь при формировании задней губы анастомоза. Передняя губа энтеро-энтероанастомоза резервуара формировалась механическим швом УДО и перитонизировалась отдельными швами. Анастомозы же с двенадцатиперстной кишкой, культей желудка либо дистальным отрезком пищевода формировались эвертированным механическим швом, по методике триангуляции. На формирование органозамещающего резервуара уходило в среднем 15–20 мин.

Нередко при выполнении обширных резекций желудка мы сталкивались с невозможностью выполнить заместительную гастропластику. Чаще всего это было связано

с распространением опухолевого процесса на область привратника и соответственно с невозможностью оставления достаточной культи двенадцатиперстной кишки для наложения надежного анастомоза либо с выраженными рубцовыми изменениями двенадцатиперстной кишки. Нами была изучена возможность наложения гастродуоденоанастомоза с нижнегоризонтальной ветвью двенадцатиперстной кишки. Методика была предложена Леришем в 1926 г., однако применения в практике не нашла. Недостатки исходной методики были связаны с тем, что в связи с наличием восходящей части нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, фиксированной к позвоночному столбу связкой Трейтца, содержимое культи желудка поступало не в отводящую часть, а в «слепой» приводящий отрезок двенадцатиперстной кишки. Мы проанализировали недостатки этой операции, и в клинике была разработана новая методика наложения гастродуоденоанастомоза. За основу были взяты предложения Я.Д. Витебского [4], в которых были показаны преимущества поперечных анастомозов над продольными. При углубленном изучении данной проблемы стала очевидна перспектива объединить их с предложением А. Strong (1958 г.) [31], который для улучшения эвакуации из двенадцатиперстной кишки рекомендовал пересекать связку Трейтца, а затем низводить восходящую часть нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки. Методика предложенной нами операции заключается в мобилизации и пересечении связки Трейтца у места выхода кишки из забрюшинного пространства. По нижнему краю восходящей части нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки вскрывали брюшину на протяжении 8–10 см. Мобилизацию дуоденоэюнального отдела производили до верхних брыжеечных сосудов. Необходимым условием является сохранение первой тонкокишечной артерии. После завершения данного этапа двенадцатиперстная кишка принимает горизонтально-нисходящее положение. В дальнейшем на границе дуоденоэюнального перехода мы накладывали горизонтальный гастродуоденоанастомоз конец культи желудка в бок кишки, анастомоз в большинстве случаев формировался двухрядным эвертированным механическим швом методом триангуляции. И в завершении линия анастомоза низводилась ниже уровня мезоколон, где фиксировалась в окне брыжейки отдельными швами [5]. Таким образом, мы включали в процесс пищеварения двенадцатиперстную и начальные отделы тонкой кишки, избегая развития «синдрома приводящей петли».

Всего за указанный период произведено 289 операций. Из них по стандартным методикам были оперированы 204 пациента, были выполнены 70 гастрэктомий, 134 обширные дистальные резекции желудка: 27 операций по методу Бильрот-I и 107 операций различных модификаций Бильрот-II (модификации Бальфур, Гофмейстера–Финстерера). Заместительная еюногастропластика была выполнена 25 пациентам, из них 12 – после гастрэктомии и 13 – после обширных дистальных резекций желудка. Операции были завершены наложением термилоатерального гастродуоденоанастомоза в 60 случаях.

Послеоперационная летальность составила 6,2%. После гастрэктомий умерли 6 (8,6%) больных, после резекций желудка смертность составила 11 (8,2%) больных.

В послеоперационном периоде умерли 2 больных после еюногастропластики, что составило 8%. В одном случае больному 40 лет была выполнена дистальная суб-

тотальная резекция желудка и еюногастропластика, причиной смерти стало кровотечение из линии швов гастродуоденоэюнального соустья, была выполнена релапаротомия. Причиной кровотечения была недостаточная компрессия механических швов соустья. Кровотечение остановлено прошиванием. Однако в дальнейшем развилась череда осложнений, обусловленная постгеморрагической анемией, выраженной коагулопатией и алиментарным истощением, приведшая к смерти больного. Второй летальный исход у пациента, перенесшего гастрэктомию с формированием тонкокишечного резервуара, был связан с тромбоэмболией легочной артерии, развившейся на 22-е сутки после вмешательства, при отсутствии осложнений со стороны операции.

Среди больных, перенесших резекции желудка с наложением термилоатерального гастродуоденоанастомоза, летальность составила 1,7% – 1 больной. Смерть наступила в результате несостоятельности швов гастродуоденоэюнального соустья.

При анализе послеоперационных осложнений мы не выявили различий в их структуре и частоте во всех группах больных. Наиболее частым осложнением был послеоперационный панкреатит, выявлявшийся у 30,7% больных. В большинстве случаев деструктивного панкреатита на фоне проводимой антисекреторной терапии удавалось избежать.

Среди осложнений, отмеченных в раннем послеоперационном периоде, следует обратить внимание на несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки. По полученным нами данным, среди пациентов, оперированных по традиционным методикам, это осложнение отмечено у 5 (4,7%) больных, тогда как при наложении термилоатерального гастродуоденоанастомоза мы встретились с этим осложнением дважды (3,3%).

Оценка функциональных результатов выполненных операций проводилась на основании данных рентгеноскопии, эндоскопии и гастросцинтиграфии. Мы не имели возможности выполнить радиоизотопные исследования всем пациентам, что связано с дороговизной методики.

В период внедрения новых операций в клиническую практику гастросцинтиграфия была выполнена всем больным, перенесшим гастропластику, и 12 пациентам после термилоатеральной гастродуоденостомии.

Для выявления функциональных различий также были обследованы 10 условно здоровых волонтеров и 30 больных, оперированных традиционными способами.

Эндоскопическое исследование проводилось пациентам всех групп на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. У всех пациентов, перенесших резекции желудка по Бильрот-II и гастрэктомии, отмечались признаки еюногастрального и еюноэзофагеального рефлюкса. У пациентов, оперированных по Бильрот-I, этот показатель был ниже. Мы не отмечали явлений рефлюкса у пациентов после еюногастропластики и гастродуоденостомии по предложенной методике. Явления умеренно выраженного анастомозита, выразившегося в гиперемии и отечности области анастомоза, наблюдались у одного пациента после еюногастропластики и у 2 – после гастродуоденостомии без нарушения проходимости последнего. Явления анастомозита не выявлялись уже на 21-е сутки, что было связано, по нашему мнению, с отсутствием дуоденального рефлюкса. В группе больных, перенесших традиционные вмешательства, отмечались практически во всех случаях, в меньшей степени они были выражены при операциях по Бильрот-I.

В этих группах эпителизация области анастомоза определялась лишь к 30–35-м суткам.

При рентгенологическом обследовании мы обращали внимание на скорость и характер эвакуации контрастного вещества через анастомозы, скорость опорожнения культи желудка и искусственных резервуаров. Нормальной скоростью эвакуации мы считали 30–60 мин. После стандартной гастрэктомии контрастное вещество поступало в кишку сразу, непрерывно, причем в подавляющем большинстве случаев отмечено заполнение приводящей петли с последующим повторным забросом контраста в пищевод. У пациентов, перенесших вмешательство по Бильрот-I, время опорожнения культи было нормальным в 77,08% случаев, ускоренным в 4,16% и замедленным у 18,76% больных. Как правило, замедленное опорожнение было временным и проходило уже спустя 1 мес после операции. После операций по методике Бильрот-II у 60% пациентов эвакуация бариевой взвеси проходила в нормальные сроки, была замедленной у 25%, ускорена у 15%. Существенным являлось также и то, что часть контрастной массы поступала и в приводящую кишку, через 6–8 мин повторно поступала в культи желудка и далее в отводящую кишку. После наложения терминолатерального гастродуоденоанастомоза мы не отмечали рентгенологических признаков синдрома «приводящей петли». Характер эвакуации был порционным, в 82,14% культи опорожнялась в течение 30–60 мин, ускоренная эвакуация отмечалась у 11,26%, замедленная – у 6,6%. После еюногастропластики, как после резекций, так и после гастрэктомий, эвакуация контраста была замедленной у всех пациентов. Опорожнение трансплантата происходило порционно в течение 60–120 мин, однако эта замедленная эвакуация не имела у больных клинических проявлений. Мы расценивали такой характер эвакуации как результат более длительного пареза кишечной вставки по сравнению с обычной культей желудка. Это связано с широким продольным рассечением и денервацией кишки при формировании дублированной кишечной вставки. Однако уже через 6–12 мес динамика пассажа контраста у этих пациентов соответствовала таковой у здоровых лиц. Искусственный желудок принимал более вертикальное положение, стенки трансплантата активно перистальтировали, эвакуация носила порционный характер, патологических рефлюксов не отмечено. Результаты сцинтиграфии соответствовали таковым, полученным при рентгенологическом исследовании.

Через 5 лет у наблюдавшихся пациентов мы оценивали также проявления демпинг-синдрома. Последний был выявлен у 47% пациентов после гастрэктомии, у 41,2% – после стандартных резекций желудка типа Бильрот-I. После еюногастропластики явления демпинг-синдрома легкой степени выявлены у 1 пациента, что составило 5,8%.

Исходя из данных анализа, можно сделать вывод, что показатели летальности и послеоперационных осложнений после резекции желудка и гастрэктомии, выполненных в клинике, не зависят от способа восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта и не превышают показатели, приведенные в литературе. Выполнение операции с применением еюногастропластики либо с наложением терминолатерального гастродуоденоанастомоза не ведет к увеличению числа осложнений со стороны анастомозов. Анализ же отдаленных результатов этих операций свидетельствует об их значимом функциональном преимуществе перед традиционными методами.

На основании наших наблюдений мы сформулировали основные критерии выбора способа реконструкции пищеварительного тракта после обширных резекций желудка и гастрэктомий:

- Выполнение реконструктивных операций при раке желудка целесообразно лишь на ранних стадиях онкологического процесса (не более 2–3а) и при условии радикального с онкологических позиций вмешательства.

- При выполнении паллиативных и условно-радикальных вмешательств операцией выбора является операция способом Бильрот-II с анастомозом по Брауну на длинной петле.

- При экстренных вмешательствах, выполняемых на высоте кровотечения и в условиях перитонита, реконструктивно-пластические вмешательства не показаны.

- Еюногастропластика изолированным удвоенным тонкокишечным трансплантатом является предпочтительным методом восстановления желудочно-кишечного тракта после гастрэктомии.

- Выполнение еюногастропластики не показано при распространении опухолевого процесса на область привратника либо при выраженных рубцовых изменениях в области двенадцатиперстной кишки. Также заместительная пластика должна выполняться без натяжения, таким образом, при наличии «короткой брыжейки» тонкой кишки эта методика не применима.

- При обширных резекциях желудка целесообразно выполнение горизонтального терминолатерального гастродуоденоанастомоза.

Таким образом, достижение наилучших функциональных результатов после обширных резекций желудка и гастрэктомий возможно лишь при строго дифференцированном подходе к выбору способа восстановления непрерывности пищеварительного тракта. Выполнение сложных реконструктивных вмешательств требует соответствующего оснащения операционной и подготовки хирургической бригады. При всех неоспоримых функциональных преимуществах предложенных методик приходится констатировать, что «идеальной операции» не существует.

Литература

1. Бардахчян Э.А., Камнева Н.В., Харламова Н.Г. и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – № 3. – С. 88–92.
 2. Брехов Е.И., Акопов Э.М. и др. // *Механический шов в хирургии*. – М. – 1991. – С. 14–17.
 3. Брехов Е.И., Сухоруков В.А. и др. // *Хирургия*. – 1988. – № 3. – С. 50–53.
 4. Витебский Я.Д., Суэтин Г.Н. // *Хирургия*. – 1987. – № 5. – С. 26–31.
 5. Елизаров Ю.А. *Гастродуоденальный анастомоз в хирургии рака желудка, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки* // Дисс. канд. мед. наук. – М. – 2002. – 121 С.
 6. Захаров А.Е. // *Труды Крымского Мед. Института*. – Т. 18. – 1957.
 7. Комаров Н.В., Маслагин А.С., Комаров Р.Н. // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2001. – Т. 160. – № 2. – С. 104–106.
 8. Крылов Н.Н., Кузин М.И. // *Хирургия*. – 2000. – № 2. – С. 17–20.
 9. Лурье А.С. // *Хирургия*. – 1979. – 7. – С. 41–44.
- И др. авторы.

Метаболический синдром (гастроэнтерологические аспекты)

С.В. Ефремова

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,
ФГБУ «Объединенный санаторий «Подмосковье» УД Президента РФ

Метаболический синдром является одной из актуальных проблем современной медицины не только в связи с его растущей распространенностью в популяции как взрослого, так и подросткового населения, но и его значимостью как медико-социальной проблемы.

На современном этапе расширяется список составляющих метаболического синдрома. Проведение направленной и структурированной патогенетической терапии симптомокомплекса поможет снизить полипрагмазию и повысить комплаентность.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, висцеральная жировая ткань, лептин, неалкогольная жировая болезнь печени, метформин, антигипертензивная терапия.

Metabolic syndrome is one of the actual problems of modern medicine not only because of its growing extension in both adult and adolescent population but also because of its importance as a medico-social problem.

