

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»
E-mail: gm-vesti@mtu-net.ru

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале

находится в Интернете
на сайте www.m-vesti.ru

Адрес:

119992, Москва,
ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Кафедра пропедевтики
внутренних болезней
Московской медицинской
академии, «Российский
журнал гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии»

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

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов и
изданий ВАК Минобразования
России, в которых должны
быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за
достоверность рекламных
публикаций несут
рекламодатели

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

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

Editorial board:

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

Editorial council:

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

Содержание

Редакционная

Ген болезни Крона: имеет ли он значение для современной клинической практики? 4

Лекции и обзоры

Гарбузенко Д.В.

Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени 8

Абдурахманов Д.Т.

Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы 14

Оригинальные исследования

Рубцов А.М., Лопина О.Д., Ивашкин В.Т.

Влияние эрадикационной терапии на активность ион-транспортирующих АТФаз в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки 18

Ливзан М.А., Предвечная И.К., Мозговой С.И., Кононов А.В.

Эффективность и безопасность тройной терапии больных *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки 25

Самсонов А.А., Маев И.В., Овчинникова Н.И., Шах Ю.С., Подгорбунских Е.И.

Эффективность использования коллоидного субцитрата висмута в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки 30

Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Шипова Е.А., Хайдурова Т.К., Кокарева А.В.

Лечебная тактика при острых гастродуоденальных кровотечениях у больных, перенесших оперативные вмешательства на сердце и магистральных сосудах 36

Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В.

Структурные и функциональные характеристики биомембран у больных острым гепатитом В 49

Бондаренко А.Л., Барамзина С.В.

Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С 54

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Буклис Э.Р.

Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка 60

Обмен опытом

Миropyчев Г.Н., Резник А.М., Дзюба К.В., Арбузов А.Л.

Клиника и лечение депрессивных расстройств у больных с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта 65

Страница главного гастроэнтеролога региона

Ткачев А.В.

Применение клинико-экономического анализа в гастроэнтерологии 71

Белюсова Е.А., Черногорова М.В., Гуров А.Н.

Гастроэнтеролог поликлинического звена: эффективность работы врача и качество жизни больных 79

Информация

Лемешко З.А.

Современные ультразвуковые исследования в гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (По материалам 4-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине) 87

Contents

Editorial

- Gene of the Crohn's disease: whether it has significance for modern clinical practice? 4

The lectures and reviews

- Garbuzenko D.V.*
Prophylaxis of bleedings from varicose esophageal
and stomach veins in liver cirrhosis patients 8
- Abdurakhmanov D.T.*
Chronic hepatitis delta: the clinical and morphological characteristic,
course and outcomes 14

Original investigations

- Rubtsov A.M., Lopina O.D., Ivashkin V.T.*
Effect of eradication therapy on the ion-transporting ATPases activity
in stomach mucosa in patients with peptic ulcer of duodenum 18
- Livzan M.A., Predvechnaya I.K., Mozgovoy S.I., Kononov A.V.*
Efficacy and safety of triple therapy of patients with
Helicobacter pylori-associated peptic ulcer of duodenum 25
- Samsonov A.A., Mayev I.V., Ovchinnikova N.I., Shakh Yu.S., Podgorbunskikh Ye.I.*
Efficacy of colloidal bismuth subcitrate at *Helicobacter pylori*
eradication therapy modes in peptic ulcer of duodenum 30
- Bokeriya L.A., Yarustovsky M.B., Shipova Ye.A., Khaydurova T.K., Kokareva A.V.*
Medical tactics at acute gastroduodenal bleedings
in after cardiovascular surgery 36
- Kuznetsov V.I., Yuschuk N.D., Morrison V.V.*
The structural and functional characteristics of biomembranes
in patients with acute hepatitis B 49
- Bondarenko A.L., Baramzina S.V.*
Unfavorable prognostic immunologic and immunogenetic factors
of liver cirrhosis development in chronic hepatitis C patients 54

National college of gastroenterologists, hepatologists

- Buklis E.R.*
Pathological bases of pancreatic diseases and stomach secretion 60

Exchange of experience

- Mironychev G.N., Reznik A.M., Dzjuba K.V., Arbuzov A.L.*
Clinical manifestations and treatment of depressive
distresses at patients with gastro-intestinal neoplasms 65

Page of the main gastroenterologist of region

- Tkachev A.V.*
Application of clinical and economical analysis in gastroenterology 71
- Byelousova Ye.A., Chernogorova M.V., Gurov A.N.*
Gastroenterologist at the outpatient stage: overall performance
of the doctor and quality of life of patients 79

Information

- Lemeshko Z.A.*
Modern methods of ultrasound diagnostics in gastroenterology
and abdominal surgery (Proceedings of The 4th Congress
of the Russian association of experts of ultrasonic diagnostics in medicine) 87

УДК 616.344-002-031.84-056.7

Ген болезни Крона: имеет ли он значение для современной клинической практики?

Больная Крона (БК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) в западных странах встречается с частотой 1 больной на 1000 населения. Этиология ее остается неизвестной. В соответствии с «рабочей моделью» болезнь Крона рассматривается как следствие нарушенного иммунного ответа на воздействие микрофлоры или антигенов у генетически предрасположенных лиц. Активный «генетический вклад» в патогенез БК был доказан в исследованиях, свидетельствовавших о существенно большей конкордантности заболевания у монозиготных, чем у дизиготных близнецов и других родственников. Риск развития БК у сиблингов выше в сравнении с общим населением в 15–35 раз и сопоставим с риском (также у сиблингов) по сахарному диабету 1-го типа. С помощью изучения широких взаимосвязей генома в нескольких хромосомах были идентифицированы гены, определяющие восприимчивость к развитию ВЗК. Полагают, что определяющее значение в формировании высокой чувствительности к развитию ВЗК имеют семь локусов в хромосомах 1, 5, 6, 12, 14, 16 и 19. Из них только локус IBD1 (IBD – inflammatory bowel disease) в хромосоме 16q12 реплицировался у всех больных. В 2001 г. в трех независимых друг от друга исследованиях ген IBD1 был идентифицирован как NOD2, который затем Международной комиссией по номенклатуре был переименован в CARD15.

CARD15 представляет собой внутриклеточный протеин, экспрессируемый в моноцитах и макрофагах; он характеризуется выраженной способностью к связыванию бактериальных липополисахаридов (LPS) своим богатым лейцином (leucine rich repeat – LRR) доменом. Связывание LPS с CARD15 в обычных условиях сопровождается активацией ядерного фактора κB (NF-κB) – рис. 1. В CARD15 обнаружены три независимые мутации, ассоциированные с БК: одна мутация со сдвигом рамки генетического кода (3020insC) и две – так называемые «бессмысленные мутации» (Arg702Trp и Gly908Arg) – рис. 2. Мутации, как

правило, происходят на отдельных хромосомах. Идентифицированные мутации могут модифицировать структуру LRR белка домена или смежной области и вызывать измененный ответ на LPS. Идентификация гена IBD1 явилась большим достижением генетики и может оказаться ключевым положением в понимании этиологии БК. В ближайшей перспективе клиницисты, основываясь на результатах этого открытия, в своей ежедневной практике смогут задавать следующие вопросы: каков риск БК в случаях наследования мутации CARD, влияют ли мутации CARD15 на клинические проявления и естественное течение БК, оказывают ли влияние мутации CARD15 на результаты лечения, следует ли обследовать больных БК и их родственников на наличие мутаций CARD15.

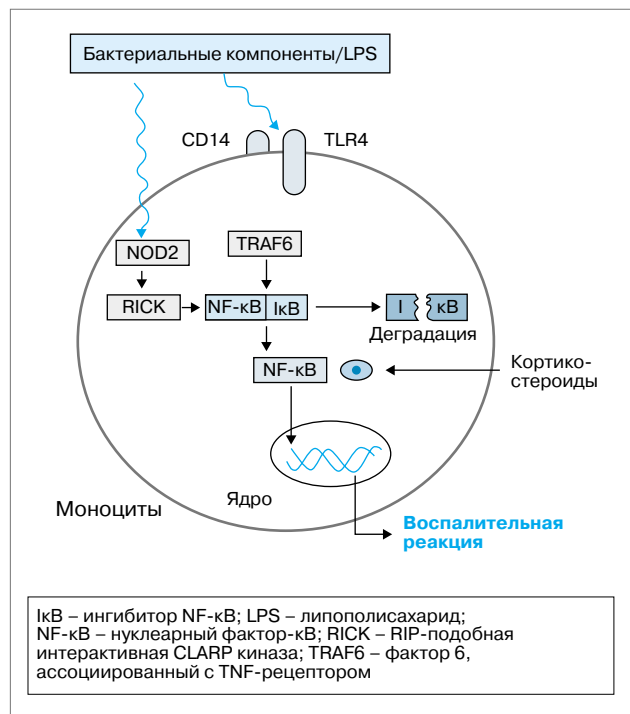


Рис. 1. Схема врожденной иммунной реакции на бактериальные компоненты [20]

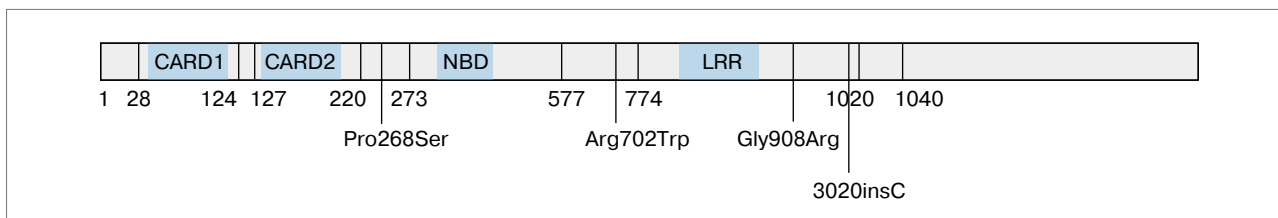


Рис. 2. Структура домена NOD2/CARD15 и полиморфизм позиции, ассоциированной с болезнью Крона. Цифры отражают позиции аминокислот. Включение С в нуклеотид 3020 вызывает в Leo 1007 изменения проаминокислот, сопровождаемые блокированием кодона. CARD – caspase recruitment domain (домен, вызывающий каспазы); NBD – nucleotide binding domain (домен связывания нуклеотидов); LRR – leucine rich repeat (домен, кодирующий богатые лейцином повторы) по J.-F. Colombel

Риск развития болезни Крона, связанный с наследованием мутаций CARD15

От 10 до 30% больных БК гетерозиготны по одной из трех CARD15 мутаций; в то же время от 3 до 15% пациентов относятся либо к гомозиготам (та же самая мутация на обеих хромосомах 16), либо к комбинированным гетерозиготам (две разные мутации на обеих хромосомах 16). Для сравнения 8–15% и 0–1% здоровых лиц контрольной группы или больных язвенным колитом относятся соответственно к гетерозиготам или гомозиготам. У гетерозиготов относительный риск развития БК сравнительно невысокий (выше в 1,5–3 раза), между тем как у гомозиготов и комбинированных гетерозиготов он увеличивается в 10–40 раз (табл. 1). Принимая во внимание, что распространенность БК составляет около 1:1000, абсолютный риск развития БК не превышает 0,03 для гомозиготов и 0,002 для гетерозиготов. В целом чувствительность к БК связана с CARD эффектом менее чем в 30% случаев. Этот «вклад» в формирование предрасположенности (чувствительности) к развитию БК в отдельных подгруппах населения в зависимости от специфических межгенных взаимоотношений или взаимоотношений «ген – окружающая среда» может быть весьма переменным. Частота мутаций CARD15 ниже у лиц негроидной расы, чем среди белых. Примечатель-

но, что мутации CARD15 не ассоциируются с БК в японской популяции. Эти данные свидетельствуют о том, что мутации CARD15 не могут считаться ни достаточными, ни неизбежными для развития болезни и подтверждают точку зрения о том, что БК представляет собой сложный генетический процесс.

Могут ли мутации CARD15 оказать влияние на клинические проявления и естественное течение болезни Крона?

БК клинически представляет собой гетерогенное заболевание. После идентификации мутаций CARD15 исследователи обратили внимание на генотипические взаимоотношения. Оценка взаимоотношений между вариантами CARD15 и фенотипическими вариантами может помочь в определении рациональной терапевтической стратегии. Например, ассоциация мутаций с осложненным вариантом течения болезни может явиться основанием к применению более агрессивной терапевтической стратегии. Но еще до оценки связи с генотипом важно иметь в виду, что универсально принятой классификации фенотипов БК пока не существует. Например, часто применяемая Венская классификация БК основана на учете таких параметров, как возраст, локализация поражения и особенности течения заболевания, что упрощает представление обо всех на-

Таблица 1

Относительный риск развития болезни Крона в зависимости от наследования мутаций CARD15 (по J.-F. Colombel, 2003)

Ссылка на источник	Простая гетерозигота	Гомозигота ^a	Комбинированная гетерозигота ^b
6 ^c	3,0	38,0	44,0
7 ^d	1,5	17,6	–
8 ^d	2,6	42,1	–
13 ^c	3,0	22,2	24,8
14 ^c	2,4	9,8	29,3

^a Та же самая мутация на обеих хромосомах 16; ^b Две разные мутации на обеих хромосомах 16;

^c Скринированы три основные мутации; ^d Скринирована одна мутация (3020insC)

Таблица 2

Сравнительные материалы по описаниям генотипа/фенотипа
при наличии NOD2/CARD15 мутаций

Литературный источник	Средний возраст в начале заболевания или при установлении диагноза	Локализация поражения	Течение заболевания
McGovern D.P. и соавт., 2001	Более молодой возраст у гомозиготов и комбинированных гетерозиготов (16,9 года), чем у гетерозиготов (20 лет) или у больных с отсутствием мутаций (19,8 года)	В дебюте болезни реже поражаются поперечный и левый отделы поперечной ободочной кишки, а также прямая кишка	Характерно развитие стенозов (53% при двойных мутациях в сравнении с 28% при отсутствии мутаций)
Hugot J.P. и соавт., 2001	Молодой возраст при установлении диагноза у гомозиготов и комбинированных гетерозиготов (23,5 года) в сравнении с больными без мутаций (29 лет)	Поражение подвздошной кишки ассоциируется с одним или несколькими вариантами CARD15	Все стенозы, включая стенозы, при которых требуются хирургические вмешательства, ассоциируются с мутациями. Отсутствие одной или нескольких мутаций защищает от образования фистул
Hugot J.P. и соавт., 1996	Нет специфики	Двукратное учащение поражения подвздошной кишки у носителей мутаций CARD15	Нет специфики
Murillo L. и соавт., 2002	Не связано с возрастом в начале заболевания	Ассоциация между мутантными гаплотипами и поражением подвздошной кишки и правого отдела поперечной ободочной кишки	Нет специфики
Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N. и соавт., 2001	Нет специфики	Нет специфики	Положительная ассоциация между 1007fs мутацией и формированием фистул и фибростенозов. Отрицательная ассоциация с воспалительным типом
Ogura Y., Inohara N., Benito A. и соавт., 2001	Не связано с возрастом в начале заболевания	Больные с поражением подвздошной кишки в 2,3–2,9 раз чаще являются носителями CARD15 в сравнении с изолированным поражением ободочной кишки	Нет ассоциаций

блюдаемых вариантах фенотипов болезни.

Поскольку все клинически известные формы БК встречаются как у больных с мутациями, так и без них, никакого убедительного заключения, касающегося ассоциации генотип/фенотип сделано быть не может. Вместе с тем имеются стойкие варианты CARD15, ассоциируемые с молодым возрастом больных в начале заболевания, поражением подвздошной кишки (в отличие от локализации вне подвздошной кишки) и тенденцией к развитию стриктур кишки (табл. 2). Полагают, что ассоциация мутаций CARD15 с поражением подвздошной кишки отражает существенные различия в механизмах иммунной толерантности подвздошной и ободочной кишки.

В соответствии с этой гипотезой поперечная ободочная кишка, подвергаясь бактериальному воздействию в значительно больших концентрациях, чем подвздошная кишка, может реализовать иммунные механизмы, которые не зависят от интактной функции CARD15, а

CARD15 проявляет свои функции в подвздошной кишке. Отмечается отсутствие ассоциаций между активностью разных вариантов CARD15 и перианальной патологией или внекишечными проявлениями, такими, как поражения глаз, кожи, суставов или печени.

Наблюдаемая ассоциация мутаций CARD15 с фенотипом, отличающимся формированием стриктур или фистул, к настоящему времени относится к числу наименее воспроизводимых фенотипических изменений. Известна ассоциация между развитием стеноза и мутацией CARD15 на обеих хромосомах (встречается в 2,92 раза чаще, чем при отсутствии мутаций), однако не ясно, не является ли этот признак у больных БК следствием более выраженных стриктур подвздошной кишки. По данным логистического регрессионного анализа не обнаружено независимой ассоциации между любым вариантом CARD15 и фенотипом с образованием стриктур в подвздошной кишке. Различия между результатами разных исследований не

могут быть сопоставимыми, поскольку они не стандартизированы по продолжительности БК — важному признаку, увеличивающему вероятность образования стриктур или фистул.