Nowadays the list of metabolic syndrome components is getting wider. Directed and structured pathogenic therapy of symptomocomplex can decrease polypramasia and increase compliance.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, visceral fatty tissue, leptin, nonalcoholic fatty disease of the liver, metphormin, antihypertensive therapy .

Метаболический синдром (МС) – это собирательное понятие, которое объединяет группу заболеваний или патологических состояний, имеющих в основе своего развития инсулинорезистентность (ИР). Он встречается почти у каждого пятого среди взрослого населения развитых стран [13]. При этом частота МС с незначительным отставанием параллельна распространенности ожирения в популяции. Еще в 90-е годы считалось, что МС является уделом людей преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако ряд недавних исследований свидетельствует о том, что за последние два десятилетия наблюдается устойчивый рост МС среди подростков и молодежи различных стран мира [4]. По последним сведениям, его распространенность у данной категории населения составляет около 10%, увеличиваясь при выраженном ожирении [13].

Большое внимание к МС объясняется его неблагоприятным влиянием на общий прогноз жизни. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС повышен в 3–4 раза [13]. Многие современные исследователи вообще рассматривают МС как прелюдию сахарного диабета [4]. Доказана взаимосвязь между ИР и заболеваниями органов пищеварения [3, 10, 11] и репродуктивной функцией [16].

Частота распространенности и высокий риск развития осложнений МС требуют проводить раннюю его диагностику, так как данный синдром является обратимым, и чем раньше начато лечение, тем лучше результат. На практике больные с МС обращаются к врачам различных специальностей, и они часто назначают фармакотерапию, направленную на отдельные компоненты МС, не акцентируя внимание на необходимость снижения массы тела и не воздействуя на ключевое звено патогенеза – ИР. Закономерным следствием многокомпонентности МС нередко является полипрагмазия, что также снижает эффективность фармакотерапии.

Первые сообщения о МС появились в 1922 г., когда Г.Ф. Ланг обратил внимание на наличие связи артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1926 г. А.Л. Мясников и Д.М. Гротель отметили частое сочетание АГ с ожирением, гиперхолестеринемией и гиперурикемией [15]. В дальнейшем упоминание МС известно под названиями:

1. Метаболический трисиндром [Camus J., 1966].
2. Полиметаболический синдром [Avogaro P., 1965].
3. Синдром избытка [Mehnert A., 1968].
4. Синдром X [Reaven G., 1988].
5. Смертельный квартет [Kaplan J., 1989].
6. Метаболический синдром [Hanefeld M., 1991].
7. Гормональный метаболический синдром [Bjorntorp P., 1991].
8. Синдром инсулинорезистентности [Haffner S., 1992].
9. Смертельный секстет [Enzi G., 1994].
10. Метаболический сосудистый синдром [Hanefeld M., 1997].
11. Синдром Z (синдром обструктивного ночного апноэ) [10].

Согласно сведениям литературы, метаболический синдром включает в себя следующие симптомы и проявления:

- абдоминально-висцеральное ожирение,
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемию,
- дислипидемию,
- артериальную гипертензию (артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст.),
- нарушение толерантности к глюкозе или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа (СД 2),
- ранний атеросклероз/ИБС,
- нарушение гемостаза,
- гиперурикемию и подагру,
- микроальбуминурию,

Таблица

**Определение метаболического синдрома у лиц белой расы
Международной федерацией диабета (2005)**

Компоненты МС	Показатели
Общее ожирение	Индекс массы тела > 30 кг/м ²
Абдоминальное ожирение	Окружность талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин
Дислипидемия	Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л и /или липопротеиды высокой плотности $< 1,29$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения
Артериальная гипертензия	$\geq 130/85$ мм рт.ст. и выше или антигипертензивная терапия
Нарушение углеводного обмена	Глюкоза в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или сахарный диабет 2-го типа

- гиперандрогению.

В последние годы предполагается включать в качестве составляющих синдрома также синдром обструктивного апноэ сна, поликистоз яичников, неалкогольную жировую болезнь печени [4, 10, 12, 14].

В 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому представлены новые критерии МС (см. таблицу).

Абдоминальное ожирение — основной критерий диагностики в сочетании с 2 из 3 следующих факторов: дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушение углеводного обмена.

Патофизиологическим звеном, объединяющим комплекс различных нарушений, развивающийся на фоне МС, является резистентность к инсулину [1, 7, 8, 12, 13, 21]. ИР развивается в результате дефекта рецепторов к инсулину в инсулинозависимых тканях (скелетная мускулатура, жировая ткань, печень), нарушения транспорта глюкозы в клетку на пострецепторном уровне и изменения внутриклеточного метаболизма глюкозы [5, 15, 18].

Резистентность к инсулину приводит к усилению липолиза и высвобождению большого количества свободных или неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани в портальную вену, что в сочетании с повышенным содержанием глюкозы в крови дает дополнительное количество субстрата для синтеза триглицеридов в печени.

ИР и ожирение имеют тесную взаимосвязь [15]. Установлено, что гиперинсулинемия (ГИ), ИР и другие метаболические нарушения, связанные с ожирением, наблюдаются при определенном характере распределения жира в организме. Именно центральный, или абдоминальный, тип ожирения, при котором “бурый” жир преимущественно аккумулируется в брыжейке и сальнике, является предиктором развития СД 2-го типа и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости в отличие от ожирения другой локализации с отложением “белого” жира [13].

ГИ, имеющая место при ИР, приводит к нарушению фибринолитической активности крови, что связано с повышением концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Данные изменения могут предрасполагать к развитию и прогрессированию атеросклероза [15].

В развитии и прогрессировании ожирения и распределения жировой ткани принимает участие целый ряд гормонов гипоталамо-гипофизарной оси, периферических эндокринных желез. Вовлечение в патогенез ожирения этих гормонов возможно как первично, так и вторично.

При ИР инсулин проникает в область гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ). КТРГ запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. При этом усиливается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина в гипофизе и снижается секреция гормона роста (ГР) и тиреотропного гормона. Под воздействием повышенной стимуляции АКТГ усиливается продукция кортизола надпочечниками.

Перераспределение жира с преимущественным отложением в абдоминальной области, возможно, определяется изменением метаболизма глюкокортикоидов в жировой ткани. Кортизол, по-видимому, оказывает только местное действие на жировую ткань, при этом не увеличивается его концентрация в крови. Он стимулирует дифференцировку стромальных клеток в адипоциты и накопление липидов внутри клетки, а также вызывает перераспределение жировой ткани в брюшной полости и верхней половине туловища по андрондному типу [15].

Повышение секреции КТРГ может приводить к нарушению секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), повышает уровень первого в преовуляторный период и снижает секрецию последнего, что вызывает нарушение менструального цикла и развитие гирсутизма. При снижении массы тела наблюдается нормализация менструальной функции [15, 16]. Изменения менструального цикла при ожирении наступают вследствие изменения функции гипоталамо-гипофизарной системы и не связаны с первичной патологией яичников. У больных ожирением также повышается уровень свободных андрогенов, что влияет на обмен эстрогенов. Повышение уровня активных эстрогенов может приводить к увеличению частоты развития рака эндометрия, наблюдаемого при ожирении [15].

Снижение ГР при ожирении, по-видимому, обусловлено гиперинсулинемией и нарушением норадренергической, дофаминергической и серотонинергической регуляции. ГР обладает мощным липолитическим действием, при снижении его уровня происходит перераспределение жира с преимущественным накоплением его в абдоминальной области. ГР обладает выраженным жиромобилизующим действием. Введение животным соматостатина, подавляющего секрецию ГР в гипофизе, приводит к снижению секреции инсулина в поджелудочной железе. При снижении массы тела функция ГР восстанавливается.

Висцеральная жировая ткань расценивается многими учеными как самостоятельный эндокринный орган в связи с тем, что в адипоцитах синтезируется большое количество гормонально-активных веществ. К ним относятся лептин, резистин, СЖК, фактор некроза опухоли α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАИ-1), ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены [15].

Лептин – гормон, продуцируемый только адипоцитами висцеральной жировой ткани [4, 10, 15], он регулирует чувство насыщения, передавая в мозг информацию об энергетических запасах, и активизирует гипоталамические центры, регулирующие аппетит. Лептин снижает уровень гипоталамического гормона нейрпептида Y, который повышает аппетит и способствует увеличению массы висцерального жира. В эксперименте *in vitro* показано, что лептин снижает содержание в клетке жирных кислот и триглицеридов, таким образом оказывая благоприятное влияние на ИР и гемостаз глюкозы. Ряд исследований показал, что лептин обладает способностью тормозить действие инсулина на глюконеогенез в печени путем влияния на активность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы – фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза [18]. В других работах [20] было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина – субстрата инсулинового рецептора в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы. При ожирении выявляется повышение секреции лептина, однако утрачивается его способность к регуляции аппетита. Вероятно, при ожирении снижается чувствительность гипоталамических центров к лептину и развивается лептинорезистентность. Лептин, помимо регуляции аппетита, оказывает значительное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось с вовлечением периферических эндокринных желез – коры надпочечников и щитовидной железы [15].

ФНО- α рассматривается также как регулятор жирового обмена [1, 10, 15]. ФНО- α был открыт в 1985 г. как вещество, вызывающее геморрагический некроз опухоли. Дальнейшие исследования ФНО- α показали его способность участвовать в регуляции метаболических процессов: так, он способствует снижению активности липопротеинкиназы жировой ткани, что приводит к снижению количества жира, а также участвует в передаче информации в гипоталамус о состоянии жировых запасов [15].

Таким образом, ожирение может быть первопричиной МС и приводить к ИР или, наоборот, развиваться вследствие уже существующей ИР. В развитие и прогрессирование ожирения вносят определенный вклад состояние ЦНС, активность некоторых нейрогормональных систем в гипоталамо-гипофизарной оси, деятельность периферических желез внутренней секреции, гормоны висцеральной жировой ткани. Степень выраженности ожирения и клиническая картина заболевания определяются также генетическими и внешнесредовыми факторами.

Известен ген инсулиновых рецепторов, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена. Описаны редкие моногенные синдромы, сопровождающиеся ИР, которые ассоциируются с мутациями гена рецепторов к инсулину. Тип А ИР характеризуется триадой симптомов: ИР, *acanthosis nigrica* (папиллярно-пигментная липодистрофия кожи) и гиперандрогения. При этом типе ИР также часто встречается поликистоз яичников. Этот синдром чаще наблюдается у высоких молодых женщин со склонностью к гирсутизму и нарушению репродуктивной функции. При нем снижено абсолютное число рецепторов к инсулину.

ИР типа В обусловлена наличием антител, блокирующих инсулиновые рецепторы. Клиническая картина проявляется артралгией, алопецией, увеличением слюнных желез, протеинурией и наличием антител к ДНК и клеточным ядрам. Этот тип ИР чаще встречается у пожилых женщин с иммунной патологией.

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры [15], и низкая физическая активность [1, 15].

Большинство людей отдают предпочтение жирной пище, что обусловлено ее лучшими вкусовыми качествами по сравнению с белковыми и углеводистыми продуктами [10, 15]. В основе накопления жира в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы (1 г жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы – по 4 ккал), поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

Снижение физической активности – второй по значимости после переизбытка фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР [1, 15].

Существуют прямые и не прямые методы, позволяющие определить ИР. Наиболее информативным является зугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (ЭГК) [5, 15]. Однако его использование проблематично из-за инвазивности и высокой стоимости. В связи с этим определение ИР проводится путем расчетных математических моделей: «минимальная модель» НОМА (Homeostasis Model Assessment) – математическое моделирование гомеостаза глюкозы; индекс CARO (оценка отношения концентрации глюкозы в плазме венозной крови к уровню иммунореактивного инсулина натощак) [5, 6, 12, 16].

В течение последнего десятилетия в связи с большой распространенностью особое внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Ведущую роль в патогенезе развития НЖБП играет инсулинорезистентность. Международная классификация болезней (МКБ-10) не содержит соответствующего раздела. НЖБП как самостоятельная нозологическая единица подразделяется на следующие стадии:

- стеатоз печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- фиброз;
- цирроз печени;
- возможное развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени [11].

При ожирении заболевание встречается в 55–74% случаев, при морбидных формах частота его возрастает до 70–93%. Стеатоз печени и НАСГ развиваются соот-

ветственно у 95 и 36% больных с ИМТ более 35 кг/м². В последние годы наблюдается тревожная тенденция к увеличению частоты НЖБП среди детей. НЖБП встречается примерно у 2–3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением [3].

Современная модель патогенеза НЖБП представлена теорией «двух ударов», обуславливающих развитие гепатостеатоза («первый удар») и последующее формирование под влиянием патологических факторов неалкогольного стеатогепатита («второй удар») [3, 7, 10]. Начальный этап развития заболевания – «первый удар» – накопление в цитоплазме гепатоцитов липидов связан в первую очередь с ИР печени, характеризующейся гиперинсулинемией (ГИ) в крови воротной вены. ГИ вызывает повышенный липолиз, неконтролируемый глюконеогенез, влияет на функцию митохондрий.

Интенсивный липолиз, особенно в условиях избыточного отложения висцерального жира, приводит к повышенной продукции свободных жирных кислот (СЖК), которые вследствие анатомо-топографических особенностей поступают через систему воротной вены в печень. Повышению образования СЖК способствует их неадекватная эстерификация, а также снижение активного захвата и последующая задержка СЖК в адипоцитах, что приводит к отложению в печени избытка триглицеридов. О жировой дистрофии печени говорят, когда количество липидов превышает 5% от ее массы, при НЖБП содержание жира может достигать 40% от массы печени.

Последствия избыточной продукции СЖК сводятся к нарушению компенсаторного окисления их с образованием метаболитов, оказывающих липотоксическое действие на печень. Показано, что избыточное накопление висцерального жира положительно коррелирует с содержанием триглицеридов в печени и снижением чувствительности гепатоцитов к инсулину. Увеличение доставки СЖК усугубляет гепатическую ИР и способствует синтезу и секреции печенью ЛПОНП.

Гиперинсулинемия стимулирует избыточный липогенез *de novo*, так как инсулин может стимулировать ферменты липогенеза через фактор транскрипции, регуляторно связывающий стерол протеин-1с (SREBP-1с) даже в условиях ИР. Активация SREBP-1с, индуцированная ГИ, увеличивает активность малонил-КоА, тормозящего окисление СЖК, таким образом способствуя накоплению триглицеридов в печени.

При стеатозе печени снижается устойчивость гепатоцитов к действию повреждающих факторов. Факторами, вызывающими воспалительный процесс, считают нарушение метаболизма и окисления липидов в клетках, токсическое действие избытка СЖК, а непосредственными причинами гибели гепатоцитов и активизации фиброза – перекисное окисление липидов (ПОЛ), оксидативный стресс, цитокиновый ответ и индукцию Fas-лигандов.

Появляется все больше научных данных, свидетельствующих о ведущей роли в этом процессе повреждения и дисфункции митохондрий, приводящих к повышению продукции реактивных форм кислорода (РФК), которые участвуют в реализации механизмов оксидативного стресса. РФК вызывают активацию провоспалительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда, прямое цитотоксическое действие на гепатоциты, активируют их апоптоз.

ПОЛ индуцирует образование ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , тканевый активатор роста β , интерликин-8, и приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты ПОЛ (4-гидроксинафталенал и малондиальдегид) – способны активизировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов.

Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи развития воспалительных изменений и фиброза в печени при ИР. В начале жир накапливается в цитоплазме гепатоцитов, оттесняя ядро к периферии клетки. Это является причиной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и лимфоцитов – запускается хроническое воспаление, которое становится важнейшим независимым фактором прогрессирования жировой дистрофии до стеатогепатита и фиброза печени [7].

Диагноз НЖБП устанавливается после исключения злоупотребления алкоголем в анамнезе. В настоящее время существует ряд маркеров чрезмерного употребления алкоголя [3, 11]. Два из них – наличие трансферрина, частично лишённого сиаловых кислот, и митохондриального изофермента АСТ – оказались более чувствительными и специфичными, чем обычно используемые маркеры, например, γ -глутамилтрансфераза (ГГТП), средний эритроцитарный объем, активность АсАТ и АлАТ. Необходимо исключить также вирусные гепатиты, нарушения обмена меди и железа, лекарственные поражения печени [11].

Жировой фиброз печени является понятием морфологическим, поэтому логичным критерием его постановки являлась бы биопсия печени с исследованием морфологии биоптата. Однако использование морфологических критериев диагностики жировой дистрофии печени остается вопросом дискуссионным и клиническая диагностика на сегодняшний день базируется на характерных УЗ-признаках:

- повышение эхогенности паренхимы печени;
- диффузная неоднородность паренхимы печени;
- стертость (нечеткость) сосудистого рисунка;
- затухание УЗ-луча;
- незначительная или умеренная гепатомегалия.

Повышение уровня сывороточных трансаминаз не более 3–5 норм расценивается как стеатогепатит. Более характерно преобладание АлАТ над АсАТ. Если же соотношение АсАТ/АлАТ более 2, это рассматривается как неблагоприятный прогностический признак с возможностью трансформации стеатогепатита в фиброз и цирроз печени.

Повышение ГГТП может быть как изолированным, так и сочетающимся с повышением щелочной фосфатазы (ЩФ). Обычно это рассматривается как холестаза. Уровень трансаминаз не превышает 2 норм. Гипербилирубинемия за счет прямой фракции отмечается менее чем у 1/4 больных и не превышает 2 норм [11].

Ведущую роль в лечении пациентов с метаболическим синдромом играет изменение стиля жизни – характера питания и оптимальной физической активности, умеренное, постепенное снижение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю) на фоне гипокалорийной диеты, снижение потребления жира. Резкое похудение может привести к

ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [3].

В настоящее время препараты, устраняющие инсулинорезистентность, представлены двумя группами: бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны). Механизм действия бигуанидов обусловлен торможением повышенной продукции глюкозы печенью вследствие подавления процессов глюконеогенеза, а также увеличением на 20–40% чувствительности к инсулину периферических тканей за счет активизации переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4), благодаря чему глюкоза легче транспортируется в мышечную и жировую ткань. Наконец, бигуаниды в определенной степени снижают всасывание углеводов в тонкой кишке, обладают анорексигенным свойством [5, 6, 10]. Среди бигуанидов единственным, самым безопасным с точки зрения развития лактат-ацидоза является метформин. Метформин не стимулирует секреции инсулина β -клетками, а поэтому не вызывает гипогликемий и прибавки массы тела [6]. Кроме того, метформин оказывает кардиопротективное действие, которое связано с позитивным влиянием препарата на липидный обмен, функцию эндотелия, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [15, 16, 17]. Есть сведения, что он снижает риск развития колоректального рака, рака печени, поджелудочной железы [2].

Препараты группы тиазолидиндионов (ТД) повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину, понижают синтез липидов в мышечных и жировых клетках [5, 6, 15]. Серьезными побочными действиями ТД являются задержка жидкости, прибавка массы тела и прогрессирование сердечной недостаточности любого функционального класса [6]. Это ограничивает их назначение.

Наиболее важной в лечении метаболического синдрома является антигипертензивная терапия, так как артериальная гипертензия является одним из важнейших звеньев МС [15]. Оценкой эффективности антигипертензивной терапии в плане снижения сердечно-сосудистых осложнений может быть только достаточно низкий уровень целевого АД. Согласно Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии, разработанным экспертами ВНОК (2004 г.), целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт.ст., при наличии СД – не выше 130/80 мм рт.ст.

Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемиа, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому, безусловно, мочегонные препараты являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов, применяющихся в лечении артериальной гипертензии при МС [15].

Механизм антигипертензивного действия данного класса препаратов до сих пор остается не вполне понятным. Различают “ранние” и “поздние” гипотензивные эффекты диуретиков. Сразу после назначения лекарства из-за уменьшения реабсорбции натрия и воды АД снижается из-за уменьшения объема внеклеточной жидкости, приводящего к падению венозного возврата и уменьшению сердечного выброса. В то же время отмечается незначительный рост ОПСС, активация ренин-

ангиотензиновой системы [15]. По данным Российской многоцентровой программы МИНОТАВР, эффективная концентрация индапамида ретард 1,5 мг в сутки. Рекомендуемая доза гидрохлортиазида (ГХТ) 12,5 мг в сутки. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении ГХТ в дозе 25 мг в сутки. Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и т.д.) могут вызвать НТГ, глюкозурию и развитие некетонемической комы. Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмен недостаточно изучено, и к настоящему времени нет убедительных сведений об их неблагоприятном метаболическом действии.

Участие в патогенезе АГ при МС повышенной активности симпатической нервной системы диктует необходимость применения β -блокаторов. Тем более что у больных с МС, как это было показано рядом исследований, гораздо раньше формируется ГЛЖ, которая является важным фактором риска внезапной смерти вследствие развития тяжелых нарушений ритма сердца. В таких случаях β -блокаторы могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития нарушений ритма сердца.

Высокоселективные β_1 -блокаторы доказали не только метаболически нейтральное, но и достоверное позитивное действие на липидный и углеводный обмен в виде достоверного снижения уровня МГ и тенденции к улучшению показателей ГТТ, снижению ИР у больных с МС и СД 2-го типа.

Таковыми препаратами в настоящее время являются бисопролол, небиволол, метопролол и некоторые другие.

Бисопролол относится к липофильным (амфифильным) β -блокаторам, т.е. растворяется как в жирах, так и в воде. Липофильность бисопролола определяет его кардиопротективное действие, а учитывая пролонгированное действие бисопролола, его можно назначать 1 раз в день, что значительно повышает комплаентность больных.

Блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция, являются гетерогенной группой препаратов с достаточно широким спектром влияния на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, тонус периферических сосудов и коронарное кровоснабжение.

В качестве гипотензивных средств используются фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и дигидропиридины (нифедипин, фелодипин, исрадипин, лаципин, амлодипин и др.). Последние характеризуются наиболее выраженной вазолатирующей активностью и минимальным влиянием на проводящую систему сердца и функцию синусового узла, и из всех кальциевых антагонистов именно они наиболее широко используются в качестве антигипертензивных препаратов [15].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) обладают целым рядом преимуществ, позволяющих говорить о них как о наиболее приемлемых лекарственных средствах для лечения АГ у больных СД 2-го типа и МС.

В основе гипотензивного действия ингибиторов АПФ лежит блокада РААС, активация которой у больных СД 2-го типа является одним из основных звеньев патогенеза АГ. Кроме того, известно, что ангиотензин II

влияет самым непосредственным образом на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Применение ингибиторов АПФ может разорвать этот порочный круг и, таким образом, улучшить функцию эндотелия. Ингибиторы АПФ оказывают выраженное нефропротективное действие.

Высокая эффективность и безопасность ингибиторов АПФ у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа была подтверждена многочисленными крупномасштабными исследованиями. Например, исследование CAPPP, целью которого было сравнение эффективности терапии диуретиками с β -блокаторами и ингибитора АПФ каптоприла у пациентов с артериальной гипертензией. У 717 пациентов, включенных в исследование CAPPP, имелся сахарный диабет, из них 337 пациентов получали каптоприл в дозе 50–100 мг 1–2 раза в сутки, 380 – терапию диуретиками и /или β -блокаторами. На фоне назначения каптоприла отмечено снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности на 41%, инфаркта миокарда на 66% и других сердечно-сосудистых осложнений на 33% по сравнению с аналогичными показателями при терапии диуретиками и β -блокаторами. Кроме того, при назначении каптоприла частота возникновения сахарного диабета была на 21% меньше, чем в группе альтернативной терапии. В исследовании HOPE на фоне добавления рамиприла в дозе 10 мг в сутки к уже подобранной терапии у больных с сахарным диабетом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений было отмечено снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности на 24%, инфаркта миокарда на 22%, нефропатии на 24%, мозгового инсульта на 33%.

Одним из наиболее используемых ингибиторов АПФ является периндоприл. Периндоприл относится к липофильным препаратам и проходит биотрансформацию в печени до активного соединения периндоприлата. Этот механизм позволяет обеспечить мягкий и плавный гипотензивный эффект. Важным отличием препарата является то, что он не снижает АД у лиц с его нормальным уровнем. Он обеспечивает равномерный гипотензивный эффект на протяжении суток, не изменяя естественного ритма колебаний АД, не вызывает постуральной гипотонии и компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. В ходе российской многоцентровой программы ПРИЗ была подтверждена хорошая гипотензивная эффективность и переносимость периндоприла, в частности, у больных с ожирением и сахарным диабетом [15].

Следующей группой препаратов являются антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА). Механизм антигипертензивного действия АРА заключается в селективной блокаде рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Считается, что именно такое воздействие на РААС позволяет достигнуть наиболее специфичной и поэтому полной ее блокады. Не так давно было обнаружено, что образование ангиотензина II может осуществляться, помимо основного пути, в котором ключевую роль играет АПФ, и другими способами, в которых участвуют химаза, хи-

мотрипсинчувствительный ангиотензин II – продуцирующий энзим, катепсин G, тканевый активатор плазминогена, тонин. Поэтому ингибирование АПФ не приводит к полной блокаде РААС, в то время как воздействие на рецепторы, через которые осуществляется действие ангиотензина II, позволяет практически полностью блокировать действие этого гормона.

Кроме того, при селективной блокаде рецепторов ангиотензина II 1-го типа, активация которых вызывает такие “вредные” эффекты, как вазоконстрикция, задержка жидкости и воды, повышение симпатической активности и усиление клеточного роста, циркулирующий ангиотензин II, продуцируемый в повышенной концентрации, взаимодействует с рецепторами ангиотензина II 2-го типа, стимуляция которых, как было недавно установлено, приводит к активации антипролиферативных процессов и ингибированию клеточного роста, апоптоза, дифференциации и вазодилатации, что может еще более усиливать гипотензивный эффект данного класса препаратов.

Еще одно отличие АРА от ингибиторов АПФ – они не влияют на брадикининую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина [15]. На основании результатов проведенного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования SCORE (Study on Congnition and Prognosis in the Elderly) с применением кандесартана в дозе 16 мг в сутки определено не только снижение артериального давления и повреждения органов-мишеней, но и уменьшение риска всех инсультов на 24%, смертельных инсультов на 28%, риска значимых сердечно-сосудистых осложнений на 32,1%, общей смертности на 27% [15].