Таким образом, необходимо доказать, что мутации CARD15 представляют существенный независимый фактор, имеющий большее значение, чем варианты болезни, связанные с ее продолжительностью. Материалы некоторых исследований свидетельствуют о том, что семейный и спорадический варианты БК представляют собой два самостоятельных процесса. Это подтверждается разной локализацией поражения и разным естественным течением болезни. Однако различий в частоте вариантов CARD15-мутаций у больных с семейным и спорадическим вариантами БК не обнаружено. В заключение следует отметить, что привычка к курению встречается с одинаковой частотой у пациентов с наличием мутаций и без мутаций. Следовательно, дополнительные, независимые факторы могут взаимодействовать с этим хорошо известным фактором риска окружающей среды.

Влияние мутаций CARD15 на результаты лечения

До настоящего времени отсутствуют данные о влиянии мутаций CARD15 на результаты применения кортикостероидов или иммунодепрессантов. При БК мутации CARD15 могут оказать существенное влияние на терапевтический ответ при лечении инфликсимабом за счет изменения активации NF-κB и последующей продукции иммунными факторами некроза опухоли-α. S.Vermeire и соавт. [2002] на большой группе больных БК, леченных инфликсимабом, анализировали, могут ли идентичные мутации CARD15 определять результаты лечения. Авторы не получили определенного ответа.

Следует ли больных болезнью Крона и их родственников обследовать на наличие CARD15-мутаций

Более частое развитие стриктур у носителей мутаций CARD15 делает такое генотипирование оправданным. Полученная информация может быть полезной в клинической практике, например, для того чтобы избежать применения терапевтических агентов, способных провоцировать формирование стриктур кишечника. Однако пока результаты исследований носят противоречивый характер и необходимы дополнительные исследования. В настоящее время отсутствуют новые данные о том, что генотипирование помогает предвидеть реакцию на имеющийся в распоряжении лекарственный препарат.

Следует ли исследовать CARD15 у пациентов с симптоматикой, предполагающей наличие БК? Частота положительных результатов при БК свидетельствует о том, что чувствительность генотипирования слишком низкая для этих целей.

Поскольку CARD15 не предрасполагает к развитию язвенного колита, возможно, было бы целесообразным применять этот тест у больных с недетерминированным колитом, но эта стратегия, вероятно, будет иметь ограниченное значение в клинической практике, поскольку полиморфизм CARD15 редко наблюдается при колите без поражения подвздошной кишки.

Учитывая, что у родственников больных ВЗК наблюдается более высокий риск развития болезни, члены семьи часто обращаются с просьбой об их обследовании и установлении у них диагноза в доклиническом периоде. Однако в связи с тем, что вероятность развития БК при наличии генотипа с наивысшим риском составляет приблизительно 3%, положительные и отрицательные прогностические значения генотипов CARD15 не установлены. Доклинические исследования обычно предлагаются, когда доклинические превентивные мероприятия реально осуществимы. В этой стадии значение положительного результата на наличие мутаций CARD15 сводилось бы к рекомендации прекратить курение сигарет, и можно утверждать, что для общего состояния здоровья рекомендация по прекращению курения имела бы ведущее значение, а результаты генетического обследования добавили бы мало информации к этой рекомендации.

В заключение следует отметить, что идентификация первого гена предрасположенности к БК представляет собой большое научное открытие. Первые исследования по связи фенотипа и генотипа внушали большой оптимизм в отношении возможности использования полученных данных в клинической практике. Кроме того, наши представления о клиническом значении других генов предрасположенности и взаимосвязи между генетическими факторами риска и окружающей средой развивались параллельно. Для достижения достоверности результатов требуется участие в обследовании более широкого контингента населения. Следует также подчеркнуть, что специфический генетический фактор не является ни необходимым, ни достаточным для развития БК и не существует корректной или четкой модели воздействия этих мутаций на развитие или естественное течение БК. Клиницист должен также понимать, что вопросы, касающиеся установления риска развития данной болезни, определения ее тяжести и участия семейного фактора, до настоящего времени остаются без ответа.

УДК 616.34-004-06:616.14-007-005-084

Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени

Д.В. Гарбузенко

(Челябинская государственная медицинская академия)

В обзоре литературы представлен сравнительный анализ известных способов первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени, включая фармакотерапию, эндоскопические методы, хирургическое лечение и эндоваскулярные вмешательства.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, варикозно расширенные вены пищевода и желудка, кровотечение, профилактика.

Портальная гипертензия обычно является следствием цирроза печени и непосредственно связана с развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка, которые могут быть причиной тяжелых кровотечений. Определяя меры первичной и вторичной профилактики этого осложнения, необходимо знать основные механизмы его возникновения и известные методы лечения.

Данные о выраженности варикозов, наличии воспалительных изменений слизистых оболочек пищевода и желудка, а также признаков, соответствующих понятиям «вишнево-красные пятна» или «варикоз на варикозе» (англ. — *cherry red spots, varices on top of the varices*), полученные при эндоскопическом исследовании, имеют существенное значение для оценки опасности геморрагических осложнений. Другим не менее важным прогностическим фактором является повышение портопеченочного градиента давления более 12 мм рт. ст. [16].

Исходя из современных представлений о патогенезе портальной гипертензии, профилактические мероприятия должны быть направлены либо непосредственно на устранение варикозно расширенных вен пищевода и желудка, либо на снижение портопеченочного градиента давления. Достичь последнего можно за счет как уменьшения спланхни-

ческого полнокровия, так и редукции печеночного сосудистого сопротивления. Выбор метода зависит также от этиологии цирроза, характера портальной гемодинамики, особенностей коллатерального кровотока, функционального состояния печени и морфологических изменений в органе.

Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

С тех пор как D. Lebrec сообщил о положительном влиянии пропранолола на портальную гипертензию, было проведено более 10 клинических испытаний с плацебоконтролем, во время которых обследовано около 1000 больных. Полученные результаты показали, что неселективные β -адреноблокаторы примерно на 45% уменьшают риск варикозного кровотечения и на 20% величину смертности за 2 года. Они хорошо переносятся и были отменены менее чем у 5% пациентов [22]. Однако их клинический эффект на портальную гипертензию варьирующ. В ряде исследований портопеченочный градиент давления не снижался больше чем на 20% от исходных значений, а в отдаленный период уменьшение лечебного действия отмечено у 50–70% больных [24]. Недостаточная чувствительность к неселективным β -адреноблокаторам

может наблюдаться у лиц пожилого возраста, при нарушении функции печени. Назначение их в сочетании с изосорбида-5-мононитратом повышает эффективность терапии [26].

Роль эндоскопических методов в первичной профилактике варикозных кровотечений оценивается неоднозначно. Количество сеансов склеротерапии, необходимых для полной эрадикации пищеводных варикозов, варьирует в широких пределах и их рецидив наблюдается не менее чем в 60% случаев. Не было отмечено различий и в показателях выживаемости пациентов при сравнении с контрольной группой [29]. Комбинация склеротерапии с неселективными β -адреноблокаторами показала худшие результаты по сравнению с консервативным лечением [3]. Применение эндоскопического лигирования способствовало достижению более низкого процента спонтанных кровотечений у больных с варикозом высокой степени риска, с меньшим количеством осложнений по сравнению со склеротерапией [31]. Вместе с тем при сопоставлении эффективности лигирования и неселективных β -адреноблокаторов были получены противоречивые результаты [12, 32].

В ряде публикаций затрагивался вопрос о применении шунтирующих операций у пациентов, не имевших варикозных кровотечений. Отмечено, что высокая частота развития печеночной энцефалопатии нивелировала положительные результаты таких вмешательств и приводила к выводу о нецелесообразности их применения [11].

Профилактика рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Лечение, направленное на профилактику вторичных варикозных кровотечений, должно быть своевременным и быстро давать желаемый эффект, так как наибольшая угроза их рецидива сохраняется в течение первого месяца.

Фармакотерапия

Хотя и доказана эффективность неселективных β -адреноблокаторов в ближайший постгеморрагический период [13], стойкого отдаленного положительного результата при их применении (снижение портопеченочного градиента давления ниже 12 мм рт. ст. или, по крайней мере, до 20% от исходного) удается достичь только у $1/3-1/2$ пациентов [9], а случаи рецидивов кровотечения достигают почти 70% [28]. Потенцировать действие неселективных β -адреноблокаторов может сочетание с изосорбида-5-мононитратом [17], празозином [2], карведилолом [6].

Эндоскопические методы

При применении эндоскопической склеротерапии варикозно расширенных вен пищевода уста-

новлено снижение риска повторных кровотечений (40–50% против 70%) и смертельных исходов (30–60% против 50–75%) по сравнению с плацебо [24]. Выполнять ее целесообразно уже через 12 ч после достижения гемостаза консервативными мерами, а при выборе интервала между сеансами (от нескольких дней до 6 нед) необходимо учитывать как скорость облитерации варикозов, так и опасность тяжелых повреждений слизистой оболочки, связанных с инъекциями в короткие промежутки времени. Введение склерозанта ограничивается преимущественно 2–3 см области гастроэзофагельного соединения, при этом как непосредственно в расширенные вены – 5% раствор этаноламина олеата, 5% раствор морруата натрия, 1,5–3% раствор тетрадецила сульфата натрия, так и паравазально – 1% раствор полидоканола (этоксисклерола).

Различают ранние (в течение первых 24 ч после инъекции) и поздние (через несколько дней или недель) осложнения эндоскопической склеротерапии. Умеренное преходящее нарушение моторики пищевода при наличии варикоза наблюдается часто, однако стойкая дисфагия, как правило, связана с формированием рубцовых стриктур, риск развития которых зависит от числа инъекций и количества введенного склерозанта [27]. Язвы слизистой оболочки пищевода – серьезное позднее осложнение эндоскопической склеротерапии. Если изъязвление обширное, то оно может быть причиной кровотечения, привести к некрозу стенки, ее перфорации и медиастиниту [5]. Хотя бактеремия наблюдается у каждого второго больного, перенесшего склеротерапию, протекает она обычно латентно, а большинство инфекционных осложнений, таких как менингит, паранефрит, абсцесс мозга, эндокардит, бактериальный перитонит, встречаются редко [4].

Кровотечения из варикозно расширенных вен дна желудка, развившиеся после склеротерапии пищеводных флэбэктазий или спонтанно, представляют значительную трудность для эндоскопического лечения. Гистоакрил (N-бутил-2-цианоакрилат) является веществом, которое трансформируется из своего естественного жидкого состояния в твердое при добавлении к нему физиологической среды, например крови. Цианоакрилат, введенный малыми дозами посредством интраварикозных инъекций, дает мгновенную реакцию полимеризации и становится твердым, перекрывая просвет вены. Это позволяет быстро останавливать активные кровотечения и препятствовать их возобновлению [1, 33].

Сопоставление эндоскопической склеротерапии и лечения неселективными β -адреноблокаторами не выявило преимуществ одного из методов ни в показателях повторных кровотечений, ни в выживаемости [38].

Эндоскопическое лигирование варикозно рас-

ширенных вен пищевода, предложенное в 1986 г. G.V. Stiegmann, оказалось более эффективным в отношении рецидивов кровотечений нежели склеротерапия: оно способствовало более ранней облитерации варикозов с меньшим количеством осложнений [31]. В отличие от индукции химического воспаления и тромбоза при введении склерозирующих агентов эластично-кольцевая лигатура, захватывая участки слизистого и подслизистого слоев пищевода в области варикозного узла, вызывает странгуляцию и последующий фиброз. Из-за того, что вовлеченный объем ткани мал, возникшие изъязвления всегда поверхностные и патологические изменения незначительные.

При небольших пищеводных варикозах, когда лигирование технически трудно выполнимо, предлагается методика эндоскопического склеролигирования (интравазальная склеротерапия, следующая за лигированием, в сочетании с экстравазальным введением склерозанта) [36]. Получены хорошие результаты при применении эндоскопических методов лечения в комбинации с неселективными β -адреноблокаторами [14, 23].

Хирургическое лечение

Хирургические методы профилактики рецидивов варикозных кровотечений условно можно разделить на шунтирующие (различные варианты портокавальных анастомозов) и нешунтирующие (деваскуляризирующие пищевод и желудок операции, а также другие вмешательства, не связанные с отведением портальной крови в систему нижней полой вены). Последние не нарушают функцию печени, однако в большинстве своем сопровождаются высокой частотой рецидивов кровотечений. Наиболее эффективной является операция, разработанная M. Sugiura. Она требует одновременно трансторакального и трансабдоминального доступа и включает в себя пересечение и сшивание пищевода в нижней трети, обширную деваскуляризацию пищевода и желудка от левой нижней легочной вены до верхней половины желудка, спленэктомию, селективную ваготомию и пилоропластику. Послеоперационная летальность, по сведениям автора, составила 4,9%, десятилетняя выживаемость у пациентов с циррозом печени — 72%, повторные варикозные кровотечения наблюдались только у 1,5% больных, лишь 5,2% имели рецидив варикоза [35]. Вместе с тем следует отметить, что подобных уникальных результатов другими клиниками не получено.

Операции, связанные с декомпрессией портальной системы, способствуют надежной профилактике рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и заключаются в тотальном, селективном или парциальном шунтировании крови из воротной в систему нижней полой вены.

За более полвека, прошедших с тех пор как A.O. Whipple и соавт. выполнили прямое портокавальное шунтирование для лечения варикозных кровотечений, вопрос о его целесообразности в настоящее время решен. Существенным недостатком вмешательства является тотальная диверсия портального кровотока. Между тем сохранение постоянства последнего, так же как и венозной гипертензии в кишечном русле, необходимо для поддержания нормальных метаболических процессов в печени. Согласно полученным данным, прогрессирующая печеночная недостаточность сопровождалась высокой послеоперационной летальностью, а возникшая энцефалопатия имела более тяжелое течение, чем исходная. Несмотря на то, что были предложены разнообразные оригинальные модификации операции, результаты их клинического применения в большинстве случаев оказались неудовлетворительными [20].

W.D. Warren в 1967 г. описал метод, который мог бы свести к минимуму свойственные тотальным шунтам осложнения. Он заключается в селективной чрезселезеночной декомпрессии пищеводно-желудочных варикозов путем создания дистального спленоренального анастомоза. Уменьшая давление в шунтированном участке селезеночной вены, операция эффективно разгружает гастроспленальную сосудистую территорию. Однако в гепатопортальной зоне гемодинамические изменения представляются более сложными. Так как портальное давление остается повышенным, даже если его начальные значения уменьшаются при снижении селезеночного кровотока, достичь длительного разделения двух венозных систем высокого и низкого давления посредством селективного шунтирования практически невозможно. Гипертензия в портomesентериальной зоне спустя некоторое время способствует формированию выраженной коллатеральной циркуляции через поджелудочную железу по направлению к области низкого давления — гастроспленальной сосудистой территории. Это приводит к уменьшению портального кровотока с высокой вероятностью тромбоза воротной вены [34]. Развитие так называемого «панкреатического сифона» между воротной и селезеночной венами ухудшает результаты операции, прежде всего за счет прогрессирования печеночной энцефалопатии, уровень которой в ряде случаев был аналогичным тотальному шунтированию. Скрупулезное разъединение коллатералей дает возможность избежать этих нежелательных последствий [18].

Парциальное (частичное) шунтирование подразумевает анастомоз «бок в бок» через H-образный политетрафлюороэтиленовый протез диаметром 8 мм между воротной или верхней брыжечной и нижней полой венами. Это позволяет

достичь эффективной декомпрессии портальной системы при сохранении адекватного проградентного кровотока. В результате значительно снижается риск развития энцефалопатии, а количество рецидивов кровотечения сопоставимо с данным показателем при тотальном или селективном шунтировании [19].

Многочисленные исследования, сравнивающие селективное шунтирование с эндоскопической склеротерапией, показали преимущество операции в предотвращении повторных кровотечений при отсутствии различий в уровне выживаемости [30].

Эндоваскулярные вмешательства

Идея создания фистулы между ветвями печеночной и воротной вен в паренхиме печени, выдвигавшаяся более 30 лет назад J. Rosch, после проведенных экспериментальных исследований получила широкое клиническое применение в последнее десятилетие. Главное достоинство трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) — меньшая инвазивность, чем при хирургических методах декомпрессии. Первоначальный успех TIPS превышал 95% при снижении портосистемного градиента давления более чем на 35%, операционная летальность составила 13%, общая — 26% [10]. Однако анализ отдаленных результатов показал, что развитие серьезных осложнений сводило к нулю преимущество этого способа лечения. Энцефалопатия встречалась в 20–30% случаев при отсутствии корреляции между выраженностью ее клинических проявлений и степенью дисфункции печени [8]. Частота стеноза или окклюзии шунта по разным данным колебалась от 16 до 50%. Их причинами были гиперплазия интимы участка печеночной вены или тромбоз эндопротеза вследствие низкого кровотока по нему [7]. Другие возможные осложнения TIPS могут быть связаны как непосредственно с техникой выполнения самой процедуры (перфорация капсулы печени, внутрибрюшные кровотечения, гемобилия), так и индуцированы шунтированием крови (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз воротной вены). Вместе с тем TIPS превосходит эндоскопические методы и медикаментозную терапию (пропранолол + изосорбида-5-мононитрат) в предотвращении рецидивов кровотечения с одинаковым уровнем выживаемости [15].

Облитерации желудочного варикоза эндоваскулярными методами можно достичь двояко. В одном случае посредством транспортального введения в левую желудочную вену металлической спирали или эмбола из тefлонового фетра. При этом пищеводно-кардиальная сосудистая зона отключается от воротно-селезеночной. Другой спо-

соб предусматривает инъекцию склерозирующего компонента (5% раствора этаноламина олеата с йопамиолом) через катетер с раздуваемым баллончиком, проведенный в правую бедренную или правую внутреннюю яремную вену и далее в левую надпочечниковую вену. Таким путем раствор через гастроренальный шунт поступает к венам фундального отдела желудка [21]. Существенным недостатком обоих методов является достаточно быстрый рецидив желудочного и ухудшение пищевого варикоза, что объясняется формированием новых путей коллатерального кровотока. Чтобы повысить эффективность процедур, требуются либо повторные эндоваскулярные вмешательства, либо дополнение их эндоскопической склеротерапией.

Заключение

Последняя четверть века отмечена значительным прогрессом в понимании патогенеза портальной гипертензии при циррозе печени. Это способствовало разработке принципиально новых подходов к медикаментозной профилактике кровотечений из пищевода-желудочных варикозов, усовершенствованию эндоскопических и хирургических методов, внедрению эндоваскулярных вмешательств. Вместе с тем не вызывает сомнения, что при назначении лечения необходимо учитывать особенности течения болезни у конкретного больного, разумно сочетая как эффективность, так и безопасность предлагаемого метода.

В настоящее время определено, что консервативная терапия лежит в основе первичной профилактики варикозных кровотечений, при этом препаратами выбора являются неселективные β -адреноблокаторы [37]. Толерантность к их действию или наличие противопоказаний, угрожаемых по кровотечению, не исключает эндоскопическое лигирование пищеводных варикозов.

Применение блокаторов β -адренорецепторов в комбинации с лигированием целесообразно как первый этап профилактики *повторных* варикозных кровотечений (при наличии желудочного варикоза — инъекции гистоакрила). Многие авторы считают, что их рецидив, несмотря на не менее чем два сеанса эндоскопического лечения в течение 2 нед, у больных с хорошей функцией печени является показанием к хирургическому вмешательству [25]. При этом предпочтение отдается парциальному или селективному шунтированию. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и большим операционным риском для адекватной портальной декомпрессии выполняется TIPS, а в дальнейшем решается вопрос о трансплантации печени.

Список литературы

- Akahoshi T., Hashizume M., Shimabukuro R. et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: 10-year experience // *Surgery*. – 2002. – Vol. 131, N 1 (suppl.). – P. 176–181.
- Albillos A., Garcia-Pagan J.C., Iborra J. et al. Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115, N 1. – P. 116–123.
- Avgerinos A., Armonis A., Manolakopoulos S. et al. Endoscopic sclerotherapy plus propranolol alone in the primary prevention of bleeding in high risk cirrhotic patients with esophageal varices: a prospective multicenter randomized trial // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 51, N 6. – P. 652–658.
- Bac D.J., de Marie S., Siersema P.D. et al. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis: a complication of sclerotherapy or of variceal bleeding? // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89, N 6. – P. 859–862.
- Bacon B.R., Camara D.S., Duffy M.C. Severe ulceration and delayed perforation of the esophagus after endoscopic variceal sclerotherapy // *Gastrointest. Endosc.* – 1987. – Vol. 33, N 4. – P. 311–315.
- Banares R., Moitinho E., Garcia-Pagan J.C. et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36, N 6. – P. 1367–1373.
- Binmoeller K.F., Soehendra N. Nonsurgical treatment of variceal bleeding: New modalities // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90, N 11. – P. 1923–1931.
- Blei A.T. Hepatic encephalopathy in the age of TIPS // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20, N 1 (Pt. 1). – P. 250–252.
- Bosch J. The sixth Carolos E. Rubio memorial lecture. Prevention and treatment of variceal hemorrhage // *P.R. Health Sci. J.* – 2000. – Vol. 19, N 1. – P. 57–67.
- Conn H.O. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts: the state of the art // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17, N 1. – P. 148–158.
- D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22, N 1. – P. 332–354.
- De B.K., Ghoshal U.C., Das T. et al. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14, N 5. – P. 220–224.
- De B.K., Das D., Sen S. et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17, N 2. – P. 183–189.
- Elsayed S.S., Shiha G., Hamid M. et al. Sclerotherapy versus sclerotherapy and propranolol in the prevention of rebleeding from oesophageal varices: a randomised study // *Gut*. – 1996. – Vol. 38, N 5. – P. 770–774.
- Escorsell A., Banares R., Garcia-Pagan J.C. et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, N 2. – P. 385–392.
- Feverly J., Nevens F. Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15, N 8. – P. 842–848.
- Gournay J., Masliah C., Martin T. et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, N 6. – P. 1239–1245.
- Henderson J.M., Warren W.D., Millikan W.J. et al. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 210, N 3. – P. 332–340.
- Hillebrand D.J., Kojouri K., Cao S. et al. Small-diameter portacaval H-graft shunt: a paradigm shift back to surgical shunting in the management of variceal bleeding in patients with preserved liver function // *Liver Transplant*. – 2000. – Vol. 6, N 4. – P. 459–465.
- Jacobs D.L., Rikker L.F. Indications and results of shunt operations in the treatment of patients with recurrent variceal hemorrhage // *Hepato-gastroenterol.* – 1990. – Vol. 37, N 6. – P. 571–574.
- Kitamoto M., Imamura M., Kamada K. et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric fundal varices with hemorrhage // *Amer. J. Roentgenol.* – 2002. – Vol. 178, N 5. – P. 1167–1174.
- Lebrec D. Primary prevention of variceal bleeding. What's new? // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, N 4. – P. 1003–1004.
- Lo G.H., Lai K.H., Cheng J.S. et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 461–465.
- Luketic V.A., Sanyal A.J. Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy // *Gastroenterol. Clin. North Amer.* – 2000. – Vol. 29, N 2. – P. 337–385.
- Luketic V.A., Sanyal A.J. Esophageal varices. II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy // *Gastroenterol. Clin. North Amer.* – 2000. – Vol. 29, N 2. – P. 387–421.
- Merkel C., Marin R., Sacerdoti D. et al. Long-term results of clinical trial of nadolol with or without of isosorbide-mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, N 2. – P. 324–329.
- Nozoe T., Matsumata T., Sugimachi K. Dysphagia after prophylactic endoscopic injection sclerotherapy for oesophageal varices: not fatal but a distressing complication // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15, N 3. – P. 320–323.
- Orozco H., Mercado M.A., Chan C. et al. A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with beta-blockers, transendoscopic sclerotherapy and surgery: a prospective, controlled, and randomized trial during 10 years // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232, N 2. – P. 216–219.
- Potzi R., Bauer P., Schofl R. et al. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of esophageal varices in liver cirrhosis – long-term follow up and final results of a multicenter prospective controlled randomized trial in Vienna // *Endoscopy*. – 1993. – Vol. 25. – P. 287–289.
- Rikkers L.F., Jin G., Burnett D.A. et al. Shunt surgery versus endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: late results of a randomized trial // *Amer. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165. – P. 27–33.
- Sarin S.K., Govil A., Jain A.K. et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26, N 4. – P. 826–832.
- Sarin S.K., Lamba G.S., Kumar M. et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 988–993.
- Sarin S.K., Jain A.K., Jain M., Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 4. – P. 1010–1015.
- Spina G.P., Santambrogio R., Opocher E. et al. Early hemodynamic changes following selective distal splenorenal shunt for portal hypertension: comparison of surgical techniques // *World J. Surg.* – 1990. – Vol. 14, N 1. – P. 115–122.
- Sugiura M., Futagawa S. Esophageal transection with paraesophagogastric devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices // *World.*

- J. Surg. — 1984. — Vol. 8, N 5. — P. 673–682.
36. *Tajiri T., Onda M., Yoshida H.* et al. Endoscopic scleroligation is a superior new technique for preventing recurrence of esophageal varices // J. Nippon Med. Sch. — 2002. — Vol. 69, N 2. — P. 160–164.
37. *Vlachogiannakos J., Goulis J., Patch D., Burroughs A.K.* Review article: primary prophylaxis for portal hypertensive bleeding in cirrhosis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N 7. — P. 851–860.
38. *Westaby D., Polson R.J., Gimson A.E.S.* et al. A controlled trial of oral propranolol compared with injection sclerotherapy for the long-term management of variceal bleeding // Hepatology. — 1990 — Vol. 11, N 3. — P. 353–359.

Prophylaxis of bleedings from varicose esophageal and stomach veins in liver cirrhosis patients

Garbuzenko D.V.

Literature review presents comparative analysis of known methods of primary and secondary prophylaxis of bleedings from varicose esophageal veins in the patients with liver cirrhosis, including pharmacotherapy, endoscopic methods, surgical treatment and endovascular interventions.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, varicose esophageal and stomach veins, bleeding, prophylaxis.

УДК 616.36-002.12:578.891

Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы

Д.Т. Абдурахманов

(Кафедра терапии и профессиональных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Вирус гепатита дельта (HDV) представляет собой дефектный РНК-вирус, который вызывает хроническое поражение печени при коинфекции с вирусом гепатита В или суперинфицировании больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Основную роль в патогенезе поражения печени при хроническом гепатите дельта (ХГД) играет иммуноопосредованный лизис инфицированных гепатоцитов, хотя не исключается и прямое цитопатическое действие вируса. Описаны три основных генотипа вируса гепатита дельта. В нашем исследовании маркеры дельта-инфекции (anti-D и HDV RNA) выявлены у 19% больных ХГВ. ХГД характеризуется тяжелым прогрессирующим поражением печени (цирроз печени выявлен у 65% пациентов) и выраженными аутоиммунными нарушениями (сывороточные аутоантитела, гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия) по сравнению с ХГВ. Единственным методом лечения ХГД остается применение высоких доз интерферона- α (ИФН- α) в течение длительного времени (не менее 1 года). Стойкий вирусологический и биохимический ответ наблюдается менее чем в 20% случаях.

Ключевые слова: хронический гепатит дельта, хронический гепатит В, аутоиммунные нарушения, цирроз печени.

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным прогрессом в изучении вирусного гепатита, который обусловлен прежде всего возможностью установления этиологического фактора (идентификации вируса), пониманием сложных механизмов его взаимодействия с организмом человека и патогенеза развивающегося заболевания, которое характеризуется определенными особенностями поражения не только печени, но и других органов.

Наиболее тяжелым и неблагоприятным течением отличается поражение печени, обусловленное HDV, который является вирусом-сателлитом и проявляет свое патогенное действие только в присутствии вируса гепатита В (HBV).

HDV, идентифицированный в 1977 г., состоит из нуклеокапсида, который образован одноцепочечной РНК и дельта-антигеном (DAg), и из наружной оболочки, представленной поверхностным антигеном HBV [9, 15]. РНК HDV состоит

примерно из 1600 нуклеотидов и имеет 6 открытых перекрещивающихся рамок считывания, которые кодируют различные структуры вируса [17]. Выделяют два DAg — большой (27 kd), образованный 214 аминокислотами, и малый, состоящий из 155 аминокислот. Малый DAg необходим для репликации вируса, большой DAg участвует в морфогенезе вируса.

В настоящее время выделяют 3 генотипа HDV [20]: I генотип распространен повсеместно, особенно в Европе, на Ближнем Востоке, в северной части Африки и Средиземноморье, II генотип — на Дальнем Востоке и III генотип — исключительно в северной части Южной Америки. При этом в каждом генотипе выделяют подтипы, которые обозначают латинскими буквами *a*, *b*, *c*.

Распространенность HDV варьирует в различных регионах мира, примерно 5–10% носителей HBsAg инфицированы HDV (т. е. около 20–40 млн человек). Наиболее широко HDV-инфекция

распространена на Ближнем Востоке, в северной части Африки и некоторых странах Средиземноморья. В странах Западной Европы и Северной Америки гепатит дельта встречается редко, главным образом в группах риска, прежде всего у инъекционных наркоманов.

Для инфицирования гепатоцитов и развития активной инфекции HDV необходимо присутствие HBV. Взаимоотношения двух вирусов сложные; установлено, что HDV, как правило, подавляет репликацию HBV и экспрессию HBeAg.

Поражение печени наблюдается при коинфекции вирусами гепатита В и D (когда оба вируса одновременно попадают в организм) и суперинфицировании HDV (когда дельта-вирус наслаивается на уже существующую в организме хроническую HBV-инфекцию). При коинфекции ХГД развивается в 5–10% случаев, при суперинфицировании – в 90%.

Суперинфицирование HDV значительно ухудшает течение хронической HBV-инфекции, быстрее развиваются цирроз печени (ЦП) и его осложнения [2]. Кроме того, доказано, что при ХГД гепатоцеллюлярная карцинома развивается в 3 раза чаще, чем при ХГВ.

Выделяют *три* основных клинических варианта течения ХГД:

- быстро прогрессирующее течение с развитием декомпенсации и печеночной недостаточности за период от нескольких месяцев до 2 лет (в 5–10% случаев, преимущественно у инъекционных наркоманов, при этом часто выявляют сочетание с HCV-инфекцией);

- относительно благоприятное и не прогрессирующее течение (15%);

- развитие выраженного фиброза и ЦП в течение ряда лет (70–80%), в дальнейшем последний имеет относительно стабильное течение и декомпенсация наступает спустя несколько десятилетий. Так, в районах, эндемичных по дельта-инфекции, у большинства лиц, инфицированных в юности, начало декомпенсации ЦП отмечается на 4-м или 5-м десятилетии жизни, что на 10 или 20 лет раньше, чем у лиц, инфицированных в аналогичном возрасте HBV или HCV.

В последние годы большое значение в механизмах прогрессирования и прогнозе ХГД придано изучению генетической вариабельности вируса [20].

Установлено, что I генотип характеризуется различными вариантами течения – от мягкого до тяжелого, быстро прогрессирующего, II генотип – мягким, главным образом не прогрессирующим течением, III генотип – наиболее тяжелым, непрерывно прогрессирующим течением с быстрым исходом в ЦП.

Патогенез поражения печени при хронической HDV-инфекции изучен недостаточно. Предполагается, что основную роль играет иммунопосре-

дованный лизис инфицированных гепатоцитов, хотя не исключается и прямое цитопатическое действие вируса [13]. При ХГД наблюдается преимущественно Th2-клеточный CD4+ ответ и слабый CD8+ цитотоксический ответ [4].

Единственным средством лечения ХГД остается ИФН- α , который применяют в высоких дозах (5–6 млн ЕД ежедневно или 9–10 млн ЕД 3 раза в неделю) в течение года и более [6]. Нормализация показателей аминотрансфераз и клиренс РНК HDV в конце 12-месячного курса лечения отмечаются у половины больных, однако после прекращения лечения у $2/3$ из них возникает рецидив заболевания [2]. Стойкий ответ наблюдается только у 10–15% пациентов, при этом описаны случаи сероконверсии HBsAg, что расценивается как полное излечение [11]. Использование при ХГД тимозина- α , рибавирина и ламивудина, которые применяются при лечении хронического гепатита В и С, оказалось неэффективным [7, 10].

В настоящее время в экспериментальных исследованиях показано, что клебудин – нуклеозидный аналог тимина – активно подавляет репликацию HDV [5]. В 2003 г. планируется начало II фазы клинических испытаний клебудина при хронической HDV-инфекции. Кроме того, рассматривается возможность применения при ХГД нового класса препаратов – ингибиторов реакции пренилирования, которая необходима для жизнедеятельности вируса [8].

Таким образом, несмотря на интенсивные исследования последних лет, многие клинические проблемы, и прежде всего лечения ХГД, остаются нерешенными. Недостаточно изучены особенности клинической картины, течение и прогноз хронической HDV-инфекции.

В клинике нефрологии, терапии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова мы провели изучение распространенности, клинической картины и течения ХГД у HBsAg-позитивных больных за период с 1994 по 2003 г.

Маркеры активной дельта-инфекции (anti-D-IgM и/или РНК HDV) были выявлены у 40 (18,8%) из 212 больных с HBs-антигемией. У 12 из них обнаружены также anti-HCV. Как и в большинстве других исследований [3, 12], нами установлено, что HDV подавляет репликативную активность HBV (лишь у 16% больных определялась ДНК HBV в сыворотке крови) и HCV (только у 8,5% пациентов с anti-HCV выявлена РНК HCV).

Средний возраст больных составил $33,4 \pm 10,2$ года, наблюдалось некоторое преобладание мужчин (60,3%). В эпидемиологическом анамнезе у 40% больных в прошлом имел место острый гепатит. Среди факторов риска инфицирования доминировали гемотрансфузии (28%), наркомания (25,6%) и оперативные вмешательства (14,6%), у 28% больных выявить факторы риска не удалось.

Основные биохимические и иммунологические показатели

Показатель	Норма	ХГВ ^a (n=121)	ХГД (n=40)
Общий белок, г/л	60–80	75,1±7,4	81,5±8,2**
АлАТ, ед/л	0–40	98±119	234±143***
АсАТ, ед/л	0–40	75±69	184±132***
ГГТП, ед/л	7–49	48±68	79±66*
Железо, мкг/дл	40–170	135±62	162±82*
Гамма-глобулины, г/л	8–16	17,7±6,9	23,4±6,9***
РФ (>1/40), n (%)	–	12 (10%)	8 (20%)**
Криоглобулины, n (%)	–	6 (5%)	7 (16%)**

^a Группа сравнения; * p<0,05, ** p<0,005, *** p<0,001.

При этом использование наркотиков внутривенно зарегистрировано только у больных ХГД, инфицированных вирусом гепатита С.