Из группы агонистов имидазолиновых рецепторов наиболее популярным препаратом является представитель 3-го поколения симпатолитиков – моксонидин [1,15]. Моксонидин относится к агонистам имидазолиновых рецепторов I типа. Имидазолиновые рецепторы I типа были идентифицированы в вентролатеральной зоне продолговатого мозга, которая является ключевым центром регуляции потока симпатических импульсов из ЦНС и тем самым центром поддержания АД [15].

Препарат можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, включая сердечные гликозиды, другие антигипертензивные средства, например, диуретики, СПП, принимаемые перорально. В исследовании, проводившемся с использованием препаратов, представляющих каждую из указанных выше групп (дигоксин, гидрохлортиазид, глибенкламид), не выявлено значительного фармакокинетического взаимодействия. В то же время моксонидин может усиливать действие седативных и снотворных препаратов. Седативное действие бензодиазепинов при одновременном приеме моксонидина слегка усиливается. Ввиду отсутствия достаточного клинического опыта следует избегать приема моксонидина вместе с алкоголем и трициклическими антидепрессантами.

Важной особенностью действия моксонидина, помимо его основного антигипертензивного эффекта, является снижение ИР. Последнее обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров,

уменьшению содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип II В) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ и повышению уровня ХС ЛПВП.

Следующей группой препаратов антигипертензивной терапии являются α -адреноблокаторы (α -АБ), способные снижать ИР, улучшать углеводный и липидный обмен. Однако применение α -АБ может вызвать постуральную гипотензию, в связи с чем целесообразно их комбинировать с приемом β -адреноблокаторов.

В настоящий момент наиболее рациональной формой лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом является комбинированная антигипертензивная терапия, обладающая целым рядом преимуществ по сравнению с монотерапией:

- при назначении рациональных комбинаций происходит не механическое сложение эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцирование их действия, что приводит к значительному усилению антигипертензивной активности (при использовании малых доз);

- на фоне применения рациональных комбинаций уменьшается число побочных эффектов и улучшается переносимость лечения как за счет того, что дозы препаратов в назначаемых комбинациях невелики, так и вследствие того, что при грамотном подборе комбинации одно из лекарств “противостоит” побочным эффектам другого, и наоборот;

- комбинированная терапия наиболее эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и приводит к уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Назначая комбинированную терапию, следует иметь в виду, что ее преимущества, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся сочетания ингибиторов АПФ или АРА с антагонистами кальция; ингибитор АПФ с агонистами I₂-имидазолиновых рецепторов; диуретиков с ингибиторами АПФ или АРА; α - и β -блокаторов, β -блокаторов и антагонистов кальция (дигидропиридинового ряда).

К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней холестерина и триглицеридов, но и наличия или отсутствия ИБС и других основных факторов риска.

Существуют 6 основных групп гиполипидемических препаратов: статины, фибраты, секвестранты желчных кислот, пробукол, никотиновая кислота и её производные и ингибитор абсорбции холестерина – эзетимиб [15].

В настоящее время стандартизированного подхода к медикаментозному лечению НЖБП не существует [3, 11]. Так как в основе патогенеза НЖБП лежит ИР, то необходимо назначение бигуанидов или тиазолидиндионов. В литературе описано назначение при НЖБП гепатопротекторов [11], антиоксидантов [3], препаратов

урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов [10].

Я надеюсь, что настоящей обзор литературы, посвященный метаболическому синдрому, поможет лучше понять его, своевременно диагностировать и выбрать адекватную комбинацию фармакологических препаратов.

Литература

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. // *Лечащий врач*. – 2003, № 10. – С. 12–14.
2. Берштейн Л.М. // *Сахарный диабет*. – 2010, № 3. – С. 4–5.
3. Бирюкова Е.В. // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*. – 2010, № 3. – С. 34–39.
4. Бутрова С.А., Дзогоева Ф.Х. // *Ожирение и метаболизм*. – 2004, № 1. – С. 11–12.
5. Былова Н.А., Дзидзария М.И. // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 178–181.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. Практическое руководство для врачей*. – г. Москва. «Дипак». – 2010. – С. 18–19.
7. Драпкина О.М. // *Справочник поликлинического врача*. – 2008, № 3. – С. 77–78.
8. Еришова Е.В., Колесникова Г.С., Бутрова С.А. // *Ожирение и метаболизм*. – 2004, № 1. – С. 34.
9. Кононенко И.В., Смирнова О.М. // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 18, № 14. – С. 894.
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения*. г.Москва. – 2009. – С. 3, 7–19, 22–33, 65–74, 90–94, 118–124.
11. Маев И.В., Дичева Д.Т. // *Гастроэнтерология (приложение к Consilium medicum)*. – 2007, №2. – С. 6–8.
12. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. // *Вестник репродуктивного здоровья*. – 2008, № 3–4. – С. 8–12.
13. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. *Гарбузова М.А.* // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – Т. 17, № 10. – С. 692–694, 697.
14. Ткаченко Е.И., Успенский Ю. П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2008, № 2, С. 92–93.
15. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*, Москва «Медиа-Медика». – 2008. – С. 7, 15–16, 63–67, 110–111, 135–138, 169–178, 183–185, 209–212, 225–228, 252–254, 262–264, 266–269.
16. Чеботникова Т.В., Холодова Ж.П. *Синдром поликистозных яичников*. Москва. – 2008. – С. 6, 12–13, 27–28, 42–43.
17. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Суницина Е.Н., Танаева Е.Г., Балтаева Р.У. // *Лечащий врач*. – 2009, № 2. – С. 2–4.
18. Grundy Scott M., Cleeman James I., Daniels Stephen R. *Circulation*. – 2005. – Vol. 3, № 112. – P. 2735–2745.
19. Miller G., Ertl J., Gerl M., Preibisch G. J. *Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272. – P. 10585–10593.
20. Weigle DS et al. *Ann Endocrinol (Paris)*. – 1997. – Vol. 58. – P. 132–136.
21. Zimmet P., Alberti G., Kautman F., Tajima N. *Diabetes Voice*. – 2007. – Vol. 52, выпуск 4. – P. 1798–1800.

Состояние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта в норме и при синдроме раздраженного кишечника

И.Д. Лоранская, М.Н. Болдырева, О.А. Лаврентьева
ГОУ ДПО РМАПО

Статья посвящена одной из актуальных проблем гастроэнтерологии – изучению микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при синдроме раздраженного кишечника. Даны определение нормальной микрофлоры, характеристика пристеночной микробиоты, отражены особенности различных микробиотопов ЖКТ. Изложены основные методы исследования состояния микробиоценоза. Особое внимание уделено современному взглядам на проблему изменения состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта при синдроме раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, микробиоценоз, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

The present article is devoted to one of the actual problems in gastroenterology – microbiocenosis in gastro-intestinal tract in a syndrome of irritated bowel. In the article one can find the definition of normal microflora, characteristics of parietal microbiota, peculiarities of various microbiotops in the gastro-intestinal tract. Basic techniques for investigating microbiocenotic state are described as well. A specific attention is paid to modern understanding of gastrointestinal microflora changes in a syndrome of irritated bowel.

Key words: syndrome of irritated bowel, microbiocenosis, polymerase chain reaction in real-time mode.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе или дискомфорт связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула. В зависимости от симптоматики СРК подразделяют на три формы: с преобладанием диареи, с преобладанием запора и смешанная, для которой характерен как запор, так и понос [12]. Частота СРК приблизительно одинакова во многих странах независимо от различий в жизненном стиле. Симптомы СРК, по данным большинства исследований, отмечаются у 10–20% взрослых и подростков. [16]. В практике гастроэнтеролога эта группа пациентов составляет от 40 до 70% [3]. СРК страдают преимущественно лица трудоспособного возраста, что определяет клиническую и социальную значимость данного заболевания. Этиология СРК до настоящего времени не ясна. Среди причин обсуждают изменения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и висцеральную гиперчувствительность, а также стрессы, психические расстройства, вялотекущие воспалительные процессы [15].

Исследования последних лет характеризуют СРК как заболевание, сопровождающееся изменениями микрофлоры кишечника. Способность кишечной микрофлоры вырабатывать нейротрансмиттеры, влияющие на энтериную систему и изменяющие тем самым секрецию и моторику кишечника, а также порог висцеральной чувствительности, свидетельствует о важности дисбиотических изменений в патогенезе СРК [20]. Кишечная микрофлора человека оказывает модулирующее действие на кишечный гомеостаз за счет передачи регуляторных сигналов в эпителий и воздействия на иммунный ответ слизистой оболочки. В норме слизистая оболочка проявляет ограниченный ответ на резидентную микрофлору, одновременно сохраняя способность адекватно реагировать на патогенные бактерии. Нарушение иммунных механизмов может приводить к неадекватным реакциям. Таким образом, хотя микрофлора, как правило, играет позитивную роль в состоянии здоровья, при определен-

ных обстоятельствах эта роль может стать негативной. Так происходит при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке, проникновении бактерий через кишечную стенку, воспалительных заболеваниях кишечника [18], возможно, и СРК.

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта

Для изучения состояния микробиоценоза при СРК и выявления возможных отклонений от нормального состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта необходимо дать трактовку понятия нормальная микрофлора (нормофлора). Нормальная микрофлора – качественное и количественное соотношение в отдельных органах и системах разнообразных популяций микробов, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека [11]. Общая масса всех микроорганизмов, колонизирующих органы и ткани человека, равняется 3–5 кг.

Основными биотопами являются желудочно-кишечный тракт (ротовая полость, желудок, тонкая кишка, толстая кишка), кожа, дыхательные пути, урогенитальная система [8]. Микрофлора ЖКТ является наиболее представительной, ее масса у взрослого человека составляет более 2,5 кг, численность – 1014 КОЕ [1]. Ранее считалось, что в состав микробиоценоза ЖКТ входят 17 семейств, 45 родов, более 500 видов микроорганизмов. С учетом новых данных, полученных при исследовании микрофлоры различных биотопов ЖКТ с помощью молекулярно-генетических методов и метода газожидкостной хромато-масс-спектрометрии [5; 13], общий геном бактерий ЖКТ насчитывает 400 000 генов, что в 12 раз превышает размер генома человека.

Эндотрофная микрофлора человека делится на три основные группы. К первой группе относят полезную для человека эубиотическую индигенную и эубиотическую транзитную микрофлору, ко второй – нейтраль-

ные микроорганизмы, не влияющие на жизнедеятельность человека, к третьей — патогенные или потенциально патогенные бактерии. В микрoэкологическом плане желудочно-кишечный биотоп может быть разделен на ярусы (ротовая полость, желудок, отделы кишечника) и микробиотопы (полостной, пристеночный и эпителиальный). Ярусы имеют свои анатомические и функциональные особенности, поэтому их содержимое различается по составу веществ, консистенции, рН, скорости перемещения и другим свойствам. Таким образом, хотя содержание бактерий во рту может быть достаточно высоким — до 10⁶ КОЕ/мл, оно снижается до 0–10 КОЕ/мл в желудке, поднявшись на 10¹–10³ КОЕ/мл в тощей кишке и 10⁵–10⁶ КОЕ/мл в дистальных отделах подвздошной кишки, с последующим резким возрастанием количества микробиоты в толстой кишке, достигая уровня 10¹² КОЕ/мл в дистальных её отделах [21]. По мере продвижения содержимого внутри кишечной трубки снижается парциальное давление кислорода и повышается значение рН среды, в связи с этим появляется «этажность» расселения различных видов бактерий по вертикали: выше всего располагаются аэробы, ниже факультативные анаэробы и еще ниже — строгие анаэробы [9]. Способность к аппликации в пристеночном микробиотопе, т.е. гистадгезивность (свойство фиксироваться и колонизировать ткани), определяет суть транзитности или индигенности бактерий. Полостной микробиотоп на протяжении ЖКТ неоднороден, его свойства определяются составом и качеством содержимого того или иного яруса. Пристеночный микробиотоп представлен слизистыми наложениями, гликокаликсом, расположенным над апикальной мембраной энтероцитов и поверхностью самой апикальной мембраны. Пристеночный микробиотоп представляет наибольший интерес с позиции бактериологии, так как именно в нем возникает полезное или вредное для человека взаимодействие с бактериями, то, что мы называем симбиозом [2]. На сегодняшний день известно, что микрофлора слизистой оболочки кишечника существенно отличается от микрофлоры просвета кишечника и каловых масс. Хотя у каждого взрослого человека кишечник населяет определенная комбинация преобладающих видов бактерий, состав микрофлоры может меняться в зависимости от образа жизни, питания и возраста. Сравнительное исследование микрофлоры у взрослых лиц, состоящих в генетическом родстве той или иной степени, выявило, что на состав кишечной микрофлоры генетические факторы влияют больше, чем питание [18].

Методы исследования состояния микробиоценоза

Существуют гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические методы исследования микроорганизмов, нагрузочные пробы.

Наиболее распространенным методом является бактериологическое исследование кала. Как правило, количество определяемых показателей колеблется от 14 до 25. Достоинством метода является точная верификация патогенных бактерий семейства кишечных. К недостаткам метода относится возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов из-за неоднородности выделения микроорганизмов из разных отделов испражнений, трудности культивирования анаэробных микроорганизмов. Кроме того, определяет-

ся полостная и транзитная флора, которая доминирует в фекальной флоре, при этом пристеночная флора не оценивается [4].