Клиническая картина печеночных и внепеченочных проявлений ХГД существенно не отличалась от таковой при патологии, обусловленной вирусом гепатита В. Жалобы больных, как правило, носили неспецифический характер: общая слабость, повышенная утомляемость, боли и тяжесть в правом подреберье, снижение массы тела. При этом бессимптомное течение заболевания (отсутствие жалоб и клинических проявлений) наблюдалось в 7,5% случаев ХГД в сравнении с 27% при ХГВ.

У 2 человек отмечалось быстро прогрессирующее течение ХГД с выраженным синдромом цитоллиза (АлАТ/АсАТ более 10N) и холестаза (прогрессирующая гипербилирубинемия за счет прямой фракции), развитием ЦП в течение 1–2 лет после дебюта заболевания в виде желтухи (вероятно эпизод суперинфицирования дельта-вирусом).

При анализе основных биохимических и иммунологических показателей наблюдалась более высокая активность печеночного процесса при ХГД в сравнении с ХГВ (см. таблицу). Обращает внимание значительно более высокий уровень гипергаммаглобулинемии, преимущественно за счет IgG, выявление ревматоидного фактора (РФ) и криоглобулинов в сыворотке крови при ХГД, которые отражают, по-видимому, выраженность аутоиммунных нарушений. У 10 (25%) больных в сыворотке крови обнаружены различные аутоантитела (ANA, SMA, anti-LKM).

В последние годы отмечается, что ХГД сопровождается аутоиммунными нарушениями и наличием в сыворотке крови различных аутоантител, преимущественно anti-LKM3 [19].

В 22 (55%) случаях ХГД проведено морфологическое исследование печени с полуколичественной балльной оценкой (по методике К. Ishak и соавт., 1995), которое выявило заметно более выраженные активность воспаления (9,4±2,3 против 5,3±2,5; p<0,001) и степень фиброза (4,2±2,1 против 2,2±1,6; p<0,001) по сравнению с ХГВ.

Таким образом, на основании данных клини-

ческого и морфологического исследований умеренная или высокая активность печеночного процесса наблюдалась почти у 90%, а стадия ЦП — у 65% больных ХГД.

Полученные нами результаты подтверждают многочисленные сведения о неблагоприятном течении хронической дельта-инфекции [14, 16]. В одном из исследований, проведенном в России, в группе из 95 больных ХГД цирроз печени обнаружен в 82% случаев [1]. В другом крупном исследовании, выполненном в Италии, ЦП имел место у 75% больных ХГД, а низкая активность печеночного процесса по морфологическим показателям наблюдалась, как и в нашей работе, у незначительной (8 и 13% соответственно) части больных [16]. В отличие от других исследователей нами не выявлено более тяжелого течения ХГД у больных с сохранением виремии HBV [16, 18].

Следует также отметить, что в 14 (35%) случаях диагноз ХГД был впервые установлен в клинике, хотя эти больные длительное время (одна больная около 10 лет) наблюдались в других лечебных учреждениях с диагнозом ХГВ и им ни разу не проводилось исследование сыворотки на маркеры дельта-инфекции. Это еще раз подчеркивает необходимость обязательного тестирования всех больных с HBs-антигемией на HDV, особенно при высокой активности воспаления и наличии ЦП.

Стандартная противовирусная терапия (ИФН-α 5 млн ЕД ежедневно в течение 12 мес) проводилась у 6 больных. Нормализация показателей аминотрансфераз и клиренс РНК HDV к концу лечения отмечены у одного больного, в 2 случаях имела место нормализация активности аминотрансфераз, но при этом в сыворотке крови сохранялась РНК HDV. В 3 остальных наблюдениях не отмечено ни вирусологического, ни биохимического ответа. Ни в одном случае не было клиренса HBsAg. Частота стойкого ответа составила 16,6%, что соответствует результатам других, более крупных исследований эффективности интерферона-α при ХГД [11].

Таким образом, хронический гепатит дельта

представляет собой преимущественно тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание с исходом в цирроз печени. Клиническая картина ХГД характеризуется высокой активностью печеночного процесса, более выраженными аутоиммунными нарушениями, которые проявляются гипергам-

маглобулинемией, частым выявлением ревматоидного фактора, криоглобулинов и наличием различных сывороточных аутоантител. Всем больным ХГВ, особенно при активном течении заболевания, показано обследование на HDV (исследование сыворотки крови на anti-D и РНК HDV).

Список литературы

1. *Блохина Н.П.* Хронический вирусный гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
2. *Серов В.В., Анросина З.Г.* и др. Хронический вирусный гепатит. — М., 2003.
3. *Сюткин В.Е.* Клиническая характеристика хронических заболеваний печени, обусловленных сочетанной инфекцией вирусами гепатита В, С и/или дельта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
4. *Aslan N., Yurdaydin C., Manns M.P.* et al. Analysis and function of delta hepatitis virus specific cellular immune responses // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 38 (suppl 2). — P. 15.
5. *Casey J., Cote P., Chu C.* et al. Treatment of chronic HDV infection with L-FMAU strongly inhibits HDV viremia // X International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, 2000, Atlanta, USA, Abstract.
6. *Farci P., Mandas A., Coiana A.* et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a // *New Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 88–94.
7. *Garripoli A., Di Marco V., Cozzolongo R.* et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study // *Liver.* — 1994. — Vol. 141. — P. 154–157.
8. *Glenn J.S., Watson J.A., Havel C.M., White J.M.* Identification of a prenilation site in delta virus large antigen // *Science.* — 1992. — Vol. 256. — P. 1331–1333.
9. *Hoofnagle J.H.* Type D (delta) hepatitis // *JAMA.* — 1989. — Vol. 261. — P. 1321–1325.
10. *Lau D.T., Doo E., Park Y.* et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 30. — P. 546–549.
11. *Lau J.Y., King R., Tibbs C.J.* et al. Loss of HBsAg with interferon- α therapy in chronic hepatitis D virus infection // *J. clin. Virol.* — 1993. — Vol. 34. — P. 292–296.
12. *Liaw Y.F.* Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 22, N 4. — P. 1101–1108.
13. *Nisini R., Paroli M., Accapezzato D.* et al. Human CD4⁺ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profile // *J. Virol.* — 1997. — Vol. 71. — P. 2241–2251.
14. *Rizzetto M.* Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. // *Acta Gastroenterol. Hepatol. Belg.* — 2000. — Vol. LXIII. — P. 221–224.
15. *Rizzetto M., Canese M.G., Arico S.* et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // *Gut.* — 1977. — Vol. 18. — P. 997–1003.
16. *Rosina F., Conoscitore P., Rizzetto M.* et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in southern Europe // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 117. — P. 161–166.
17. *Smedile A., Rizzetto M., Gerin J.L.* Advances in hepatitis D virus biology and disease // *Progr. Liver Dis.* — 1994. — Vol. 12. — P. 157–175.
18. *Smedile A., Rosina F., Saracco G.* et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D // *Hepatology.* — 1991. — Vol. 13. — P. 413–417.
19. *Strassburg C.P., Obermayer-Straub P., Manns M.P.* Autoimmunity in hepatitis C and D virus infection // *J. Viral. Hepatitis.* — 1996. — Vol. 3, N 2. — P. 49–59.
20. *Wu J.C., Choo K.B., Chen C.M.* et al. Genotyping of hepatitis D with restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — P. 939–941.

Chronic hepatitis delta: the clinical and morphological characteristic, course and outcomes

Abdurakhmanov D.T.

The hepatitis delta virus (HDV) is a defective RNA virus which leads to chronic liver disease either as coinfection of hepatitis B and D viruses or the superinfection with HDV of patients who are carriers of HBV. Liver disease in delta hepatitis is most likely immune mediated, but direct cytopathic effect of virus is possible. Three hepatitis delta virus genotypes have been described. Our study revealed delta infection (anti-D and HDV RNA) in 19% patients with chronic hepatitis B. Chronic delta hepatitis leads to more severe liver disease (liver cirrhosis is revealed in 65% cases) and autoimmune disorders (serum autoantibodies, cryoglobulinaemia, hyper- γ -globulinaemia) compared to chronic hepatitis B. The only established therapy for chronic delta hepatitis is high doses of interferon- α for prolonged period (no less than 1 year). Sustained virologic and biochemical response with such therapy is achieved in less, then 20%.

Key words: chronic hepatitis delta, chronic hepatitis B, autoimmune disorders, liver cirrhosis.

УДК 616.342-002.44-085.28 + 616.33.018.25-074

Влияние эрадикационной терапии на активность ион-транспортирующих АТФаз в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

А.М. Рубцов¹, О.Д. Лопина¹, В.Т. Ивашкин²

(¹Кафедра биохимии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ²клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Разработан метод регистрации активности мембранных АТФаз (включая протонную АТФазу митохондрий, Na,K-АТФазу, H,K-АТФазу и «базальную» Mg-АТФазу) во фракции микросом, полученной из биоптатов слизистой оболочки желудка человека. Установлено, что проведение эрадикационной терапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с использованием омепразола с амоксициллином или пилорида с кларитромицином приводит к длительному (минимум в течение 4 нед после отмены препаратов) снижению активности как H,K-АТФазы (протонного насоса), так и других АТФаз в грубой фракции микросом, полученной из биоптатов слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка. Тем не менее даже после проведенной терапии активность H,K-АТФазы значительно превышает активность этого фермента в контрольной группе.

Ключевые слова: H,K-АТФаза, Na,K-АТФаза, митохондриальная АТФаза, слизистая оболочка желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

Секреция соляной кислоты слизистой оболочкой желудка, присущая всем позвоночным животным, необходима для нормальной пищеварительной деятельности. Однако существует ряд кислотозависимых заболеваний, в частности язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, лечение которых обеспечивается подавлением секреции кислоты в желудке. В патогенезе этих заболеваний важную роль играет также инфицирование больных микроорганизмом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Секреция соляной кислоты в желудке осуществляется париетальными клетками, расположенными в эпителиальном слое желудочных желез. В апикальную мембрану этих клеток встроена H,K-АТФаза (протонный насос), осуществляющая обмен внутриклеточного H⁺ на внеклеточный K⁺ [10]. Активация секреции соляной кислоты обеспечивается связыванием с рецепторами, расположенными на базолатеральной мембране клетки, одного из трех секретогенов: гастрин (ССКВ-рецептор), гистамина (H₂-рецептор) и

ацетилхолина (M₃-рецептор) [2]. Активация париетальных клеток сопровождается значительными морфологическими изменениями: происходит увеличение площади апикальной мембраны за счет формирования внутриклеточных канальцев, покрытых микроворсинками. Этот процесс обусловлен встраиванием в мембрану многочисленных, хранящихся в цитоплазме париетальных клеток везикул, мембраны которых содержат вновь синтезированные молекулы H,K-АТФазы [3].

Сегодня имеется большой

арсенал фармакологических средств, подавляющих секрецию соляной кислоты [4]. Наиболее часто и эффективно применяются блокаторы H_2 -рецепторов и ингибиторы протонного насоса. Антагонисты H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин) обеспечивают высокоэффективную блокаду индуцируемой гистамином секреции кислоты, однако при этом не устраняется активация, вызываемая непосредственным связыванием с париетальной клеткой гастрин или ацетилхолина. Кроме того, после отмены H_2 -блокаторов часто наблюдается так называемая «рикошетная вспышка» секреции, которая, по-видимому, обусловлена увеличением синтеза Н,К-АТФазы в париетальных клетках.

Ингибиторы Н,К-АТФазы, применяемые для подавления секреции соляной кислоты, представляют собой замещенные бензимидазолы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол). Благодаря тому, что эти вещества являются слабыми основаниями, в кислой среде (а именно, в канальцах париетальных клеток) они присоединяют ион водорода и претерпевают внутримолекулярную перестройку, превращаясь в катионные сульфенамиды. Образующиеся соединения блокируют Н,К-АТФазу, взаимодействуя с одной—двумя существенными для ее активности SH-группами и формируя дисульфидную связь между ингибитором и ферментом [7, 12]. Таким образом, замещенные бензимидазолы являются необратимыми ингибиторами протонного насоса и их эффект длится до тех пор, пока модифицированная ингибитором молекула Н,К-АТФазы не будет подвергнута внутриклеточному протеолизу и заменена вновь синтезированной молекулой. Ингибиторы протонного насоса эффективно блокируют желудочную секрецию соляной кислоты, и после их отмены не наблюдается «ри-

кошетной» вспышки секреции.

В настоящее время установлено, что эффективное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, невозможно без устранения инфекции. Показано, что после уничтожения *H. pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки базальная и максимальная стимулированная продукция кислоты снижается, не достигая, тем не менее, нормального уровня [3]. Для ликвидации *H. pylori* применяются различные антибиотики (амоксциллин, кларитромицин). Комплексная терапия с использованием H_2 -блокаторов или ингибиторов протонного насоса в сочетании с антибиотиками, подавляющими развитие микроорганизма, позволяет существенно снизить вероятность рецидивов заболевания.

Цель настоящей работы заключалась в разработке метода регистрации активности Н,К-АТФазы в препаратах фракции микросом, полученных из биоптатов слизистой оболочки желудка человека, и изучении того, каким образом эрадикационная терапия больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки влияет на активность Н,К-АТФазы и других мембранных ион-транспортирующих АТФаз.

Материал и методы исследования

Характеристика пациентов

В исследовании принимали участие 20 мужчин-добровольцев в возрасте 18—45 лет, которые были обследованы в клинике пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Больные поступали в стационар с выраженной клинической картиной обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Диагноз и стадия болезни были верифицированы эндоско-

пически и морфологически. Язвенный дефект у всех больных локализовался в луковице двенадцатиперстной кишки, а инфицированность *H. pylori* была подтверждена результатами минимум двух диагностических тестов: быстрый уреазный тест (CLO-тест компании «Delta West Ltd», Австралия) и морфологическое исследование, которые были выполнены не менее чем на двух образцах биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки антрального отдела желудка. Кроме того, у обследованных оценивалась степень активности гастрита.

Больных разделили на две группы, и до начала лечения у них были взяты биоптаты слизистой оболочки желудка, использованные в дальнейшем для получения грубой фракции микросом. В *первой* группе (9 человек) биоптаты получены из антрального отдела, во *второй* (11 человек) — из фундального отдела.

Больные *первой* группы принимали омепразол (20 мг 2 раза в день), амоксициллин (50 мг 4 раза в день), тинидазол (500 мг 2 раза в день) и вентрисол (240 мг 2 раза в день). Пациенты *второй* группы получали пилорид — висмут ранитидин цитрат (40 мг 2 раза после еды) и кларитромицин (2 раза после еды) в течение 14 дней, потом лечение было продолжено пилоридом в той же дозе еще 2 нед.

Не менее чем через 4 нед после окончания эрадикационной терапии больным проводилась контрольная эзофагогастродуоденоскопия для оценки заживления язвы, определения инфицированности *H. pylori* и степени активности гастрита, а также получения биоптатов с целью выделения грубой фракции микросом.

Контрольную группу составили 6 мужчин той же возрастной категории, страдающих хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*.

Выход белка грубой фракции микросом и активность мембранных АТФаз этой фракции, полученной из биоптатов слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Активность (мкмоль/мг белка в час)		Na, К-АТФаза	Н, К-АТФаза	Базальная АТФаза	Выход белка (мг/г ткани)	
общая	митохондриальная					
Слизистая оболочка фундального отдела						
До лечения	6,62±1,40 100%	1,65±0,88 25%	0,92±0,30 14%	3,37±0,99 43%	1,18±0,16 18%	7,66±1,60
После лечения	3,70±0,85 100%	1,1±0,32 29%	0,48±0,16 12%	1,77±0,63 42%	0,64±0,07 17%	7,86±1,57
Слизистая оболочка антрального отдела						
До лечения	3,91±1,2 100%	0,83±0,14 21%	0,40±0,14 10%	1,80±0,55 46%	0,85±0,08 23%	7,86±1,57
После лечения	1,73±0,42 100%	0,41±0,03 23%	0,200±0,007 12%	0,95±0,20 55%	0,42±0,15 10%	8,04±3,47
Слизистая оболочка антрального отдела (контрольная группа)						
	2,62±0,80 100%	0,72±0,38 28%	0,62±0,02 24%	0,42±0,32 16%	0,86±0,04 32%	7,34±1,30

Получение препарата грубой фракции микросом и регистрация АТФазной активности

Биоптаты слизистой оболочки желудка человека (30–40 мг) замораживали в жидком азоте сразу после извлечения. Полученный материал хранили в течение не более 2 мес. Ранее было показано, что хранение образцов слизистой оболочки желудка кролика в жидком азоте в течение 2 мес не влияло на активность Н,К- и других мембранных ион-транспортующих АТФаз грубой фракции микросом.

Грубую фракцию микросом получали методом, описанным для получения этой фракции из слизистой оболочки желудка кролика [4]. Слизистую оболочку измельчали, заливали буфером для гомогенизации из расчета 20 мкл/мг ткани. Буфер имел следующий состав: 0,3 М сахарозы, 8 мМ трис, 4 мМ PIPES (рН 7,4) и ингибиторы протеиназ – 2 мМ фенилметилсульфанилфторида, 100 мкМ лейпептина, 1 мкМ пепстатина А. Смесь гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (стекло-тефлон, 20 движений поршня со скоростью вращения пестика, задаваемой напряжением 100 Вт). Все манипуляции проводили

при температуре +4 °С. Гомогенат переносили в центрифужные стаканы объемом 5 мл и центрифугировали 10 мин при 10 000 g на центрифуге «Beckman JA-21», ротор. Осадок отбрасывали, а супернатант центрифугировали 60 мин при 100 000 g в роторе SW-50 на центрифуге «Beckman L5-75». Осадок суспендировали в 50 мкл буфера гомогенизации.