Альтернативу бактериологическим исследованиям могут составить хроматографические методы дифференциации микроорганизмов — газо-жидкостная, ионно-обменная и, в частности, газо-жидкостная хроматография (ГЖХ) в сочетании с масс-спектрометрией (МС) — ГЖХ-МС. Метод ГЖХ-МС основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки компонентов иммунной системы. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержанию и количеству можно в течение нескольких часов определить до 170 видов аэробных и анаэробных бактерий и грибов в разных биологических средах [6]. К преимуществам метода можно отнести специфичность диагностики анаэробных инфекций, возможность оценки живых и мертвых микроорганизмов, возможность определения малых концентраций клеток микроорганизмов на преобладающем фоне биологической жидкости, относительную быстроту получения результата. К недостаткам можно отнести требование многократных исследований для анализа широкого диапазона микроорганизмов, большую стоимость исследования, зависящую от технического оборудования [4]. Разработан и внедряется в практику метод ГЖХ-анализа, основанный на определении короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов. На основании полученных данных создан метаболический паспорт при эубиозе кишечника. Метод позволяет достаточно быстро и достаточно точно оценить состояние индигенной микрофлоры [4].

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) предполагает аномальный рост (более 10⁵ КОЕ/мл) эндогенных бактерий в тонкой кишке, сходных с теми, что в норме находятся в толстой кишке. Для диагностики СИБР применяют прямые и косвенные методы. Прямой заключается в посеве дуоденального и еюнального содержимого, полученного с помощью стерильного зонда. К косвенному методу можно отнести исследование выделяемого водорода — дыхательный тест. Обоснованием для создания водородного дыхательного теста стал тот факт, что в процессе метаболизма углеводов микрофлорой толстой кишки образуется большое количество газов, в том числе водорода. Водородный тест может применяться для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки [6].

В последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод ПЦР разработал еще в 1983 г. Кэри Мюллис, за что в 1993 г. он был удостоен Нобелевской премии в области химии. В основу метода ПЦР положено многократное копирование (амплификация) искомого фрагмента ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы. По сравнению с традиционными методами диагностики ПЦР отличается высокой чувствительностью и специфичностью. Он позволяет использовать для диагностики образцы с менее жесткими требованиями к жизнеспособности исследуемых микроорганизмов, чем для исследования

микробиологическими методами. Сегодня существует более усовершенствованный, чем «классический», метод ПЦР — с детекцией результатов в режиме реального времени. Этот метод основан на автоматическом измерении уровня флюоресцентного сигнала, увеличивающегося с каждым циклом при положительной ПЦР, что позволяет проводить количественную оценку ДНК исследуемого микроорганизма в биологическом образце.

Особенности микробиоценоза при синдроме раздраженного кишечника.

В течение последних лет в исследованиях отечественных и зарубежных авторов уделяется большое внимание изучению состава микрофлоры ЖКТ при СРК.

В работе А.И. Парфенова и соавт. использовался метод газовой хроматографии — масс-спектрометрии микробных маркеров для изучения состава микрофлоры в биоптатах слизистой оболочки тощей, подвздошной и ободочной кишки, полученных у 14 больных с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием поносов. Контрольную группу составили 3 здоровых добровольца. Выявлено, что у больных имеет место увеличение *Eubacterium* (в 30 раз), стрептококков (в 25 раз), энтерококков (в 10 раз), кандид (в 15 раз), появление бактерий рода *Acinetobacter* и вирусов герпеса; уменьшено от 2 до 30 раз количество большинства анаэробов, актиномицетов, клебсиелл и других микроорганизмов, являющихся естественными обитателями кишечника [5].

По результатам изучения КЖК в кале при СРК с преобладанием запора и диареи установлены противоположные изменения в родовом составе кишечной микрофлоры при различных типах нарушения моторики кишечника. Так, при СРК с запором выявлена активизация родов аэробных бактерий, в частности обладающих протеолитической активностью. При СРК с диареей — повышение активности анаэробных микроорганизмов родов бактероидов, пропионибактерий, клостридий и т.д. [4].

Потенциальную связь между СИБР и СРК предполагает сходство клинических симптомов (дискомфорт в животе, вздутие живота, метеоризм). Чаще всего для диагностики СИБР используется дыхательный тест с нагрузкой лактулозой или глюкозой. В исследованиях с использованием данного метода СИБР был обнаружен у пациентов с СРК в диапазоне от 4 до 84%. Целью работы S.C. Reddymasu и соавт. было выявление специфических особенностей, которые могли бы служить в качестве потенциальных предикторов, связанных с развитием СИБР у больных с СРК. В результате исследования выявлено, что значительная доля (36%) пациентов с СРК, у которых вздутие живота и метеоризм были преобладающими жалобами, имели положительный дыхательный тест с использованием глюкозы, указывающий на наличие СИБР. Сделан вывод о том, что пожилой возраст и женский пол можно считать предикторами СИБР у пациентов с СРК. Представляет интерес тот факт, что водород был преобладающим газом у пациентов с СРК с диареей, метан чаще обнаруживался у пациентов с СРК с запорами, что наблюдалось и в ряде ранее проведенных исследований [19].

Группой ученых в Финляндии использован метод ПЦР для оценки микрофлоры ЖКТ при СРК. Собраны образцы кала 24 пациентов с СРК (10 образцов — форма с преобладанием диареи, 8 — с преобладанием запора,

6 — смешанная форма) и 23 здоровых лиц. Выделенные геномы бактерий были погруппно объединены и фракционированы по содержанию гуанина и цитозина. Отобранные фракции проанализированы путем клонирования и секвенирования 3753 клонов гена субъединицы 16S рибосомной РНК. Затем некоторые из найденных различий были подтверждены на индивидуальных образцах методом количественной ПЦР. Исследование показало, что микрофлора фекалий больных СРК существенно отличается от микрофлоры здоровых лиц; при разных симптомах СРК микробный состав варьировал. Основные различия в составе микрофлоры у здоровых лиц и больных СРК были выявлены в содержании бактерий, относящихся к типам *Firmicutes* и *Actinobacteria*. У бактерий, принадлежащих к типу *Actinobacteria*, метод ПЦР показал существенные различия в содержании *S. aerofaciens*. Эта бактерия была обнаружена в 96% контрольных образцов, а у пациентов с СРК *S. aerofaciens* встречалась гораздо реже [15].

Позитивное влияние микрофлоры ЖКТ на СРК доказано тем, что прием пробиотических бактерий способствует уменьшению симптомов заболевания. Несколько систематических обзоров и метаанализов посвящено изучению влияния пробиотиков на клиническое течение СРК. Доказано, что *Bifidobacterium infantis* 35624 оказались эффективны в облегчении симптомов СРК. В Японии пациенты с СРК были рандомизированы для получения пробиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium* и плацебо. После 6 нед лечения значительное уменьшение болей и вздутия живота зарегистрировано в группе приема пробиотиков по сравнению с контролем. Исследование, проведенное в Корее, показало, что пробиотики (*Bacillus subtilis* и *Streptococcus faecium*) были эффективны в снижении тяжести и частоты абдоминальных болей по сравнению с плацебо при СРК с преобладанием диареи и смешанном типе СРК. Еще одно исследование показало, что корейский комплексный препарат, содержащий пробиотики *Bifidobacterium bifidum* BGN4, *Lactobacillus acidophilus* AD031 и другие виды, был безопасен и эффективен в лечении пациентов с СРК. Тем не менее имеющиеся данные об использовании пробиотиков при СРК по-прежнему противоречивы [14].

Одна из крайне актуальных проблем — так называемый, постинфекционный синдром раздраженного кишечника. По данным зарубежных исследователей, у 24–32% пациентов через 3 мес после кишечной инфекции формируется СРК-подобный синдром [17]. Диагноз постинфекционного СРК ставится в случаях, когда синдром развивается *de novo* после острой кишечной инфекции, несмотря на элиминацию вызвавшего ее возбудителя. Патогенез постинфекционного СРК остается неясным, предполагается роль хронического субклинического воспаления, изменений проницаемости кишечного барьера и нарушения кишечной флоры. Выявлены различные факторы, связанные с демографическими данными и тяжестью кишечной инфекции, которые повышают риск постинфекционного СРК [26].

В серии работ А.И. Парфенова и соавт. с помощью реакции коагутинации было установлено, что у 53,1% больных с постинфекционным СРК определяются антигены шигелл Флекснера. Было показано, что некоторые острые кишечные инфекции, в частности

кампилобактериоз, могут протекать под маской обострения СРК [7].

В результате исследования, проведенного шведскими учеными, отмечено, что ни один из специфических энтеропатогенов не увеличивал риск постинфекционных функциональных кишечных нарушений [22].

На основании имеющихся на сегодня данных предполагается следующая цепь событий, приводящая к развитию и течению постинфекционного СРК. У лиц с факторами риска острая кишечная инфекция и связанная с ней антибиотикотерапия приводят к изменению количественного и качественного состава микрофлоры кишечника. Указанные факторы приводят к локальным иммунным нарушениям и развитию субклинического воспаления. Следствием является нарушение энтеральной нейроэндокринной регуляции, развитие гиперсенситивности и гиперреактивности кишки. В дальнейшем происходит формирование патологической функциональной системы, включающей церебрэнтеральные взаимосвязи [7].

Несмотря на то, что некоторые механизмы локальных и центральных расстройств при постинфекционном СРК стали более менее понятны, все исследователи указывают на необходимость дальнейших работ по выяснению роли инфекционных агентов, кишечной микрофлоры в патогенезе и течении данного кишечного расстройства.

Таким образом, есть все основания полагать, что качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры могут способствовать развитию СРК. Подтверждают это недавно полученные в результате исследований следующие данные: 1) микрофлора кишечника у больных с СРК отличается от таковой у здоровых людей; 2) газообразование в толстой кишке, связанное с бактериальной ферментацией неабсорбированных пищевых веществ, более выражено у пациентов с СРК, чем у здоровых субъектов; 3) обнаружен СИБР у пациентов с СРК; 4) симптомы СИБР сходны с симптомами СРК; 5) продукция метана *Methanobrevibacter smithii* ассоциирована с запором; метан снижает моторику желудочно-кишечного тракта и постпрандиальную выработку серотонина; 6) СРК может развиваться вследствие острой гастроинтестинальной инфекции — состояние, известное как постинфекционный СРК; 7) терапевтические воздействия на кишечную микрофлору с помощью антибиотиков или пробиотиков облегчают симптомы СРК [14].

По традиции исследования резидентной микрофлоры фокусировались на изучении разнообразия микрофлоры кала. Для оценки состояния микробиоценоза кишечника более важной является информация о микробной колонизации в стенке кишки, которая обеспечивается адгезивными свойствами бактерий. В отличие от микрофлоры фекалий, именно эти микроорганизмы наиболее точно отражают состояние микробной экологии человека [10].

Задачей нашего исследования явилось изучение состава и проведение количественной оценки пристеночной микробиоты разных отделов желудочно-кишечного тракта (ротовой полости, проксимальных отделов тонкой кишки, ободочной и прямой кишки) при синдроме раздраженного кишечника методом ПЦР в режиме реального времени, за основу взято состояние пристеночной микрофлоры здоровых добровольцев. Отобраны 15 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 50 лет. Всем

включенным в группу исследуемых проведено комплексное обследование, подтвердившее отсутствие заболеваний желудочно-кишечного тракта, включающее общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, копрограмма), УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, фиброколоноскопию. Произведен забор слюны, при эндоскопических исследованиях выполнены биопсия тонкой, ободочной и прямой кишки. Осуществлена ПЦР-диагностика в режиме реального времени состава микрофлоры ротовой полости, проксимальных отделов тонкой, ободочной и прямой кишки. В результате исследования наибольшая обсемененность выявлена в ротовой полости — 108 гз/проба, наименьшая — в тонкой кишке — не более 105 гз/проба, в ободочной и прямой кишке значимых различий не выявлено, обсемененность составила 105–107 гз/проба. Обнаружены различия в составе микробиоты исследуемых в возрасте моложе и старше 40 лет. В настоящее время проводится набор материала для оценки пристеночной микробиоты у пациентов с СРК с преобладанием диареи и запоров, с последующим проведением ПЦР с качественной и количественной детекцией результатов в режиме реального времени и сравнительной оценкой полученных данных.

Для многих врачей СРК является только психосоматическим расстройством. Опубликованные отчеты о постинфекционном СРК, СИБР, взаимосвязи кишечной флоры и сенсомоторной функции кишечника, потенциальной возможности пробиотиков и антибиотиков облегчать некоторые симптомы СРК дают убедительные доказательства важной роли кишечной флоры в патогенезе данной патологии. Это является началом новой парадигмы в нашем понимании СРК [14]. Надеемся, что результаты нашего исследования внесут свой вклад в понимание роли микрофлоры ЖКТ в патогенезе синдрома раздраженного кишечника.

Литература

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. — М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». — 2007. — С. 8–35.
2. Григорьев А.В. Желудочно-кишечный тракт как среда обитания бактерий// Раздел 1. — М.: Издательство: ЗАО «СИЛМА». — 2004. — С. 5–7, 16–32.
3. Лоранская И.Д. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 90–95.
4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В., Чичерин И.Ю. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии.// Учебно-методическое пособие. — Москва. — 2010. — С. 12–15.
5. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомолов П.О. // Российский гастроэнтерологический журнал. — 2001. — № 1. — С. 54–69.
6. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. // Приложение к журналу *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. — 2009. — № 2. — С. 67–70.
7. Симаненков В.И. Клиническая Гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 4. — С. 266–268. И др. авторы.