Для измерения АТФазной активности использовалась система ферментов, сопрягающих гидролиз АТФ с окислением НАДН (пируваткиназа/лактатдегидрогеназа) [8]. Определяли изменение оптической плотности раствора при длине волны 340 нм (изменение концентрации НАДН, которое эквивалентно изменению концентрации АТФ в АТФазной реакции), учитывая, что коэффициент молярной экстинкции НАДН составляет 6220 М⁻¹см⁻¹.

Среда определения активности содержала 0,3 М сахарозы, 20 мМ КСl, 5 мМ PIPES, 10 мМ трис (рН 7,4), 3 мМ АТФ, 3 мМ MgCl₂, 1,5 мМ фосфоэнолпирувата, 0,2 мМ НАДН, 0,1 мМ ЭГТА, 10 ед. лактатдегидрогеназы и 10 ед. пируваткиназы. В отсутствие лактатдегидрогеназы препараты фракции микросом не обладали НАДН-оксидазной активнос-

тью. Объем пробы составлял 1 мл, температура 37 °С. Реакцию начинали добавлением микросом. Регистрацию изменений оптической плотности производили на спектрофотометре «Hitachi 200-20».

Для регистрации активности АТФаз в среду инкубации добавляли 1 мМ азида натрия или олигомицин (1 мкг/мг белка), которые являются ингибиторами митохондриальной АТФазы, 1 мМ уабаина (ингибитор Na,К-АТФазы) и 100 мкМ SCH-28080 (ингибитор Н,К-АТФазы).

Концентрацию белка измеряли по методу Лоури и соавт. [5].

Результаты исследования

До проведения лечения у 7 пациентов, отобранных для лечения, была выявлена первая степень обсеменения *H. pylori*, еще у 7 – вторая и у 6 – третья. Результаты эзофагогастродуоденоскопии, проведенной не менее чем через 4 нед после окончания эрадикационной терапии, показали, что у всех больных произошло рубцевание язв. После лечения у 2 пациентов обнаружена первая степень обсеменения пилорическим геликобактером слизистой оболочки антрального отдела, у 18 в био-

птатах из антрального и фундального отделов *H. pylori* не был найден. У всех 20 больных после проведенного лечения не выявлено признаков активности гастрита.

Выход белка фракции микросом из биоптатов слизистой оболочки, взятых из фундального и антрального отделов у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, как до, так и после лечения различался незначительно и колебался в диапазоне 7,47–8,04 мг/г ткани (см. таблицу). Для антрального отдела наблюдалось некоторое уменьшение выхода белка после лечения, но оно было статистически недостоверным. Более того, выход белка фракции микросом из биоптатов слизистой оболочки, полученных из антрального отдела желудка группы контроля, также имел близкие значения. Таким образом, фракция микросом, полученная во всех группах пациентов, выделялась одинаково, и различия в потере белка в одной группе по сравнению с другой не наблюдалось. Это означает, что изменение удельной активности АТФаз, отмечаемое в любой из этих групп, отражает реальное изменение активности, а не потерю одной из субфракций в процессе выделения.

Ввиду недостаточного количества материала, получаемого из биоптатов, регистрацию активности всех ион-транспортирующих мембранных АТФаз осуществляли в одной пробе путем последовательного добавления ингибиторов АТФаз. Обычно количество фракции микросом, получаемое из одного биоптата, было достаточным для постановки двух параллельных проб. Поскольку изначально в среде инкубации присутствовал комплексон ионов Ca^{2+} (ЭГТА), активность Са-АТФазы, которая присутствует в грубой фракции микросом и для проявления которой необходимы ионы Ca^{2+} в низких концентрациях (10^{-6} М), не измерялась.

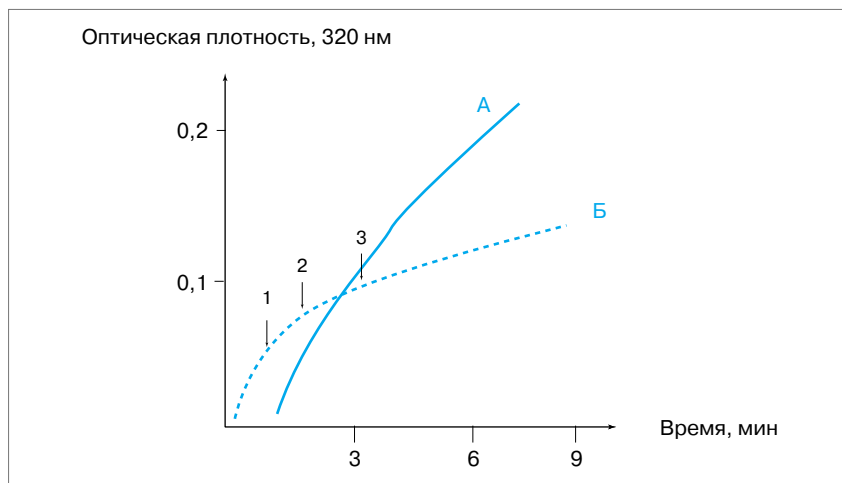


Рис. 1. Изменение оптической плотности среды за счет гидролиза АТФ в присутствии грубой фракции микросом, полученной из биоптатов слизистой оболочки желудка человека, в контроле (А) и при добавлении ингибиторов различных АТФаз (Б). Условия: 0,3 М сахарозы, 20 мМ КСl, 5 мМ PIPES, 10 мМ трис (рН 7,4), 3 мМ АТФ, 3 мМ MgCl_2 , 1,5 мМ фосфоэнолпирувата, 0,2 мМ НАДН, 0,1 мМ ЭГТА, 10 ед. лактатдегидрогеназы и 10 ед. пируваткиназы, концентрация белка мг/мл. В среду инкубации последовательно добавлены: 1 мМ азида натрия, 1 мМ уабаина, 100 мкМ SCH-28080

После внесения фракции микросом в среду инкубации наблюдался гидролиз АТФ. Добавление уабаина (1 мМ) приводило к ингибированию АТФазной активности (рис. 1). Хотя мы не добавляли в среду инкубации ионы Na^+ , АТФ использовалась в виде натриевой соли, поэтому суммарная концентрация Na^+ в среде составляла 6 мМ. Концентрация КСl в ней была 10 мМ. Такого соотношения ионов Na^+ и K^+ достаточно для проявления активности Na,K-АТФазы, хотя при таком соотношении активирующих ионов она и не будет максимальной.

Через 2–3 мин после добавления уабаина к среде инкубации добавляли азид натрия или олигомицин (ингибиторы F_1F_0 -АТФазы митохондрий), что вызывало дальнейшее снижение АТФазной активности (см. рис. 1). Еще через 2–3 мин к пробе добавляли SCH-28080, что приводило к дальнейшему ингибированию гидролиза АТФ. Остаточную АТФазную активность, проявляемую в присутствии всех перечисленных выше ингибиторов, считали «ба-

зальной» Mg-АТФазой, природа которой в настоящее время до конца не выяснена.

В контрольной пробе на протяжении того же временного интервала (7–10 мин) регистрировали общую АТФазную активность (в присутствии ЭГТА, но в отсутствие уабаина, азида натрия или олигомицина и SCH-28080), которая в течение этого периода уменьшалась не более чем на 10%. Для расчета доли каждой АТФазы в общей АТФазной активности фракции микросом использовали величину общей активности, рассчитанной по контрольной пробе в соответствующий момент времени (рис. 2).

Общая АТФазная активность грубой фракции микросом из слизистой оболочки кардиального отдела как нелеченных, так и леченных пациентов значительно (почти в 2 раза) превышала таковую из антрального отдела (см. таблицу). При этом в кардиальном отделе общая АТФазная активность составила $6,62 \pm 1,4$ мкмоль/мг белка в час, что примерно в 3 раза ниже, чем общая АТФаз-

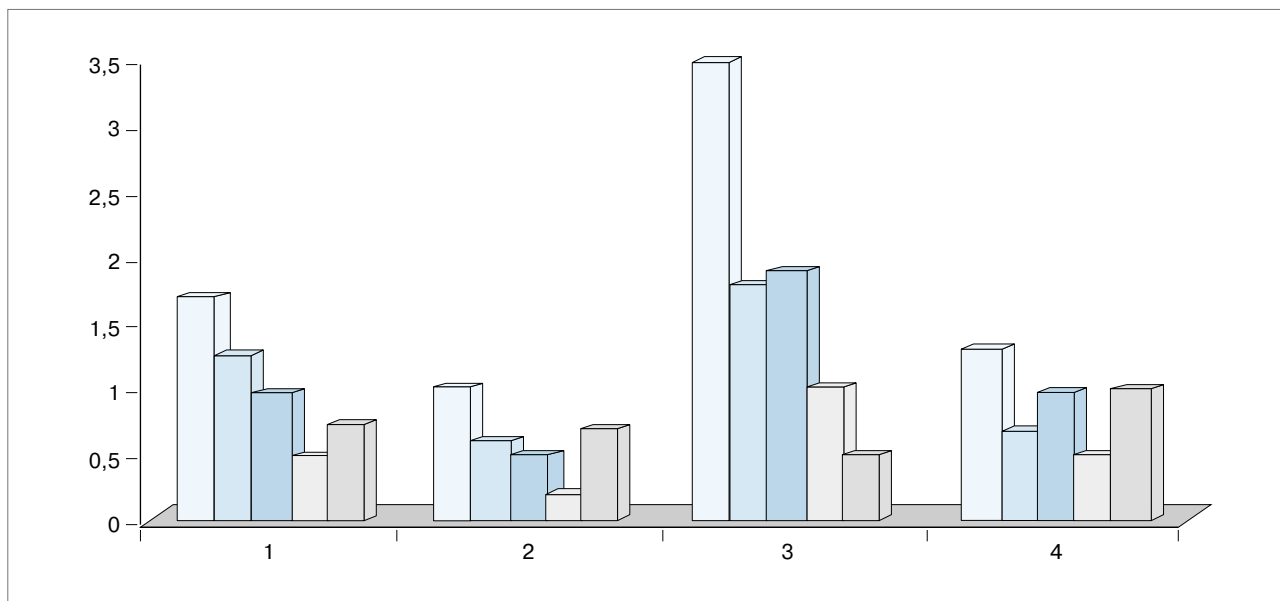


Рис. 2. Влияние эрадикационной терапии на активность АТФаз грубой фракции микросом из биоптатов слизистой оболочки желудка человека:

1 – активность митохондриальной АТФазы, 2 – активность Na,K-АТФазы, 3 – активность H,K-АТФазы, 4 – активность «базальной» Mg-АТФазы

Слева направо в каждой серии: АТФазная активность фракции микросом, полученной из биоптатов слизистой оболочки фундального отдела желудка до лечения; из того же отдела после лечения; из биоптатов антрального отдела слизистой оболочки желудка до лечения; из того же отдела после лечения; из биоптатов антрального отдела контрольной группы

ная активность в грубой фракции микросом, полученной из слизистой оболочки желудка кролика (собственные данные). Во фракции микросом, взятых из биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, общая АТФазная активность составила $3,91 \pm 1,2$ мкмоль/мг белка в час, что ниже, чем во фракции, полученной из слизистой оболочки антрального отдела, но выше, чем во фракции микросом, полученной из биоптатов слизистой оболочки того же отдела желудка пациентов контрольной группы ($2,62$ мкмоль/мг белка в минуту).

Соотношение между активностью различных мембранных АТФаз во фракции микросом из биоптатов слизистой оболочки как фундального, так и антрального отдела желудка примерно одинаково (см. таблицу). Активность митохондриальной F_1F_0 -АТФазы составляет 25 и 21%, Na,K-АТФазы – 14 и 10%,

H,K-АТФазы – 43 и 46% и базальной Mg-АТФазы – 18 и 23% для фракции микросом, полученной из фундального и антрального отделов желудка соответственно. Таким образом, в грубую фракцию микросом, полученную путем центрифугирования гомогената слизистой оболочки желудка, независимо от того, из какого отдела она получена, попадают различные типы мембран клеток слизистой (митохондрии, плазматическая мембрана, апикальная мембрана париетальных клеток) примерно в одинаковых пропорциях. Но удельная активность всех этих АТФаз, включая H,K-АТФазу, значительно выше в клетках слизистой оболочки фундального отдела желудка.

После проведенного курса лечения общая АТФазная активность грубой фракции микросом из биоптатов, взятых из слизистой оболочки как фундального, так и антрального отдела желудка заметно снижалась – с $6,62$ до $3,70$ мкмоль/

мг белка в час во фракции из фундального отдела и с $3,91$ до $1,73$ мкмоль/мг белка в час во фракции из антрального отдела (см. таблицу). В первом случае общая АТФазная активность уменьшалась в 1,78, во втором – в 2,26 раза. При этом в препарате из фундального отдела соотношение активности различных АТФаз почти не изменялось, тогда как в препарате из слизистой оболочки антрального отдела несколько возросла доля H,K-АТФазы (с 46 до 55%), главным образом за счет снижения доли базальной АТФазы (с 23 до 10%). Таким образом, эрадикационная терапия приводит к относительно длительному и значительному снижению удельной активности всех измеренных в этом исследовании мембранных АТФаз (см. рис. 2). Активность АТФаз снижается не менее чем в 1,5 раза (митохондриальная АТФаза в препарате из антрального отдела) и не более чем в 2 раза (митохондриальная, Na,K- и

базальная АТФазы). Активность Н,К-АТФазы во фракции микросом, полученной из обоих отделов, после проведения терапии уменьшается в 1,9 раза.

Сравнение активности мембранных АТФаз во фракции микросом из антрального отдела до проведения лечения с активностью АТФаз той же фракции в контрольной группе показывает, что для фракции микросом из биоптатов слизистой оболочки у контрольных пациентов характерны более низкая общая АТФазная активность (2,62 по сравнению с 3,91 мкмоль/мг белка в час) и несколько другое распределение между активностью различных АТФаз (см. таблицу). При этом доля активности Н,К-АТФазы и ее удельная активность в контрольной группе значительно ниже (0,42 по сравнению с 1,8 мкмоль/мг белка в час). Таким образом, хотя эрадикационная терапия и приводит к снижению активности Н,К-АТФазы во фракции микросом, полученной из слизистой оболочки желудка почти в 2 раза, ее активность все же остается более высокой, чем в контроле.

Обсуждение результатов исследования

Успешно проведенная эрадикационная терапия у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, положительных по пилорическому геликобактеру, значительно снижает уровень как базальной секреции соляной кислоты, так и гистамин-стимулируемой секреции до значений, сопоставимых с таковыми у *H. pylori*-негативных добровольцев [3]. Обнаружено, что эффективно проведенная эрадикационная терапия приводит к существенному снижению активности не только Н,К-АТФазы, но и других мембранных АТФаз во фракции микросом из слизистой оболочки как

фундального, так и антрального отдела желудка. И если уменьшение активности Н,К-АТФазы вполне доступно для понимания, поскольку проводимая терапия была направлена именно на снижение активности протонного насоса, то уменьшение активности других АТФаз выглядит несколько неожиданным. Однако эти результаты легко объяснимы, так как для секреции соляной кислоты необходим не только протонный насос, но и другие насосы клетки.

Протонный насос, встроенный в апикальную мембрану париетальной клетки, осуществляет обмен внутриклеточного H^+ на внеклеточный K^+ . Поскольку перенос обоих ионов происходит против градиента концентраций, этот процесс обеспечивается энергией за счет гидролиза АТФ. Вошедший в париетальную клетку K^+ выходит из нее по градиенту концентраций через K -канал, параллельно с ним через Cl^- канал выходит анион Cl^- . В клетку Cl^- входит через базолатеральную мембрану с использованием анионообменной системы HCO_3^-/Cl^- . При интенсивной работе протонного насоса, когда начинает ощущаться нехватка протонов в клетке, подключается и расположенный в базолатеральной мембране K^+/H^+ обменник, обеспечивающий обмен внутриклеточного K^+ на внеклеточный H^+ . Компенсация ионного состава обеспечивается Na, K -АТФазой базолатеральной мембраны. Таким образом, в процесс секреции соляной кислоты вовлечены многие транспортные системы, в том числе Na -насос.

Активация протонного насоса требует также усиленной выработки энергии в виде АТФ, которая поставляется митохондриями. По-видимому, это приводит к увеличению активности F_1F_0 -АТФазы, которая в нативных митохондриях работает в обратном направлении (АТФ-синтетаза), обеспечивая синтез АТФ.

Природа базальной Mg -зависимой АТФазы фракции микросом в настоящее время окончательно не установлена, однако есть основания считать, что это экто-АТФаза, обеспечивающая гидролиз АТФ, функционирующей в качестве медиатора [6]. Известно, что в слизистой оболочке желудка имеется большое количество пуринергических рецепторов [9], а АТФ хранится и выделяется в синапсах совместно с ацетилхолином. Вероятно, эрадикационная терапия приводит как минимум к снижению пуринергической, а возможно, и ацетилхолин-индуцированной стимуляции, что, в свою очередь, должно сопровождаться снижением активности экто-АТФазы, которая обеспечивает гидролиз медиаторной АТФ.

В заключение необходимо отметить, что эрадикационная терапия в одной группе больных проводилась с использованием антибиотика и ингибитора протонного насоса (омепразола), а во второй — с использованием антибиотика и ранитидин-висмут цитрата (пилорида). Один из компонентов этого средства — блокатор H_2 -рецептора, который, как известно, ингибирует секрецию менее эффективно, чем ингибитор протонного насоса. Однако в нашем исследовании эрадикационная терапия с применением пилорида и омепразола дала близкие результаты. Видимо, это связано с тем, что ранитидин-висмут цитрат обладает иными свойствами, чем висмут и ранитидин в отдельности [1]. Нельзя также исключить, что значительную роль в ингибировании АТФаз играет устранение пилорического геликобактера, который имеет существенное значение в патогенезе язвенной болезни. Однако для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (грант N 01-04-48237).

Список литературы

1. Булгаков С.А. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 6. — С. 16–20.
2. Chew C.S., Nakamura K., Ljungstrom M. // Biol. Med. — 1992. — N 65. — P. 561–567.
3. El-Omar E., Penman I.D. et al. // Gastroenterology. — 1995. — N 109. — P. 681–691.
4. Farley R., Faller L. // J. Biol. Chem. — 1985. — N 260. — P. 3839–3901.
5. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. // J. Biol. Chem. — 1951. — N 193. — P. 265–275.
6. Miras-Portugal M., Gualix J. // FEBS Lett. — 1998. — N 430. — P. 78–82.
7. Modlin I., Sachs G. // Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz. — 1998.
8. Norby J. // Methods Enzymol. — 1988. — N 156. — P. 116–119.
9. Pintor J., Dias-Hernandez M. // Pharmacol. Ther. — 2000. — N 87. — P. 103–115.
10. Rabon E.C., Reuben M.A. // Ann. Rev. Physiol. — 1990. — N 52. — P. 321–344.
11. Scott D.R., Helander H.F., Hersey S.J., Sachs G. // Biochim. Biophys. Acta. — 1993. — N 1146. — P. 43–80.
12. Shin J.M., Besanson M., Prinz C. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1994. — N 8. — P. 11–23.

Effect of eradication therapy on the ion-transporting ATPases activity in stomach mucosa in patients with peptic ulcer of duodenum

Rubtsov A.M., Lopina O.D., Ivashkin V.T.

The method of the membrane ATPases activity registration (including proton ATPase of mitochondrions, Na, K-ATPase, H, K-ATPase and «basal» Mg-ATPase) in the fraction of the microsomes obtained from the stomach mucosa biopsy specimens of humans was developed. It is known, that eradication therapy in patients with peptic ulcer of duodenum with application of omeprazole and amoxicillin or pylorid and clarithromycin provides prolonged (at least for 4 wks after cessation of treatment) decrease of H,K-ATPase – the proton pump activity, as well as the other ATPases in the rough fraction of microsomes in cardial and antral mucosa biopsies. However, even after the therapy, H, K-ATPase activity considerably exceeds activity of this enzyme in control group.

Key words: H,K-ATPase, Na,K-ATPase, mitochondrial ATPase, stomach mucosa, duodenal ulcer.

УДК [616.342-002.44-06:616.98:579.835.12]-085.2

Эффективность и безопасность тройной терапии больных *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

М.А. Ливзан, И.К. Предвечная, С.И. Мозговой, А.В. Кононов
(Омская государственная медицинская академия, Омский диагностический центр)

В статье приведены результаты открытого проспективного контролируемого исследования эффективности и безопасности тройной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. В результате недельного курса лечения препаратами первой линии (ультоп, фромилд, хиконцил; KRKA, Словения) удалось купировать клинические симптомы и достичь рубцевания язвенного дефекта у всех пациентов при эрадикации инфекции у 90% из них.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, язвенная болезнь.

Современные стандарты терапии язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), направлены на уничтожение инфекции [10, 14]. Именно благодаря эрадикации бактерии удастся добиться быстрого купирования симптомов заболевания, более качественного рубцевания язвенного дефекта, снизить частоту осложнений и рецидивов, повысить качество жизни пациентов и фактически достичь излечения язвенной болезни [13, 17]. Эти положения, доказанные в хорошо спланированных, проспективных мультицентровых исследованиях, проведенных в соответствии с требованиями GCP, позволили с максимальной степенью доказанности научных данных включить *H. pylori*-ассоциированную язвенную болезнь в на-

стоятельно рекомендуемые показания для проведения эрадикационной терапии (заключительный документ второго Маастрихтского консенсуса 2000 г.) [10, 14]. Этим же соглашением установлены и очень жесткие требования к комбинированной эрадикационной терапии, способной в контролируемых исследованиях уничтожать бактерию, как минимум, в 80% случаев и не вызывающей вынужденной отмены препаратов вследствие побочных эффектов (допустимых менее чем в 5%) или прекращения пациентом приема лекарств по схеме, рекомендованной врачом [14].

При ограниченном бюджете отечественного здравоохранения стратегия медикаментозной терапии базируется на соотношении «затраты-эффективность», т. е., в первую очередь, должны быть

рекомендованы к применению препараты с наиболее благоприятным соотношением затрат на лечение и результатов. Схемы антигеликобактерной терапии на основе ингибиторов протонного насоса по стоимости являются дорогостоящими (основной антибиотик, который используется в схеме — кларитромицин), но они являются рентабельными, если сравнивать их с любыми режимами противоязвенной терапии. В региональных условиях перспективность применения схемы связана с отсутствием резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину [5]. Математическое моделирование показывает, что более высокие материальные затраты впоследствии окупаются, если иметь в виду расходы на лечение или предупреждение рецидивов [16]. Так, проведе-

ние эрадикационной терапии больных *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью позволяет только в Санкт-Петербурге экономить за счет уменьшения числа рецидивов 26 млн рублей в год [3]. Современный фармацевтический рынок предлагает врачу и пациенту широкий спектр препаратов первой линии для эрадикационной терапии — оригинальных и дженериков, что влечет за собой необходимость выбора наиболее эффективных средств при минимальных затратах. В этой связи актуальна оценка результативности и безопасности терапии качественными дженериками с доказанной биоэквивалентностью оригинальным препаратам, позволяющими минимизировать затраты на лечение [12, 17].

Цель настоящего исследования: изучить эффективность и безопасность эрадикационной терапии препарата первой линии (ультоп 20 мг 2 раза в сутки; фромилид 500 мг 2 раза в сутки; хиконцил 1000 мг 2 раза в сутки) у больных язвенной болезнью в стадии обострения в открытом проспективном несравнительном контролируемом исследовании.

Материал и методы исследования

Протокол исследования был одобрен локальным научным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии и включал в себя клиническое и эндоскопическое обследование пациентов со взятием гастробиоптатов (первый визит) с последующим назначением недельной эрадикационной терапии, динамическое клиническое наблюдение (через 3 дня от начала лечения, на следующий день и через 4 нед после окончания эрадикационной терапии — второй—четвертый визиты) и повторное клинико-эндоскопическое обследование со взятием гастробиоптатов (пятый визит) спустя 4 нед от окончания лечения.

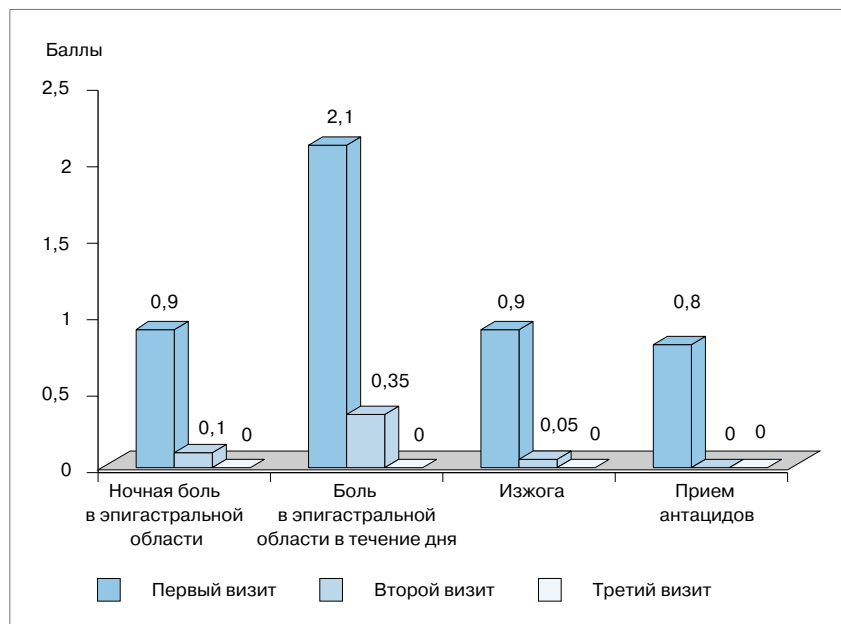


Рис. 1. Динамика выраженности клинических симптомов заболевания

Критерии включения в исследование: пациенты, страдающие язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ДПК) с признаками и симптомами обострения, в возрасте от 18 до 70 лет; наличие *H. pylori* подтверждено быстрым уреазным тестом и при гистобактериоскопическом исследовании; информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения из исследования:** пациенты с повышенной чувствительностью к любому из препаратов, используемых в предлагаемой схеме лечения; прием медикаментов, которые могут влиять на течение заболевания; пациенты, которые не хотят или не могут строго придерживаться требований протокола.

Для достижения цели исследования мы оценивали как биологически значимые результаты (рубцевание язвенного дефекта, эрадикация *H. pylori*), так и клинически значимые (купирование клинических симптомов заболевания, отсутствие побочных эффектов). Изучение этих феноменов осуществлялось посредством опроса и осмотра больных, выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) со

взятием 4 гастробиоптатов (по большой и малой кривизне из антрального отдела и тела желудка) и их гистологическим и гистобактериоскопическим исследованием, а также с помощью уреазного теста. Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали разработанную на основе Сиднейской системы классификации хронического гастрита визуально-аналоговую шкалу для полуколичественного определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *H. pylori*.

В исследовании участвовали 20 больных с *H. pylori*-ассоциированной дуоденальной язвой, среди которых было 9 женщин и 11 мужчин в возрасте от 20 до 59 лет (средний 41,5 года). Язвенной болезнью страдали в течение 5 лет и более 11 пациентов, от 1 года до 4 лет — 7, до 1 года — 1; заболевание выявлено впервые у 1 пациента. Средняя продолжительность текущего обострения — от 7 до 30 дней (15,5 дня). У 4 человек в анамнезе имелось указание на предшествующее осложнение язвен-

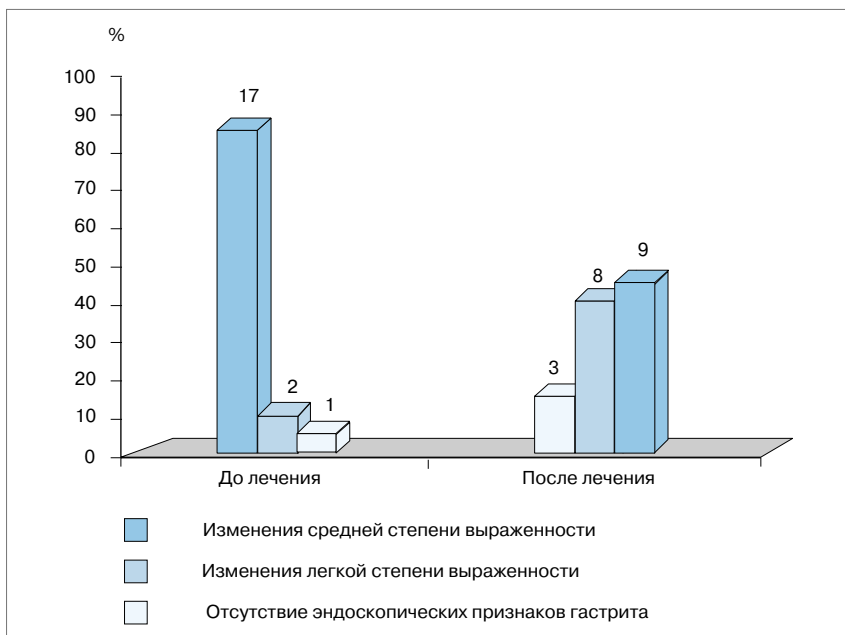


Рис. 2. Динамика эндоскопических признаков гастрита

ной болезни (кровотечение). В период наблюдения осложнений не было. В числе вредных привычек курение отмечено у 12 пациентов, из них 4 выкуривали от 1 до 10 сигарет в день, 4 — от 11 до 20, 4 — 20 и более.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно критериям включения, у всех больных имелись клинические признаки обострения заболевания до начала терапии, которые были купированы ко второму визиту у 13 пациентов, а к третьему визиту — у всех обследованных (рис. 1).

Выраженность клинических симптомов оценивали по балльной шкале: симптом ярко выражен, нарушает ежедневный распорядок дня пациента — 3, симптом средней степени выраженности, иногда нарушает ежедневный распорядок дня — 2, симптом слабой степени выраженности, не нарушает ежедневный распорядок дня — 1, симптом отсутствует — 0. В ходе лечения учитывалось число таблеток, принятых пациентом в течение суток. Балльная шкала позволила проиллюстриро-

вать уменьшение степени выраженности клинической симптоматики в результате проводимого лечения. Клиническая ремиссия заболевания у всех пациентов была достигнута к окончанию недельного курса эрадикационной терапии.

Быстрое устранение проявлений язвенной диспепсии связано с наличием антисекреторного препарата в схеме эрадикации. Именно быстрое и стойкое достижение антисекреторного эффекта позволяет в короткие сроки купировать симптомы заболевания, повысить качество жизни больных, а также усилить антигеликобактерную активность антибактериальных средств и ускорить рубцевание язвенного дефекта слизистой оболочки.

Высокая эффективность схемы сочеталась с хорошей переносимостью препаратов. Нежелательные явления, возникшие на фоне терапии, были легкой степени выраженности и исчезли самостоятельно без принятия каких-либо мер. Нарушение вкуса отмечено у 3 человек, диарея — у 2, слезотечение — у 1. Четкая связь с препаратами установлена в 1 случае, в осталь-

ных оценена как вероятная.

Двукратный прием препаратов в течение суток и их хорошая переносимость позволили обеспечить полную комплаентность.

Все пациенты до начала эрадикационной терапии имели один язвенный дефект слизистой оболочки луковицы ДПК размером до 12 мм. У 2 больных были эрозии слизистой оболочки, а у 19 — эндоскопические признаки гастрита.

Контрольная ЭГДС выполнена через 4 нед после окончания терапии. Язвы зарубцевались у всех обследованных. Помимо рубцевания язвенных дефектов проведенная эрадикационная терапия привела к исчезновению эндоскопических признаков гастрита у 8 больных, а у остальных — к уменьшению степени выраженности эндоскопических изменений, что имеет исключительную клиническую значимость (рис. 2).

В тандеме «гастрит—язва» именно гастрит в зависимости от его топографии и выраженности может как увеличивать, так и уменьшать риск образования язвы [9, 18]. *H. pylori* вызывает развитие хронического гастрита, а затем, при условии наличия множества составляющих, к образованию язвы [11, 12], что и привело к введению понятия «гастрит-ассоциированной язвенной болезни» [8]. Этим феноменом объясняется не только эпителизация язвы при элиминации инфекции, но и редукция гастритических изменений, подтвержденная как при проведении ЭГДС, так и при гистологическом исследовании гастробиоптатов.

До начала терапии у всех включенных в исследование был выявлен активный гастрит различной степени выраженности, у 4 пациентов — атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. Плотность инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами, отражающая активность гастрита, прямо

Морфологические признаки хронического гастрита в антральном отделе желудка до и через 4 нед от окончания эрадикационной терапии ($M \pm \sigma$)

Исследуемая группа	Число больных с признаками хронического гастрита		
	Воспаление	Активность	Атрофия
Поверхностный гастрит, $n=16$	$\frac{2,0 \pm 0,41}{1,19 \pm 0,27}$	$\frac{1,98 \pm 0,32}{0,32 \pm 0,22}$	—
Атрофический гастрит, $n=4$	$\frac{2,0 \pm 0,19}{1,47 \pm 0,19}$	$\frac{1,67 \pm 0,22}{0,53 \pm 0,31}$	$\frac{1,89 \pm 0,27}{1,85 \pm 0,25}$

Примечание. В числителе — до терапии, в знаменателе — через 4 нед после ее завершения.

коррелировала со степенью колонизации слизистой оболочки *H. pylori*. В группе больных с поверхностным гастритом проведенная эрадикационная терапия приводила к снижению плотности мононуклеарного инфильтрата приблизительно наполовину, тогда как в группе лиц с атрофическим гастритом — к 25% снижению того же показателя (см. таблицу). Активность и степень воспаления после лечения достоверно снижались независимо от наличия атрофии ($p < 0,05$ при использовании парного W -критерия Вилкоксона). Атрофические изменения обратному развитию не подвергались ($p > 0,05$).

Эффективность эрадикационной терапии, оцененная на гистологическом уровне, соответствует уже утвердившимся представлениям о том, что персистенция воспалительного инфильтрата при отсутствии инфекции сохраняется до полугода и более. Феномен «самостоятельного» персистирования инфильтрата получил название *ex-Helicobacter pylori*-гастрит и именно с такой персистенцией связана про-

блема оценки дальнейшего прогноза течения процесса [4].