Об итогах научно-практических работ, выполненных сотрудниками медицинских и других учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации, в 2010 году

С.П. Миронов¹, А.Т. Арутюнов¹, А.М. Мкртумян², П.С. Турзин²

¹Главное медицинское управление УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье освещены результаты выполненной научно-исследовательской работы в лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждениях, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации, в 2010 году.

The given article presents results of research activity in curative-prophylactic institutions and sanatoriums subordinate to the structure of Chief Medical Division at the Affair Management Department of the President of Russian Federation in 2010.

В своем выступлении на встрече с руководителями международных инновационных корпораций 18 июня 2010 г. в Санкт-Петербурге Президент России назвал приоритетными следующие сферы: энергоэффективность, ядерная энергетика, **медицинские технологии**, информационные и телекоммуникационные технологии.

Суть парадигмы современной Кремлевской медицины состоит во всестороннем медицинском обеспечении здоровья, работоспособности и долголетия федеральных государственных служащих и членов их семей.

Данное всестороннее медицинское обеспечение включает широкий комплекс профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, основанных на разработке, адаптации и внедрении новых эффективных медицинских технологий, способствующих повышению качества и ценности медицинской помощи для пациентов.

Концептуальной основой решения проблем модернизации медицинского обеспечения прикрепленного контингента является современная организационно-медицинская доктрина, предусматривающая реализацию важнейших научно-технологических принципов — совершенствование лечебно-диагностического процесса за счет разработки и внедрения эффективных медицинских технологий, переоснащения лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений перспективной медицинской техникой и оборудованием, развития послевузовского и дополнительного образования медицинских кадров.

В связи с этим высокозначимой проблемой является интенсификация проведения научно-исследовательских и научно-практических исследований, направленных на разработку основных приоритетных направлений оптимизации современной системы Кремлевской медицины:

- Создание и внедрение стандартов и программ управления лечебно-диагностическим процессом, призванных улучшить его результативность и снизить затраты.
- Проведение долговременных сравнительных работ, основанных на принципах доказательной медицины, для обоснования эффективности новых видов медицинской помощи по сравнению с существующими

и/или альтернативными видами диагностики и лечения.

- Участие в развитии автоматизированных систем управления медицинскими учреждениями и ведомственной защищенной базы электронных медицинских данных.
- Создание и внедрение образовательных программ, основанных на новых симуляционных и телемедицинских технологиях и предназначенных для подготовки и аттестации всех категорий медицинских работников.
- Создание и внедрение программ и практических курсов для обучения пациентов управлять своим здоровьем, придерживаясь здорового образа жизни, проходя диспансеризацию, плановое медицинское обследование, лечение и реабилитацию, соблюдая назначения врачей и активно участвуя в профилактических мероприятиях.

Усилиями сотрудников медицинских учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации, в 2010 г. выполнялись 44 научно-исследовательские темы, включенные в «План научно-исследовательской работы лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации», утвержденный Начальником Главного медицинского управления. По внутреннему плану медицинские учреждения выполняли 195 научно-исследовательских работ.

По результатам выполненной научно-исследовательской работы опубликованы 992 печатные работы, из них 113 в международных изданиях.

Опубликованы 13 монографий, 2 сборника научных статей, 7 руководств для врачей, 2 практических руководства, 2 учебных пособия, 13 учебно-методических пособий, 2 методических пособия для врачей, 2 пособия для врачей, 1 клинические рекомендации, 14 методических рекомендаций, 2 справочника и 2 атласа.

Проведены 74 научно-практические конференции, в том числе: 1) межведомственная научно-практическая конференция «Актуальные инновационные медицинские технологии

в области неврологии и мануальной терапии» - ГМУ, ФГУ «УНМЦ», 17.11.2010 г.; 2) научно-практическая конференция «Высокие технологии на службе здоровья пожилого человека» — ФГУ «ОБП», 23.04.2010 г.; 3) научно-практическая конференция «Особенности лечения сердечной недостаточности при различных типах кардиальной патологии» — ГМУ, ФГУ «УНМЦ», 26.05.2010 г. и др.

Сотрудниками медицинских учреждений в течение года сделано 530 научных докладов, из них 78 на международных конференциях и съездах.

Было принято участие в разработке и внедрении 71 нового лечебно-диагностического метода и инновационных технологий.

Защищены 3 докторские и 43 кандидатские диссертации.

Получены 3 патента на изобретения, 5 патентов на полезные модели, 1 положительное решение на выдачу патента на изобретение, поданы 6 заявок на предполагаемые изобретения.

К основным наиболее значимым научно-практическим фактам и разработкам, полученным в 2010 г. в области травматологии и ортопедии, скорой медицинской помощи, оториноларингологии, гастроэнтерологии, хирургии, анестезиологии и реаниматологии, неврологии, терапии, кардиологии, нефрологии, семейной медицины, восстановительной медицины и других медицинских специальностей, следует отнести следующие.

При обосновании методов эндопротезирования крупных суставов научным коллективом под руководством академика РАН и РАМН Миронова С.П. и профессора Гордниченко А.И. были созданы методики частичного эндопротезирования коленного сустава у пациентов с гонартрозом и последствиями переломов мыщелков большеберцовой кости.

В результате изучения применения различных клинических алгоритмов оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе научным коллективом под руководством профессора Стажадзе Л.Л. и академика РАМН Голикова А.П. оказалось, что чувствительность шкалы Revised Geneva Score на догоспитальном этапе была самой высокой и составила 91% (высокая вероятность в 17% случаев и средняя вероятность в 74% случаев) относительно чувствительности шкалы Wells — 81% (высокая вероятность у 12% больных и средняя вероятность у 69% больных).

При совершенствовании методов диагностики и лечения ЛОР-заболеваний научным коллективом под руководством члена-корр. РАМН Пискунова Г.З. и проф. Косякова С.Я. были разработаны метод плазмафереза в комплексном лечении сенсоневральной тугоухости и метод лечения острого риносинусита стимуляцией секреции желез слизистой оболочки носа. Также было изучено влияние местных сосудосуживающих препаратов на мукоцилиарный транспорт полости носа.

В результате изучения трехмерных и четырехмерных компьютерных технологий лучевой диагностики в клинической практике научным коллективом под руководством проф. Зубарева А.В. были исследованы возможности новых компьютерных методов лучевой диагностики при патологии поверхностно расположенных органов.

При исследовании путей совершенствования методов диагностики и лечения острых желудочно-кишечных кровотечений научным коллективом под руководством профессоров Брехова Е.И., Минушкина О.Н., Башилова В.П. и Никифорова П.А. было определено, что парентеральное использование блокаторов протонной помпы для консервативной остановки кровотечения при язвенной болезни очень эффективно.

В результате изучения влияния нарушения микробиоценоза разных биотопов на содержание короткоцепочечных жирных кислот в различных биосубстратах научным коллективом под руководством проф. Минушкина О.Н. было исследовано содержание короткоцепочечных жирных кислот в тонкокишечном содержимом у больных, получавших блокаторы протонной помпы (омепразол, пантопрозол); отмечены изменения количества и качества короткоцепочечных жирных кислот. Осуществлен сравнительный анализ результатов определения содержания короткоцепочечных жирных кислот в тонкокишечном содержимом и исследований кала на дисбактериоз у больных, получавших блокаторы протонной помпы.

При изучении особенностей диагностики, патогенеза, лечения и прогноза язвенной болезни, позитивной и негативной по *Helicobacter pylori*, научным коллективом под руководством профессоров Минушкина О.Н., Никифорова П.А. и д.м.н. Зверкова И.В. были разработаны диагностические и лечебные подходы у больных хроническим аутоиммунным гастритом в сочетании с язвенной болезнью, позитивной и негативной по НР-инфекции. Проведен сравнительный анализ действия разных представителей класса НПВС и выявлены предикторы высокого риска в различных возрастных группах у мужчин и женщин.

В результате изучения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки на амбулаторном этапе наблюдения осуществлялся сбор материалов по определению возможности диагностики рака желудка в условиях активного диспансерного наблюдения на основе эндоскопических исследований, а также определялась возможность превентивного лечения в амбулаторных условиях. Был выполнен анализ частоты и характера осложнений при данной патологии в разных возрастных группах.

При изучении путей оптимизации лечения печеночной недостаточности на основе экстракорпоральных методов детоксикации научным коллективом под руководством д.м.н. Пасечника И.Н. и к.м.н. Черенкова С.А. у больных с хронической печеночной недостаточностью было проведено сравнение эффективности консервативной терапии и лечения с использованием экстракорпоральных методов детоксикации. Были разработаны показания и противопоказания для включения методов экстракорпоральной детоксикации в комплексную терапию печеночной недостаточности. Также установлено, что при применении методов плазмасорбции и плазмафереза эффект от лечения кратковременен и не происходит восстановления синтетической функции печени.

В результате исследования мониторинга состояния сознания как метода оптимизации анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств научным коллективом под руководством д.м.н. Пасечника И.Н. и д.м.н. Губайдулина Р.Р. у больных с различной хирургической патологией была изучена частота развития постоперационной когнитивной дисфункции. Установлено, что степень выраженности и частота возникновения когнитивных нарушений зависят от исходного состояния больного, вида анестезии, возраста пациента, уровня седации и случаев интранаркозного пробуждения. Разработаны режимы седации офтальмологических больных на основе использования инструментальных методов контроля глубины наркоза.

При рассмотрении современных технологий оптимизации диагностики и лечения в клинической неврологии научным коллективом под руководством проф. Шмырева В.И. и к.м.н. Рудас М.С. был выполнен анализ диагностических воз-

возможностей сочетанного применения современных методов нейровизуализации (МРТ, МСКТ-ангио, ПЭТ, нейроэтергокартирования и т.д.) в диагностике и мониторинге эффективности лечения у больных с цереброваскулярной и нейроонкологической патологией. Разрабатывались алгоритмы комплексной диагностики и лечения указанной патологии.

В результате исследования особенностей постторакастического синдрома: диагностики, патогенеза, лечения, прогноза научным коллективом под руководством проф. Шмырева В.И. был проведен анализ характера биомеханических изменений и вторичных клинических проявлений, возникающих на разных сроках у пациентов, перенесших оперативные вмешательства с применением различных видов трансторакального доступа. Были подготовлены методические рекомендации.

При исследовании проблем реабилитации больных с цереброваскулярными и вертеброгенными болевыми синдромами научным коллективом под руководством проф. Шмырева В.И. был разработан алгоритм комплексной диагностики и терапии хронических болевых синдромов различного генеза.

В результате изучения возможностей применения немедикаментозной терапии в комплексном лечении периферической диабетической нейропатии научным коллективом под руководством проф. Шмырева В.И. был выполнен анализ особенностей влияния периферических биомеханических изменений, развивающихся на фоне сахарного диабета 1-го и 2-го типа, на клиническое течение и прогноз периферической диабетической нейропатии, а также осуществлена оценка клинической эффективности мануальной коррекции этих изменений. На основе полученных данных были разработаны диагностические алгоритмы и показания к применению мануальной терапии в лечении больных с периферической диабетической нейропатией.

При изучении неврологических аспектов невертеброгенных торакалгий научным коллективом под руководством проф. Шмырева В.И., исходя из результатов проведенного анализа характера биомеханических изменений и вторичных клинических проявлений, возникающих у пациентов с различной неврологической, терапевтической и хирургической патологией, были разработаны диагностические и лечебные алгоритмы.

В результате изучения особенностей восстановительного лечения и профилактики развития осложнений у пациентов с повреждениями спинного мозга научным коллективом под руководством проф. Шмырева В.И. был проведен анализ характера, клинического значения и патогенеза осложнений, развивающихся после повреждения спинного мозга, а также оценка возможностей повышения эффективности восстановительного лечения. Разработан аппарат с электронным управлением для профилактики и лечения синдрома нейрогенного мочевого пузыря и ряда других урологических заболеваний.

При изучении клинического значения биохимических маркеров для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений и объективизации контроля эффективности превентивной терапии при диастолической хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинических условиях научным коллективом под руководством проф. Ивлевой А.Я. была проведена стратификация по степени риска кардиотромбоэмболий пациентов с диастолической дисфункцией и сопутствующей фибрилляцией предсердий с уче-

том уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Установлена высокая прогностическая значимость МНУП.

В результате изучения гипертонической болезни и ассоциированных заболеваний, оптимизации диагностики и активного наблюдения пациентов в амбулаторных условиях научным коллективом под руководством профессоров Алексеевой Л.А., Сидоренко Б.А., Шмырева В.И. определена распространенность микроальбуминурии (МАУ) и нарушений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных гипертонической болезнью с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и нормальным уровнем креатинина сыворотки крови. Частота МАУ колебалась от 6–10 % при удовлетворительном контроле артериального давления и гликемии до 14–25 % у больных, не достигавших целевых уровней артериального давления. В то же время снижение СКФ диагностировано у 90 % всех обследованных пациентов.

При изучении клинических, генетических и инструментальных особенностей вторичной легочной гипертонии научным коллективом под руководством профессоров Сидоренко Б.А., Сеницына В.Ю., Носикова В.В. и д.м.н. Затейщикова Д.А. были сопоставлены доплерографические методы с инвазивной оценкой среднего давления в легочной артерии, а также определены оптимальные доплерографические параметры для оценки среднего давления в легочной артерии у больных с ХОБЛ. Кроме того, проводилось определение уровней биомаркеров и была выявлена ассоциация уровня эритропоэтина с величиной систолического давления в легочной артерии.

При изучении генетических факторов в оценке риска у больных, перенесших острый коронарный синдром, научным коллективом под руководством профессоров Сидоренко Б.А., Носикова В.В. и д.м.н. Затейщикова Д.А. были определены новые генетические полиморфизмы гена тромбомодулина, протеина С, С-реактивного белка, KIF6, а также проведен анализ уровня цистатина и натрийуретического пептида у этих больных. Наряду с этим было проведено изучение вклада эхокардиографических параметров у больных на 10-е сутки от обострения ИБС в оценку риска у данной категории больных.

При разработке подходов к фармакогенетическим исследованиям сердечно-сосудистых препаратов научным коллективом под руководством профессоров Сидоренко Б.А. и Носикова В.В., д.м.н. Затейщикова Д.А. было проведено типирование генов CYP2D6, CYP1A2, ADRB1, ADRB2, ADRB3. Показано, что наиболее значимым предиктором эффективности бета-адреноблокатора бетаксолола у больных с артериальной гипертонией и мерцательной аритмией является ген CYP1A2, влияющий на скорость метаболизма и уровень препарата в крови. Данные фармакогенетических исследований включены в методические рекомендации по обследованию больных с артериальной гипертонией.

В результате изучения variability сердечного ритма у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с анамнезом интенсивных физических нагрузок научным коллективом под руководством д.м.н. Затейщикова Д.А. было выявлено, что у лиц, ранее профессионально занимавшихся спортом, имеются достоверные различия в индексах SDRR и SDNN, SDANN, характеризующих адаптивные особенности сердечно-сосудистой системы, которые сохраняются и после окончания спортивной карьеры, по сравнению с людьми, не занимающимися профессиональным спортом.

При изучении клинико-диагностического и прогностического значения определения современных биомаркеров у больных с нарушенной систолической функцией левого

желудочка и их взаимосвязи с генетическими факторами научным коллективом под руководством д.м.н. Затеишикова Д.А. и проф. Носикова В.В. было обследовано 102 больных с декомпенсацией хронической систолической сердечной недостаточности и определены уровни цистатина С, эритропоэтина и натрийуретического пептида. Выявлена ассоциация уровня цистатина С с тяжестью хронической систолической сердечной недостаточности.

В результате поиска патогенетических подходов к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью научным коллективом под руководством проф. Сидоренко Б.А., д.м.н. Преображенского Д.В. и д.м.н. Алехина М.Н. у 670 больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких была определена частота развития и установлены факторы риска развития правожелудочковой недостаточности в зависимости от пола и возраста. По данным 4-летнего наблюдения у 203 больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости выявлены факторы неблагоприятного прогноза. Изучены изменения характера течения хронической сердечной недостаточности и медикаментозной терапии за 16-летний период на основании сравнительного анализа 2 групп — 426 (1988 г.) и 416 больных (2004 г.).

При изучении особенностей течения и лечения больных со стрессиндуцированной артериальной гипертонией и артериальной гипертонией в постменопаузальном периоде научным коллективом под руководством профессоров Шевченко О.П. и Бритова А.Н. было обследовано 70 больных артериальной гипертонией с признаками симпатoadренальной активации по программе, включающей СМАД, велоэргометрию, холодовую и психоэмоциональную пробы. Разработана программа оптимального обследования данной группы пациентов.

В результате изучения ишемической болезни сердца — активности воспаления и прогноза при различных формах заболевания — научным коллективом под руководством проф. Шевченко О.П. были исследованы маркеры воспаления — фибриноген, СРБ, антитела к кардиолипину, неоптерин, интерлейкин-6 у 30 больных с различными формами ишемической болезни сердца.

При исследовании факторов, определяющих прогноз при остром коронарном синдроме, научным коллективом под руководством проф. Шевченко О.П. была изучена клиническая и прогностическая значимость сигнальной системы CD-CD 40L и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР) при остром коронарном синдроме.

В результате изучения эффективности новых препаратов — ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (подтип AT1), антагонистов кальция, статинов — научным коллективом под руководством проф. Шевченко О.П. был изучен гипополипидемический эффект ряда препаратов. Определена сравнительная эффективность «амлодипина — метопролола».

При исследовании особенностей диагностики и профилактики осложнений метаболического синдрома и пораженных органов-мишеней научным коллективом под руководством профессоров Чорбинской С.А. и Алексеевой Л.А. было изучено влияние различных гипополипидемических и гипотензивных препаратов на жесткость сосудистой стенки и разработан алгоритм раннего выявления пациентов с высоким риском поражения печени.

В результате исследования научным коллективом под

руководством проф. Борисова И.А. особенностей патологии почек у лиц пожилого и старческого возраста был рассмотрен питательный статус пожилых больных, получающих программный гемодиализ. На основе архивных разработок была изучена клиническая картина «старческих нефритов», как изолированных, так и протекающих в рамках системных васкулитов, прослежены их течение и исходы.

При изучении эффективности комплексного санаторно-курортного лечения больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным ангиопатиями нижних конечностей, на курорте Эссентуки научным коллективом под руководством д.м.н. Серякова В.В. и проф. Ефименко Н.В. была изучена эффективность комплексной санаторно-курортной терапии у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа с применением низкотемпературных пелоидов (37–38°C), питьевых минеральных вод эссентукского типа и углекислых минеральных ванн. Выявлено увеличение показателей микроциркуляции, улучшение эндотелиальной активности и неврогенных влияний, более выраженные у пациентов группы, в которой применяли низкотемпературные пелоиды и т.д.

При изучении результатов санаторно-курортного лечения больных с метаболическим синдромом в условиях Кисловодского курорта научным коллективом под руководством д.м.н. Серякова В.В. и проф. Амианц В.Ю. была разработана и внедрена «Индивидуальная карта пациента» (алгоритм исследования).

Результаты многих научно-практических исследований были опубликованы в 2010 г. в виде монографий, научных статей, руководств, учебных пособий, методических рекомендаций и других публикаций. Издано 4 номера ежеквартального научно-практического журнала «Кремлевская медицина. Клинический вестник» по следующим специальностям и темам: «Стоматология», «Кардиология», «Поликлиническая помощь. К 85-летию ФГУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, «Неврология».

К основным публикациям следует отнести:

1. Арутюнов А.Т., Аветисов С.Э., Адамян Л.В., Алферов С.М., Бабенков Н.В., Брехов Е.И. и др. Стандарты оказания медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами скорой медицинской помощи. — М.: Изд-во «ПРИНТ-АТЕЛЬЕ», 2010. — 204 с.
2. Арутюнов А.Т., Денисенко В.И., Турзин П.С., Ходжаев С.С. Профилактическая медицина и эпидемиология / Под ред. Г.Г. Онищенко и В.И. Покровского (Энциклопедический словарь-справочник). — С.: «МАДЖЕНТА», 2010. — 756 с.
3. Арутюнов А.Т., Мкртумян А.М., Турзин П.С. Новые медицинские технологии Кремлевской медицины / Под ред. академика РАН и РАМН С.П. Миронова. — М.: «Шварц Медиа XXI век», 2010. — 256 с.
4. Большая энциклопедия фельдшера и медсестры / Под ред. И.Н. Макаровой. — М.: Эксмо, 2010. — 720 с. (переиздано) (Национальный сертификат в номинации «Лучший информационный проект» №00158).
5. Вялов С.С. Противомикробная терапия: Практическое руководство. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 207 с.
6. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. Методические рекомендации по использованию инновационного метода соноэластографии для поиска рака различных локализаций. — М.: Университи, 2010. — 30 с.
7. Минушкин О.Н. Клиническое применение Метеоспазмилла: Методическое пособие. — М.: ООО «Издательство товарищество Адаманте». — 2010. — 24 с.

8. Мишушкин О.Н. Клиническое применение препарата Олестон (Нутесгомоне): Методическое пособие. — М.: ООО «Издательство товарищество Адаманте». — 2010. — 79 с.
9. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Коровкин В.П., Мкртумян А.М., Турзин П.С., Евтухов А.Н. Новые медицинские технологии Кремлевской медицины, имеющие монопольное изобретательское право / Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2010. — № 2. — С. 105–108.
10. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Коровкин В.П., Мкртумян А.М., Турзин П.С. Современный подход к определению уровня эффективности инновационной деятельности медицинских учреждений / Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2010. — № 4. — С. 94–99.
11. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Коровкин В.П., Мкртумян А.М., Турзин П.С., Евтухов А.Н. Инновационные запатентованные технологии Кремлевской медицины / «Здравоохранение России». Сборник «Социальная сфера России». Специализированный выпуск 11. — М.: «Родина — Про», 2010. — С. 41–46.
12. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Мкртумян А.М., Турзин П.С. Применение технологий виртуального образования в системе послевузовского и дополнительного обучения врачей / Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2010. — № 1. — С. 83–86.
13. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований: Учебное пособие / Под ред. С.С. Вялова, С.А. Чорбинской. 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 176 с.
14. Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца «По ведению пациентов с нестабильной стенокардией / инфарктом миокарда без подъема сегмента ST» / Пер. под ред. Ю.Н. Беленкова, Б.А. Сидоренко. — Воронеж: Кварта, 2010. — 320 с.
15. Рожкова Н.И., Хохлова Е.А. Атлас медицинских изображений молочной железы. — М.: ЗАО «ЭКСПЕРТБУК», 2010. — 345 с.
16. Стажадзе Л.Л., Максимов В.Р., Буланова Н.А., Базарова М.Б., Беркович Н.М. Неотложные состояния при сахарном диабете в практике врача скорой медицинской помощи: Учебно-методическое пособие. — М.: ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ, 2010. — 22 с.
17. Стажадзе Л.Л., Максимов В.Р., Буланова Н.А., Базарова М.Б., Беркович Н.М. Синкопальные состояния: диагностика и лечение на догоспитальном этапе: Учебно-методическое пособие. — М.: ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ, 2010. — 19 с. и другие.

Многие новые научно-практические медицинские разработки, созданные специалистами Кремлевской медицины, были защищены в качестве интеллектуальной собственности.

Получен патент на изобретение

Телемедицинский способ дистанционного управления формированием профессиональных навыков у врачей в области клинической и реабилитационно-восстановительной медицины. Патент на изобретение № 2395123. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.07.2010 г. Авторы: Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Решетняк В.К., Турзин П.С., Покутний Н.Ф., Мишушкин О.Н., Евтухов А.Н., Якушенкова А.П., Грибунов Ю.П.

Получены патенты на полезные модели

1. Портативная телемедицинская установка для машин скорой помощи. Патент на полезную модель № 91521 от 20.02.10 г. Авторы: Миронов С.П., Турзин П.С., Покутний Н.Ф., Смитюхова Л.В., Ровнов В.М., Евтухов А.Н., Кириллов В.В., Белкин В.А.
2. Узел крепления средств сигнализации для машин скорой помощи. Патент на полезную модель № 91522 от 20.02.10 г. Авторы: Миронов С.П., Турзин П.С., Покутний Н.Ф., Смитюхова Л.В., Ровнов В.М., Евтухов А.Н., Кириллов В.В., Белкин В.А.
3. Противоударный кронштейн для машин скорой помощи. Патент на полезную модель № 91523 от 20.02.10 г. Авторы: Миронов С.П., Турзин П.С., Покутний Н.Ф., Смитюхова Л.В., Ровнов В.М., Евтухов А.Н., Кириллов В.В., Белкин В.А.
4. Распатор-отсос. Патент на полезную модель № 93663 от 10.05.10 г. Авторы: Козлов В.С., Морозов А.И.

Получены положительные решения на изобретения

1. Устройство для подъема мягкого нёба. Заявка № 2010102083 от 25.01.10 г. Авторы: Якушенкова А.П., Евтухов А.Н.
2. Устройство для определения температурной чувствительности у больных с нейропатией. Заявка № 2010103120 от 01.02.10 г. Авторы: Шмырёв В.И., Хохлова Т.Ю.

Поданы заявки на изобретения

1. Способ диагностики слёзоотводящих путей. Заявка № 2010115990 от 22.04.10 г. Авторы: Пискунов Г.З., Лазаревич И.Л.
2. Универсальная автоматизированная поэтапная система формирования и оценки профессиональных медицинских умений и навыков с использованием передовых симуляционных технологий. Заявка № 2010141592 от 11.10.10 г. Авторы: Миронов С.П., Ковалёв С.П., Арутюнов А.Т., Мкртумян А.М., Турзин П.С., Евтухов А.Н.
3. Виртуальный симулятор состояния организма человека в норме и при патологии, предназначенный для совершенствования профессиональных навыков медицинских работников и их аттестации. Заявка № 2010154529 от 30.12.10 г. Авторы: Миронов С.П., Ковалёв С.П., Арутюнов А.Т., Мкртумян А.М., Турзин П.С., Евтухов А.Н.

Наряду с этим результаты целого ряда выполненных научно-практических исследований были использованы сотрудниками лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений при подготовке диссертационных работ на соискание ученых степеней как кандидата, так и доктора медицинских наук.