Через 2 нед после окончания терапии отрицательный *H. pylori*-статус зафиксирован у 18 больных. У 2 человек в контроле при постановке быстрого уреазного теста и гистобактериоскопическом исследовании биоптатов слизистой оболочки инфекция была обнаружена, при этом степень колонизации слизистой оболочки у этих пациентов оказалась минимальной. Следовательно, процент эрадикации по принятой схеме составил 90%, что соответствует национальным и международным требованиям [14]. Подобные результаты были получены ранее другими исследователями при использовании оригинальных препаратов: в схеме рабепразол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день данный показатель достигал 95%; лансопразол 30 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день — 80,4%; омепразол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин

500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день — 91% [15] и был существенно ниже при замене оригинального омепразола препаратом-копией — омезом (57,9%) [7]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами выполненного в России двойного слепого контролируемого исследования, в котором недельной терапией ультопом 20 мг 2 раза в день, фромилдом 500 мг 2 раза в день и хиконцилом 1000 мг 2 раза в день эрадикация была достигнута в 92,1% случаев [13].

Заключение

Проведенное исследование позволяет говорить о значительной результативности и безопасности тройной терапии ультопом, фромилдом и хиконцилом. Следует подчеркнуть и высокую экономическую эффективность этой схемы, так как применение высококачественных дженериков, биоэквивалентность которых подтверждена в сертификационных лабораториях, дает возможность снизить затраты на лечение.

Список литературы

- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
- Исаков В.А., Маев И.В., Ганская Ж.Ю., Подгорбунских Е.И. Сравнительный анализ эффективности двух схем эрадикации *Helicobacter pylori* на основе омепразола, кларитромицина и амоксициллина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: результаты двойного слепого, контролируемого исследования // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 6–9.
- Карпов О.И. Фармакоэкономика язвенной болезни: взгляд из Санкт-Петербурга // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 13–16.
- Кононов А.В. *Helicobacter pylori* и воспаление: иллюзия решенных проблем // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 3 (прил. 19). — С. 39–45.
- Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иванников И.О. и др. Резистентность НР к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абхазии в 2001 г. // Педиатрия. — 2002. — № 2 (прил.). — С. 61–63.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щеккина М.И. Ультоп как базисный препарат тройной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 4. — С. 81–84.
- Старостин Б.Л. Современные средства антигеликобактерной те-

- рапии // Воен.-мед. журн. — 2001. — № 10. — С. 58–63.
8. Borsch G. *Campylobacter pylori*: new and renewed insights into gastritis-associated ulcer disease // Hepatogastroenterology. — 1987. — N 34 (5). — P. 191–193.
 9. Calam J., Baron J.H. Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer // BMJ. — 2001. — N 323. — P. 980–982 (27 October).
 10. Current European Concepts in the Management of *Helicobacter pylori* Infection. The Maastricht Consensus Report // Gut. — 1997. — N 41. — P. 8–13.
 11. Dixon M. Acid, ulcers, and *H. pylori* // Lancet. — 1993. — N 342. — P. 384–385.
 12. Hirakawa K., Adachi K., Amano K. et al. *Helicobacter pylori*, peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia // J. Gastroenterol., Hepatol. — 1999. — N 14. — P. 1083–1087.
 13. Labenz J., Tillenburg B., Peitz U., Borsch G. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: clinical aspects // Scand. J. of Gastroenterol. — 1996. — N 215. — P. 111–115.
 14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current Concepts in the Management of *Helicobacter pylori* Infection — The Maastricht Consensus Report 2-2000 // Aliment Pharmacol. Ther. — 2002. — N. 16 (2). — P. 167–180.
 15. Pipkin G.A., Williamson R., Wood J.R. Review article: one-week claritromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori* // Aliment Pharmacol. Ther. — 1998. — N 12 (9). — P. 823–837.
 16. Sonnenberg A., Schwartz S., Cutler A.F. et al. Cost saving in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind multicenter trial // Arch. Intern. Med. — 1998. — N 158. — P. 852–860.
 17. Sipponen P., Varis K., Fraki O. et al. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis // Scand. J. Gastroenterol. — 1990. — N 25. — P. 966–973.
 18. Sipponen P. Peptic ulcer disease. // Whitehead R., ed. Gastrointestinal and oesophageal pathology. 2nd ed. — London: Churchill Livingstone, 1995. — P. 512–523.

Efficacy and safety of triple therapy of patients with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer of duodenum

Livzan M.A., Predvechnaya I.K., Mozgovoy S.I., Kononov A.V.

Article presents the results of the open prospective controlled study of efficacy and safety of the triple therapy at the relapse of *Helicobacter pylori*-associated duodenal peptic ulcer. One-week treatment by drugs of the first line (ultop, fromilid, hiconcil; KRKA, Slovenia) resulted in cessation of clinical signs and healing of ulcerative defect in all patients with eradication rate of 90%.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, peptic ulcer.

УДК [616.33-002.44-06:616.33-008.87:579.835.12]-085.243

Эффективность использования коллоидного субцитрата висмута в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

А.А. Самсонов, И.В. Маев, Н.И. Овчинникова, Ю.С. Шах, Е.И. Подгорбунских
(Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета)

В статье приведены результаты применения коллоидного субцитрата висмута, амоксициллина, тетрациклина или фуразолидона в комплексном медикаментозном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Наблюдали две группы больных по 20 человек с выявленной эндоскопическим методом язвой двенадцатиперстной кишки. Первая группа получала коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в сутки (14 дней), флемоксин солютаб 500 мг 3 раза в сутки (7 дней) и фуразолидон 0,05 г 4 раза в сутки (7 дней), вторая группа – коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в сутки (14 дней), флемоксин солютаб 500 мг 3 раза в сутки (7 дней), тетрациклин 0,5 г 3 раза в сутки (7 дней). Наличие геликобактерной инфекции подтверждали ¹³C – уреазным дыхательным тестом. Лечение сопровождалось лабораторным и эндоскопическим контролем.

Двухнедельные схемы тройной терапии с использованием коллоидного субцитрата висмута, амоксициллина, фуразолидона или тетрациклина показали высокую эффективность эрадикации в лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (85 и 83% соответственно в первой и второй группах), характеризовались низкой степенью выраженности побочных эффектов и были экономически выгодны.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, коллоидный субцитрат висмута.

Язвенная болезнь (ЯБ) относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям желудочно-кишечного тракта, а выбор адекватных схем ее лечения – к числу наиболее актуальных проблем. В настоящее время большое значение в патогенезе язвенной болезни, особенно дуоденальной язвы, придается инфекционному агенту – *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Эпидемиоло-

гические данные, полученные в различных странах мира, свидетельствуют, что 100% язв двенадцатиперстной кишки (ДПК) и более 80% язв желудка связаны с персистенцией *H. pylori* [5]. Антигеликобактерная терапия является стандартом для лечения ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, что отражено в международных и российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологичес-

ких больных [4, 5]. Согласно этим рекомендациям, наиболее эффективным режимом лечения считается тройная терапия, состоящая из базисного препарата (препарат висмута или ингибитор протонной помпы) и двух антибактериальных средств. Выбор антибиотиков имеет ключевое значение, так как именно они определяют эффективность, переносимость и стоимость лечения.

В многочисленных исследованиях показано, что эрадикация *H. pylori* способствует регрессии воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки (СО) желудка и ДПК, восстановлению ее защитных свойств [3, 6, 9]. Одновременно особую важность приобретает фармакологический контроль за эффективностью и безопасностью комбинированной антигеликобактерной терапии как средства предупреждения осложнений лечения, возникающих, по данным ряда авторов, в 10–46% случаев при использовании различных схем эрадикации [8, 9, 11]. Предупреждение побочных действий представляет значительную научно-клиническую проблему.

Эффективность современной эрадикационной терапии ЯБ зависит и от чувствительности штаммов *H. pylori* к ее компонентам. В настоящее время в России наблюдается резкое увеличение штаммов *H. pylori*, устойчивых к нитроимидазолам [5]. Поэтому, весьма актуален на сегодня поиск более действенных режимов эрадикации *H. pylori*. К препаратам, активное использование которых в течение многих лет не только подтверждает их высокую эффективность и безопасность, но и делает перспективным изучение их новых, ранее не изученных, свойств в комплексных эрадикационных схемах, относится коллоидный субцитрат висмута. Основой его использования в схемах антигеликобактерной терапии стала бактерицидная активность в отношении *H. pylori in vitro* [6]. В связи с этим целью нашего исследования явилась разработка новых схем эрадикационной терапии ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, с использованием коллоидного субцитрата висмута и комбинации амоксициллина с фуразолидоном или тетрациклином.

Материал и методы исследования

Исследование эффективности схем противоязвенной терапии проводилось как рандомизированное, открытое, без плацебоконтроля. Отбор больных осуществлялся на основе комплексного обследования, включавшего общепринятые методы субъективного, объективного, лабораторного исследований. Всем пациентам проводились эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией из тела и антрального отдела желудка, суточная рН-метрия, ¹³С-уреазный дыхательный тест (UBT) на инфицирование *H. pylori*. В исследование включались больные с активной дуоденальной язвой размером 5 мм и более, инфицированные *H. pylori* по результатам UBT и гистологического исследования, при котором помимо морфологических признаков *H. pylori* изучались состояния СО желудка и ДПК, характер язвенного дефекта, заживление язвы; гистологическую картину биоптатов оценивали по общепринятым критериям [3–5].

Все больные (40 человек, в том числе 15 женщин и 25 мужчин) имели неосложненную ЯБДПК, ассоциированную с *H. pylori* в стадии обострения. При поступлении они были рандомизированы на две группы, сопоставимые по длительности заболевания, возрасту, полу, приему алкоголя и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Первая* группа (20 больных) получала терапию по следующей схеме: коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в сутки (14 дней), флемоксин солютаб 500 мг 3 раза в сутки (7 дней) и фуразолидон 0,05 г 4 раза в сутки (7 дней); больным *второй* группы (20) назначали коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в сутки (14 дней), флемоксин солютаб 500 мг 3 раза в сутки (7 дней), тетрациклин 0,5 г 3 раза в сутки

(7 дней). Контролем служили 30 здоровых добровольцев.

В течение 1 мес до исследования больные не получали препараты, к которым мог быть чувствителен *H. pylori*. У всех пациентов в анамнезе не отмечено аллергических реакций, оперативных вмешательств на пищевод, желудке и ДПК, онкологических заболеваний. Средний возраст больных составлял 46,9±1,4 года. ЯБДПК диагностирована преимущественно у мужчин среднего возраста (51%). Впервые выявленная язва обнаружена у 50% пациентов, у 30% наблюдалось часто рецидивирующее течение (одно и более обострений в год), у 20% — редко рецидивирующее (1 раз в 2 года и реже). Средняя длительность заболевания составила 3,6 года. Сопутствующие заболевания имелись у 10 больных: ИБС с недостаточностью кровообращения 0–1-й стадии — у 1, хронический бронхит — у 4, гипертоническая болезнь 1–2-й стадии без осложнений — у 2, хронический панкреатит и хронический бескаменный холецистит вне обострения — у 3.

Оценка эффективности эрадикационной терапии проводилась через 4 нед после завершения курса лечения. В этих целях использовались:

1) субъективная оценка ощущения пациентом диспепсии и выраженности болевого и диспептического синдромов в баллах (0 баллов — отсутствие симптомов; 1 балл — легкий диспептический и болевой синдромы; 2 балла — умеренно выраженные диспептический и болевой синдромы; 3 балла — выраженные, тяжело переносимые диспептический и болевой синдромы на фоне лечения);

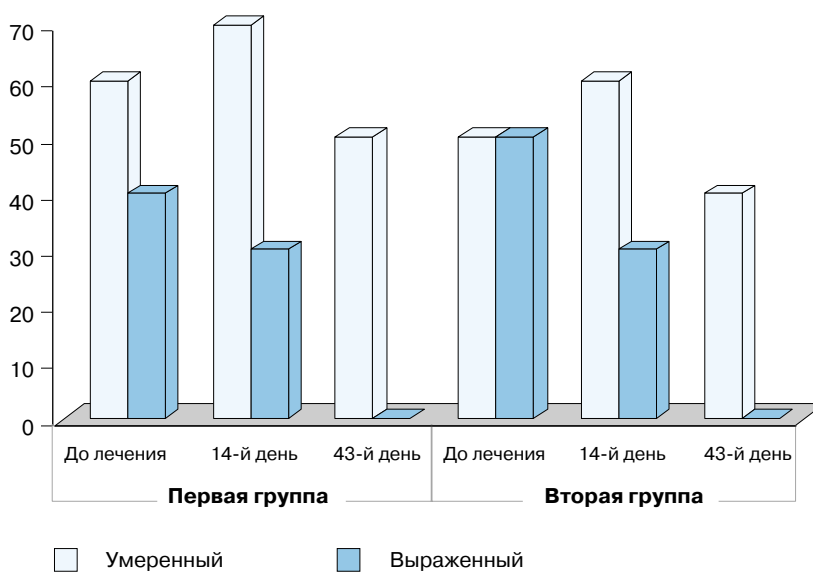
2) оценка репарации и стихания явлений воспаления в СО с помощью эндоскопического и гистологического исследований; признаком заживления язвы являлась полная эпителизация области язвы по данным эндоскопии;

3) оценка эрадикации *H. pylori*. Эрадикация рассматривалась как успешная, если и ^{13}C -уреазный дыхательный тест, и результаты гистологического исследования биоптатов из антрального отдела и тела желудка были отрицательными. ^{13}C -уреазный дыхательный тест проводился в лаборатории клинического центра Института биомедицинской химии РАМН на хромато-масс-спектрометре BreathMATplus («Finnegan») с использованием обогащенной ^{13}C мочевины («Isotec»). Результат выражался как приращение $^{13}\text{C}_2 - \delta^{13}\text{C}_2$ — его экскреции и считался положительным при значениях выше 5‰. По величине $\delta^{13}\text{C}$ судили об инфицированности по стандартной оценочной шкале UBT-теста;

4) биопсия для проведения гистологического исследования. Выполнялась во время эндоскопии до назначения терапии и после курса лечения в 2 точках тела желудка по большой и малой кривизне и в одной — из антрального отдела (в пределах 5 см от привратника по большой кривизне). Оценка биопсийных образцов осуществлялась в соответствии с Международной классификацией (1996 г). Гистологически *H. pylori* определялись в виде мелких прямых и слегка извитых палочек, находящихся в просвете желудка в непосредственной близости от собственной пластинки слизистой оболочки желудка (СОЖ) и на поверхности эпителиальных клеток;

5) анализ суточного профиля рН пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне антигеликобактерной терапии. В начале и в конце лечения пациентам выполняли суточное мониторирование рН в области нижней трети пищевода, тела, антрального отдела и двенадцатиперстной кишки на аппарате «Гастроскан-24» («Исток-Система», Россия). Оценивали следующие параметры:

Частота, %



Изменение СО по степени тяжести хронического гастродуоденита в динамике

— минимальное значение рН тела желудка (гиперацидность констатировали при среднем $\text{pH} < 1,5$);

— % времени от общего с рН пищевода < 4 ;

— общее количество (абсолютные единицы) гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) с $\text{pH} < 4$;

— число случаев ГЭР > 5 мин;

— для оценки ощелачивающей функции привратника определяли среднее значение рН в антральном отделе желудка: $\text{pH} > 6,0$ — компенсация ощелачивания, $\text{pH} 4,0-5,9$ — снижение ощелачивающей функции; $\text{pH} 2,1-3,9$ — субкомпенсация ощелачивания, $\text{pH} < 2,0$ — декомпенсация;

— в двенадцатиперстной кишке оценивали время с $\text{pH} < 3\%$ от общего.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ исходных данных обследования выявил, что ведущим клиническим синдромом в обеих группах был болевой, который регистрировался в 90 и

100% соответственно, причем выраженный и умеренный болевой синдромы были представлены в равной степени.

Второе место по распространенности занимал диспептический синдром. При этом преобладал комплекс симптомов желудочной диспепсии, ведущей была жалоба на тошноту (соответственно 80 и 90%), симптомы кишечной диспепсии отмечались реже.

У всех обследованных при ЭГДС помимо язвенного дефекта слизистой оболочки ДПК был выявлен хронический активный гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori* (см. рисунок).

При проведении суточной рН-метрии у всех пациентов в теле желудка до начала лечения обнаружено непрерывное кислотообразование (табл. 1), гиперацидность выявлена у 95,8 и 93,2% больных первой и второй групп соответственно. Нормального уровня ощелачивания в антральном отделе не зарегистрировано ни в одном случае. Субкомпенсация ощелачивания в антральном отделе отмечалась в

Таблица 1

Данные суточного рН-мониторирования (пищевод и фундальный отдел желудка)
у обследованных больных

Группа	Пищевод			Фундальный отдел желудка
	рН<4, %	Число случаев ГЭР с рН<4	Число случаев ГЭР>5 мин	Минимальный рН
Контроль	4,5±0,4	42,9±4,4	3,5±0,3	1,5±0,04
Первая до лечения	4,6±0,9	25,6±4,1*	1,9±0,2*	0,5±0,02*
Первая после лечения	4,7±0,9	32,1±4,8**	2,0±0,5**	0,7±0,05*
Вторая до лечения	3,9±0,7	28,1±3,4*	1,8±0,3*	0,5±0,03*
Вторая после лечения	4,6±0,8	34,6±4,1**	2,4±0,6**	0,5±0,05**

Примечание: Здесь и в табл. 2:

* достоверность различия показателей до лечения по сравнению с контролем (p<0,05);

** достоверность различия показателей после лечения по сравнению с контролем (p<0,05).

Таблица 2

Данные суточного рН-мониторирования (антральный отдел желудка
и двенадцатиперстная кишка) у обследованных больных

Группа	Антральный отдел желудка			Двенадцатиперстная кишка	
	Средний рН, ед.	Субкомпенсация ощелачивания (%)	Декомпенсация ощелачивания (%)	Компенсированное ощелачивание (%)	Время с рН<3 (%)
Контроль	6,5±1,5	82,0	—	18,0	<12
Первая до лечения	2,6±0,5*	13,0*	87,0*	—	80*
Первая после лечения	2,9±0,1**	61,1**	38,9**	—	31**
Вторая до лечения	2,8±0,4*	11,1*	88,9*	—	75*
Вторая после лечения	3,0±0,08**	75,0**	25,0**	—	35**

первой группе у 13% и во второй группе у 11,1% пациентов с ЯБДПК. Декомпенсация ощелачивания выявлена соответственно у 87 и 88,9% (табл. 2).