Таким образом, исходя из современной концепции модернизации системы здравоохранения, предусматривающей наряду с другими мероприятиями развитие медицинской науки, а также приоритетных направлений развития науки, технологий и техники Российской Федерации, основной упор в научно-практических исследованиях, выполненных сотрудниками медицинских учреждений Управления делами Президента Российской Федерации в 2010 году, как и в предшествующие годы, был сделан на приоритетных направлениях совершенствования методологии Кремлевской медицинской науки, а также на разработке и внедрении новых профилактических, лечебно-диагностических и восстановительно-реабилитационных технологий. Все направления проведенных исследований были актуальны, важны и высокозначимы, основная часть из них носила комплексный характер, как прикладной, так и фундаментально-поисковый.

Работа диссертационного совета при ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ в 2010 году

О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье освещена работа диссертационного совета при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ с января 2010 по май 2011 г.

The article present activity of the Dissertation Council at the Educational and Scientific Center at the Affair Management Department of the President of Russian Federation from January 2010 till May 2011.

С января 2010 по май 2011 г. в Диссертационном совете Д 121.001.01, созданном при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ (председатель совета – Минушкин О.Н., ученый секретарь совета – Ардатская М.Д.), защищены 1 докторская и 9 кандидатских диссертаций по специальностям 14.01.05 – «кардиология», 14.01.04 – «внутренние болезни», выполненных на кафедрах кардиологии и общей терапии, семейной медицины и гастроэнтерологии.

Соискатели:

1. Талызина Ирина Викторовна, тема диссертации: «Правожелудочковая сердечная недостаточность у больных с левожелудочковой сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Преображенский Д.В.).

2. Ломакин Никита Валерьевич, тема диссертации: «Влияние лорноксикама на течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н. Груздев А.К.).

3. Ваниева Ольга Сергеевна, тема диссертации: «Предикторы рецидива мерцательной аритмии после электроимпульсной терапии у больных с длительностью приступа более 48 часов», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Сидоренко Б.А.).

4. Евдокимова Марина Андреевна, тема диссертации: «Вклад генетических факторов и уровня мозгового натрийуретического пептида в оценку риска у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Затеищikov Д.А.).

5. Носенко Наталья Сергеевна, тема диссертации: «Клинические и ультразвуковые маркеры прогрессирования хронической ишемии нижних конечностей», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Сидоренко Б.А.).

6. Шульженко Лариса Владимировна, тема диссертации (докторская) «Ближайшие и отдаленные результаты катетерной реваскуляризации миокарда у больных коронарным атеросклерозом и хронической болезнью почек», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии

ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Сидоренко Б.А.).

7. Новицкая Элеонора Евгеньевна, тема диссертации: «Повышение эффективности амбулаторного лечения больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, на фоне сахарного диабета 2-го типа», 14.01.05 (кафедра семейной медицины ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н. Барышникова Г.А.).

8. Александрова Алла Юрьевна, тема диссертации: «Динамика медикаментозной терапии и клинических проявлений у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью за 16-летний период (1988–2004 гг.)», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Сидоренко Б.А.).

9. Королева Ольга Сергеевна, тема диссертации: «Клинические и генетические аспекты индивидуальной чувствительности к действию статинов у больных ишемической болезнью сердца с высоким риском развития неблагоприятных исходов», 14.01.05 (кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Затеищikov Д.А.).

10. Балыкина Вера Владимировна, тема диссертации «Варианты профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения», 14.01.04 (кафедра гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, научный руководитель – д.м.н., проф. Минушкин О.Н.).

Все работы выполнены на высоком научно-методическом и исследовательском уровне.

В защищенных работах содержались следующие предложения по совершенствованию диагностики и лечения.

Предложения по диагностике:

1. Доказана необходимость определения функционального состояния почек для оценки прогноза исходов эндоваскулярного лечения коронарного атеросклероза (Шульженко Л.В.).

2. Разработаны диагностические критерии, позволяющие оценить степень риска развития правожелудочковой сердечной недостаточности как у больных с левожелудочковой сердечной недостаточностью, так и у больных ХОБЛ. Обоснована необходимость использования доплер-эхокардиографического исследования у

больных с факторами риска развития правожелудочковой сердечной недостаточности (Талызина И.В.).

3. Разработаны диагностические критерии (инструментальные и лабораторные) высокого риска рецидива мерцательной аритмии, которые позволяют формировать группы лиц, нуждающихся в активном мониторинге. Доказана необходимость проведения ранней оценки уровня терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида с целью выявления риска рецидива мерцательной аритмии в первый месяц после электроимпульсной терапии (Ваниева О.С.).

4. Разработаны лабораторные и инструментальные критерии, позволяющие оценивать прогноз у больных, перенесших ИБС, включающие, кроме традиционных факторов, генетические предикторы (полиморфизм гена PROC, ответственного за снижение антикоагулянтной активности системы гемостаза) неблагоприятного исхода. Показана важность исследования мозгового натрийуретического пептида для оценки риска повторного сердечно-сосудистого события и смерти у данной категории больных (Евдокимова М.А.).

5. Разработана тактика комплексного клинико-инструментального обследования пациентов среднего и пожилого возраста с атеросклерозом артерий нижних конечностей, в том числе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Обоснована необходимость использования цветового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима–медиа общих сонных артерий и артерий нижних конечностей с определением параметров ремоделирования общих бедренных артерий для оценки темпов прогрессирования ишемии (Носенко Н.С.).

6. Обоснована необходимость проведения генетического скрининга у больных, перенесших обострение ИБС, для оценки риска развития неблагоприятных исходов ИБС. Показано, что типирование генотипов полиморфных маркеров генов KIF6, CYP3A4, CYP3A5, FDFT1 и HMGCR может быть использовано и для индивидуализации подбора аторвастатина и симвастатина и их доз с целью повышения терапевтического эффекта (Королева О.С.).

Предложения по совершенствованию методов лечения:

1. Разработаны подходы к эндоваскулярному лечению коронарного атеросклероза у больных ИБС с сопутствующей ХБП с выявлением наиболее критичных аспектов (соблюдение лимита на объем вводимого контрастного вещества) при выполнении вмешательств. Обоснована методика профилактики контраст-индуцированной нефропатии с гидратацией больного, введением N-ацетилцистеина и строгим ограничением на объем вводимого контрастного вещества, позволяющая минимизировать госпитальную летальность среди больных с исходно сниженной функцией почек (Шульженко Л.В.).

2. Показана безопасность и целесообразность восстановления синусового ритма методом электроимпульсной терапии у больных с персистирующей формой мерцательной аритмии с длительностью приступа более 48 ч (Ваниева О.С.).

3. Показана возможность использования лорноксикама у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях стационара и сформулированы показания для его назначения пациентам, с повышенным сердечно-сосудистым риском (Ломакин Н.В.).

4. Доказано, что для достижения положительной динамики тяжести клинических проявлений хронической сердечной недостаточности целесообразно применение комбинированной медикаментозной терапии с обязательным назначением нейрогуморальных модуляторов. Для улучшения прогноза больных с тяжелой ХСН необходима обязательная адекватная диуретическая терапия, поскольку отечный синдром является прогностически неблагоприятным у данной категории больных. Обоснована целесообразность использования сердечных гликозидов у больных с мерцанием предсердий (Александрова А.Ю.).

5. Обоснованы целесообразность и безопасность применения триметазидина МВ у больных, перенесших инфаркт миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа, с целью улучшения клинического течения ИБС. Расширен диапазон применения комбинации триметазидина МВ и базисной терапии в условиях поликлинического этапа и разработаны рекомендации и алгоритм по применению триметазидина МВ у данной категории больных (Новицкая Э.Е.).

6. Показана целесообразность и возможность использования длительной терапии антацидами с целью профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в случаях, когда провести эрадикационное лечение не представляется возможным. Предложена минимальная доза антацида, достаточная для поддержания ремиссии язвенной болезни (Балькина В.В.).

Все вышеперечисленные методики диагностики и терапии внедрены в работу медицинских учреждений Управления делами Президента РФ и ряда других организаций: городских клинических больниц № 51, 17, 7 (Москва), в медицинском центре им. Сани Конукоглы (г. Газиантеп, Турция).

Результаты диссертаций используются в процессе преподавания на кафедрах ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ.

Материалы диссертационных работ были опубликованы в 47 центральных и других медицинских (5 российских и 14 зарубежных) журналах и 68 сборниках, из них 62 – в материалах республиканских и международных конференций и 6 – местных конференций.

ИНФОРМАЦИЯ о съездах и гастроэнтерологических конференциях – 2011 год

И.В. Зверков

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

1. XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии и XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения».

С 01.03. по 02.03. 2011 г. в Москве под председательством директора ЦНИИ гастроэнтерологии профессора Лазебника Л.Б. прошли XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии и XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России на тему «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения». Гостями съезда были профессоры из США (Эллен Шкрл, Генри Биндер, Борут Стабук), Словении (Боян Тепеш, Стефан Трбович), Германии (Юрген Пол) и Нидерландов (Фритс Конинг), ведущие гастроэнтерологи России.

В ходе работы съезда в обсуждении ряда тем, приняли участие сотрудники ФГУ УНМЦ УД Президента РФ:

– профессор Минушкин О.Н. выступил с докладами на темы: 1) «Билиарная недостаточность как фактор риска формирования синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных после холецистэктомии», 2) «Терапевтические и диагностические аспекты ГЭРБ» (конференция «ГЭРБ: эпидемиология, проблемы диагностики и лечения»);

– профессор Никифоров П.А. на конференциях «На пути к скринингу колоректального рака в России» и «Заболевания органов пищеварения у беременных» выступил с докладами на следующие темы: 1) «Эндоскопический скрининг в своевременной диагностике колоректального рака» и 2) «Острые желудочно-кишечные кровотечения у беременных»;

– профессор Бурков С.Г. (ФГУ Поликлиника №3) представил доклады на темы: 1) «НПВП – избавиться от боли, а что взамен?» (конференция «На пике искусства гастроэнтеролога») и 2) «Новый подход к применению ингибиторов протонной помпы у беременных» (конференция «Заболевания органов пищеварения у беременных»).

2. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».

С 11.04. по 15.04.2011 г. в Москве прошел XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» под председательством академика РАН и РАМН Чучалина А.Г.

В работе конгресса приняли участие сотрудники ФГУ УНМЦ УД Президента РФ:

– профессор Минушкин О.Н. выступил со следующими докладами на темы: 1) «Лекарственные поражения печени» (симпозиум «Невирусные поражения печени»), 2) «Билиарная дисфункция: современные представления и лечебные подходы» (симпозиум «Гастроэнтерология и

гепатология – 2011»), 3) «Трудный диагноз в клинике внутренних болезней. Разбор клинических случаев» (симпозиум «Тактика терапевта: как объять необъятное?»), председатель), 4) «Билиарная дисфункция. Некоторые лечебные подходы» (симпозиум «Новое в лечении болезней печени», председатель), 5) «Лечение ГЭРБ. Какой ингибитор протонной помпы выбрать?» (симпозиум «Современные взгляды на ГЭРБ», председатель), 6) «Пензитал – оценка эффективности лечения» (симпозиум «Новые подходы в терапии заболеваний желудочно-кишечной системы», председатель) и 7) «Осмотические слабительные» (симпозиум «Фитофармакология и фитотерапия заболеваний органов пищеварения»);

– с докладом на тему: 8) «ГЭРБ: эпидемиология, клиника, диагностика и принципы лечения» выступил доцент Масловский Л.В. на симпозиуме «Современные взгляды на ГЭРБ»;

– с докладом на тему 8) «Сравнительная оценка эффективности стимбифида, линекса и лактусана по результатам изучения метаболитов индигенной микрофлоры кишечника» выступила профессор Ардатская М.Д. на симпозиуме «Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы».

3. Десятая конференция гастроэнтерологов Юга России «Профилактика и реабилитация заболеваний органов пищеварения».

С 28.04.2011 г. в Кисловодске прошла Десятая конференция гастроэнтерологов Юга России под председательством профессора Пасечника В.Д. – заведующего кафедрой терапии Ставропольской государственной медицинской академии при участии Министерства Здравоохранения Ставропольского края. Гостями этого форума были доценты и профессора – гастроэнтерологи из Казахстана, Москвы и Санкт-Петербурга (главный гастроэнтеролог, профессор Бектаева Р.Р., профессора Лазебник Л.Б., Белоусова Е.А., Исаков В.А., Калинин А.В., Голофеевский В.Ю., Ильченко А.А., Шатихин А.И., Масловский Л.В.).

В рамках работы этой конференции в обсуждении ряда тем, приняли участие сотрудники ФГУ УНМЦ УД Президента РФ:

– доклады представил доцент кафедры гастроэнтерологии Масловский Л.В. на темы: 1) «Клинические возможности урсодезоксихолевой кислоты» и 2) «Опыт применения полипrenoлов: ропрен у больных алкогольным циррозом печени».

Съезд, конгресс и 10-я конференция прошли успешно и являются важными для практического здравоохранения России.



Европейское общество симуляционных технологий в медицине (SESAM)

настоящим подтверждает, что:

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр»

Управления делами Президента РФ,

Москва,

является членом общества SESAM

со специальным статусом на 2011 и 2012 годы.

Октябрь, 2011

От лица SESAM

Кристин Словейг Кристиансдоттир

Администратор SESAM