По данным гистологического исследования у 25 больных (62,5%) имелось значительное обсеменение *H. pylori* (++++) в антральном отделе. У 4 пациентов помимо антрального отдела инфекция обнаружена в теле желудка.

Полный курс запланированной терапии прошли все 20 человек первой группы и 18 — второй. Два пациента второй группы не прошли полного курса лечения по причине аллергической реакции (крапивница) и выраженной тошноты и диарейного синдрома (по одному случаю). В первой группе побочных эффектов, которые повлекли бы за собой необходимость отмены терапии, не было. Обострений сопутствующих заболе-

ваний в обеих группах не зарегистрировано.

На фоне лечения у 17 из 20 больных первой группы клинические проявления заболевания купированы в течение 3 дней (85%), у остальных — 4 дней (15%); во второй группе — у 12 пациентов к 4-му дню (67%) и у 6 (23%) — к 5-му.

К контрольному сроку (43-й день) язвы зарубцевались у 100% больных, прошедших курс лечения. Причем у 5 пациентов первой группы и у 4 второй уже к 10-му дню после начала терапии на месте язв были обнаружены нежные розовые рубцы. Средний срок рубцевания язв в группах составлял соответственно 14—18 дней (±4 дня) и 14—20 дней (±4 дня).

При анализе динамики клинических проявлений на фоне использования первой и второй схем лечения выявлено, что у больных второй группы болевой

и диспептический синдромы купировались одновременно. Эрадикация *H. pylori* была достигнута в первой группе у 17 из 20 пациентов — ИТТ 85%, per protocol 85%, во второй группе у 15 из 18 — ИТТ 75%, per protocol 83%.

Методом суточного мониторинга рН после рубцевания язвенного дефекта достоверной динамики в желудочном кислотообразовании не обнаружено (см. табл. 1 и 2). В ходе суточного мониторинга рН пищевода у всех обследованных до лечения и после его завершения тенденции к появлению патологических гастроэзофагеальных рефлюксов не наблюдалось.

При изучении динамики активного гастродуоденита у больных обеих групп выявлен параллелизм изменений эндоскопической и гистологической картины (см. рисунок). Причем на 14-й день число пациентов с преобладанием умеренно выра-

женного процесса было на 10% больше в первой группе, чем во второй. Процент выраженного гастродуоденита в обеих группах сократился до нуля, а умеренный гастродуоденит был зарегистрирован в 40 и 60% (соответственно для первой и второй групп). Эти результаты согласуются с данными других авторов [2, 6, 8].

Полноценное рубцевание язвенного дефекта сопровождалось достоверным обратным развитием хронического гастродуоденита и высоким процентом эрадикации *H. pylori* в обеих группах. Однако обращает внимание сохранение гиперацидности в базальную фазу, что можно объяснить увеличением массы париетальных клеток у больных ЯБ, резким повышением чувствительности их рецепторов к гастрину, не исчезающими после проведения эрадикации [3].

Таким образом, нами подтверждена высокая эффективность коллоидного субцитрата висмута в схемах с использованием фуразолидона или тетрациклина в отношении язв двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, не уступающая таковой в схемах с применением ингибиторов протонной помпы (омепразол) [7]. Полученный результат эрадикации (85%) в схеме «коллоидный субцитрат висмута + амоксициллин + фуразолидон» следует считать хорошим. По сведениям

литературы [6, 8, 11], резистентность *H. pylori* к фуразолидону практически не возникает, а штаммов, устойчивых к амоксициллину, в мире найдено крайне мало. Стоймость такой схемы лечения вполне доступна, поскольку ее компоненты не относятся к группе дорогих препаратов. Схема с тетрациклином продемонстрировала также высокую эффективность (83% эрадикации). Вместе с тем суммарное количество побочных эффектов этой схемы было значительно выше — 60% против 32% в первой схеме, что может ограничить ее применение. В то же время выраженность побочных эффектов была крайне незначительной и существенно не влияла на качество жизни и комплаентность пациентов. Отмена лечения только у одного больного из-за аллергической реакции на амоксициллин лишь раз подтвердила безопасность обеих схем и их хорошую переносимость. Все наблюдавшиеся побочные эффекты полностью купировались после завершения терапии.

Исходя из приведенных данных можно ожидать, что предложенные схемы лечения найдут широкое применение в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. С учетом экономических требований рекомендуемые схемы значительно более доступны больным,

особенно по сравнению с ингибиторами протонной помпы.

Оптимизация мер по устранению инфекции *H. pylori* — актуальная задача научных и клинических исследований, в которых еще рано ставить точку. В каждой стране, исходя из особенностей популяции больных, штаммового разнообразия микроорганизма необходима дальнейшая стандартизация антигеликобактерного лечения.

Выводы

1. Схемы тройной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, с использованием коллоидного субцитрата висмута, амоксициллина, фуразолидона или тетрациклина в различных комбинациях являются высокоэффективными, экономичными и не имеют выраженных побочных эффектов.

2. Степень эрадикации *H. pylori* выше в схеме с использованием фуразолидона (85%) по сравнению со схемой, включающей тетрациклин (83%).

3. Побочные эффекты антигеликобактерной терапии по схеме на основе коллоидного субцитрата висмута, амоксициллина и тетрациклина встречаются значительно чаще (60%), чем при лечении с использованием коллоидного субцитрата висмута, амоксициллина и фуразолидона (32%).

Список литературы

1. Абдулхаков Р.А., Гриневиц В.Б., Иванников И.О. и др. Схема тройной терапии на основе препарата де-нол // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 2. — С. 26–30.
2. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993. — С. 362.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М., 1998.
4. Зякун А.М., Цодиков Г.В., Солонанова Е.Н. и др. Использование уреазного дыхательного теста с низким содержанием меченой ¹³С-мочевины в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 24–25.
5. Ивашкин В.Т., Мезро Ф., Ланина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. — М.: Триада-Х, 1999. — С. 255.
6. Исаков В.А. Де-нол (коллоидный субцитрат висмута): перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 32–35.
7. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. — М: ИКЦ «Академкнига», 2001. — 304 с.
8. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Говорун В.М. Методы определения резистентности к *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 2. — С. 54–57.
9. Самедов Б.Х., Богданов И.В., Федоров Ю.А., Самедов Э.Б. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori* — вариант «тройной» терапии с использованием флемоксина солютаба и де-

нола // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 2. – С. 91.

10. European *Helicobacter pylori* Study Group, 1996; *Helicobacter*

pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998, ed. By R.H. Hunt et G.N.J. Tytgat.

12. Liu W.Z., Xiao S.D., Shi Y. et al. Furazolidone- containing short-term

triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 317–322.

Efficacy of colloidal bismuth subcitrate at *Helicobacter pylori* eradication therapy modes in peptic ulcer of duodenum

Samsonov A.A., Mayev I.V., Ovchinnikova N.I., Shakh Yu.S., Podgorbunskikh Ye.I.

Article presents the results of medical treatment of duodenal peptic ulcer associated to *Helicobacter pylori* infection by colloidal bismuth subcitrate, amoxicillin, tetracycline or furazolidone. Two groups of patients with endoscopically proven duodenal ulcer were observed, each included 20 patients. The first group received: colloidal bismuth subcitrate 120 mg q.i.d. (for 14 days), flemoxin solutab 500 mg t.i.d. (for 7 days) and furazolidone 0,05 g q.i.d. (for 7 days); the second group: colloidal bismuth subcitrate 120 mg q.i.d. (for 14 days), flemoxin solutab 500 mg t.i.d. (for 7 days), tetracycline 0,5 g t.i.d. (for 7 days). Presence of *H. pylori* infection was confirmed by ¹³C-urease breath test. The treatment was monitored by laboratory and endoscopic control.

The fortnight modes of triple therapy with application of colloidal bismuth subcitrate, amoxicillin, furazolidone or tetracycline have shown high efficacy of eradication in the treatment of the patients with duodenal peptic ulcer (85 and 83% in the first and second groups respectively), had low level of side effects and was cost-effective.

Key words: peptic ulcer of duodenum, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, colloidal bismuth subcitrate.

УДК 616.12-089-06:616.33-005.1-08

Лечебная тактика при острых гастродуоденальных кровотечениях у больных, перенесших оперативные вмешательства на сердце и магистральных сосудах

Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовский, Е.А. Шипова, Т.К. Хайдурова, А.В. Кокарева
(Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН)

Поставленная задача – определить наиболее эффективные принципы лечения и создать алгоритм тактических действий при острых гастродуоденальных кровотечениях у больных, перенесших операции на сердце и сосудах. В этих целях проанализированы результаты 13 345 операций на сердце и сосудах, выполненных в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Гастродуоденальные кровотечения диагностированы у 114 больных, что составило 0,8% от общего числа оперированных. Летальность составила 18,4%. У подавляющего числа пациентов (86,8%) гастродуоденальные кровотечения развились после операций с искусственным кровообращением. Анализ показал, что эффективность консервативных мероприятий достоверно превышала результативность лечения указанных осложнений с выполнением срочных операций на органах брюшной полости. Экстренные хирургические вмешательства по поводу гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических больных утяжеляют течение послеоперационного периода, ведут к увеличению послеоперационной летальности, что определяет целесообразность их выполнения только при безуспешности консервативной терапии. Разработан алгоритм тактических действий при гастродуоденальных кровотечениях после операций на сердце и сосудах.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые операции, осложнения, гастродуоденальные кровотечения, лечение.

В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению количества операций на сердце и сосудах, особенно с использованием искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на усовершенствование и улучшение обследования и лечения таких больных, абдоминальные осложнения остаются одной из важнейших проблем в кардиохирургии. Кровотечения в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – наибо-

лее частое осложнение со стороны органов брюшной полости после операций на сердце и сосудах. По данным многих исследователей, операции на сердце осложняются развитием гастроинтестинальных кровотечений в 0,2–0,8% случаев, что приводит к достаточно высокой летальности, уровень которой колеблется от 9,6 до 80% [8, 35, 36, 38, 41, 43, 44, 46, 47, 50, 57, 58].

Основным патогенетическим механизмом развития острых

изъязвлений и гастродуоденальных кровотечений (ГДК) после сердечно-сосудистых операций в условиях ИК является гипоперфузия органов спланхнотического бассейна [30, 38, 45, 48, 49, 57, 59]. Особенно чувствительна к постперфузионным ишемии и гипоксии стенка ЖКТ [31, 45, 51, 52]. По мнению большинства авторов, к наиболее значимым клиническим факторам риска развития острых ГДК в послеоперационный пери-

Таблица 1

Распределение больных с ГДК в зависимости от характера патологии сердца и сосудов

Патология сердца и сосудов	Число больных	
	абс.	%
Приобретенные пороки сердца	43	37,7
Ишемическая болезнь сердца	32	28,1
Врожденные пороки сердца	29	25,4
Патология магистральных сосудов	10	8,8
Всего ...	114	100,0

од у кардиохирургических больных следует отнести: пожилой возраст; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; характер оперативного вмешательства (особенность клапана, сочетанные, экстренные и повторные сердечно-сосудистые операции); длительность ИК и время пережатия аорты; послеоперационные кровотечения, гиповолемия и артериальная гипотензия; развитие синдрома низкого сердечного выброса; использование внутриаортальной баллонной контрапульсации, длительной и массивной инотропной поддержки; развитие аритмии, коагулопатии; язвенный анамнез [8, 27, 38, 40, 41, 43, 44, 46, 50, 55, 57]. Кроме того, по данным многочисленных исследований, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) сопровож-

дается развитием медикаментозных язв, увеличивающих риск возникновения ГДК [6, 19, 22, 26, 32, 39, 42, 53, 54]. Существует мнение, что длительная искусственная вентиляция легких и отсутствие энтерального питания играют немаловажную роль в развитии гастроинтестинальных кровотечений [8, 22, 33].

Таким образом, учитывая все многообразие факторов, определяющих возникновение острых язв, и сопутствующие сложные нарушения гемостаза и других систем организма у больных после операций на сердце и сосудах, весьма актуальным является решение важнейшей задачи – выбора оптимальных принципов лечения послеоперационных ГДК. Однако при наличии достаточно большого количества публикаций единого мнения исследователей по данному во-

просу нет. В литературе продолжается дискуссия по поводу основных тактических подходов к лечению этого грозного осложнения, а именно между сторонниками консервативной терапии [43, 47, 57, 60] и последователями раннего хирургического вмешательства [38, 41]. В связи с этим мы посчитали необходимым провести настоящее исследование, целью которого явилось определение наиболее эффективных принципов лечения и создание алгоритма тактических действий при острых гастродуоденальных кровотечениях у больных, перенесших операции на сердце и сосудах.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты 13 345 операций на сердце и сосудах, выполненных в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Острые гастродуоденальные кровотечения в послеоперационный период были диагностированы у 114 больных, что составило 0,8% от общего количества оперированных пациентов. В табл. 1 представлено распределение больных с ГДК в зависимости от характера патологии сердца и сосудов. В табл. 2 отражены общие сведения о видах оперативных вмеша-

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств на сердце и сосудах у больных с ГДК

Вид оперативного вмешательства	Число больных	
	абс.	%
Коррекция сложных врожденных пороков сердца (ИК – 25)*	29	25,4
Одноклапанное протезирование (ИК – 15)	15	13,1
Двухклапанное протезирование (ИК – 10)	10	8,8
Коррекция тривальвулярных пороков сердца (ИК – 5)	5	4,4
Операция Бенталла Де-Боно (ИК – 9)	9	7,9
Удаление миксомы левого предсердия (ИК – 1)	1	0,9
Протезирование клапанов + реваскуляризация миокарда (ИК – 3)	3	2,6
Реваскуляризация миокарда (2–5 шунтов) (ИК – 26)	26	22,8
Реваскуляризация миокарда + резекция аневризмы ЛЖ (ИК – 5)	5	4,4
Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация	1	0,9
Резекция аневризмы брюшного отдела аорты	5	4,4
Реконструктивные операции на сосудах (ветви аорты)	5	4,4
Всего ...	114	100,0

Таблица 3

Распределение больных с ГДК по полу в зависимости от характера патологии сердца и сосудов

Патология сердца и сосудов	Мужчины		Женщины	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Патология магистральных сосудов	10	100,0	—	—
Ишемическая болезнь сердца	31	96,9	1	3,1
Приобретенные пороки сердца	30	69,8	13	30,2
Врожденные пороки сердца	14	48,0	15	52,0
Всего ...	85	75,4	29	24,6

тельств на сердце и сосудах у больных, перенесших ГДК в послеоперационный период.

У подавляющего числа пациентов (99 человек — 86,8%) ГДК развились после операций, выполненных с применением ИК (рис. 1). Искусственное кровообращение проводилось по методике, принятой в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН в условиях непальсирующего кровотока и гипотермии (28–26 °С).

У мужчин ГДК встречались значительно чаще, чем у женщин (75,4 и 24,6%), причем за счет пациентов с различными приобретенными заболеваниями: патологией магистральных сосудов (ПМС), ишемической болезнью сердца (ИБС) и патологией клапанов сердца (ПКС) — табл. 3. После хирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) ГДК выявлены приблизительно в равном количестве у девочек и мальчиков.

В табл. 4 представлено распределение пациентов с ГДК по возрасту в зависимости от ха-

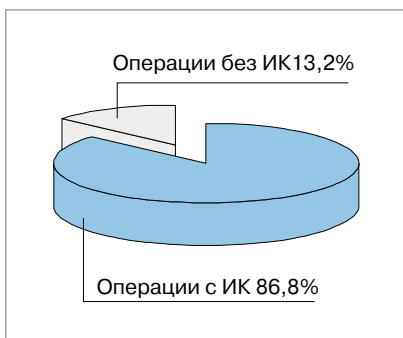


Рис. 1. Характер оперативных вмешательств у больных с ГДК

Таблица 4
Распределение больных с ГДК по возрасту в зависимости от характера патологии сердца и сосудов

Патология сердца и сосудов	Средний возраст, лет ($X_{cp} \pm \sigma$)
Патология магистральных сосудов	62,5±8,1
Ишемическая болезнь сердца	56,5±7,7
Приобретенные пороки сердца	47,2±11,2
Врожденные пороки сердца	6,9±4,7

рактера основной патологии. Наиболее «старшая» возрастная категория отмечена среди оперированных по поводу ПМС и ИБС. Средний возраст детей, перенесших ГДК в послеоперационный период, составил 6,9±4,7 года (все дети были старше 1 года).

Согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), подавляющее большинство оперированных (95,3%) относились к III–IV функциональным классам.

Хронической язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ДПК) с длительным анамнезом (в среднем 7,8±1,4 года) страдали 14 (12,3%) больных, причем двое были ранее оперированы. Всем пациентам с язвенным анамнезом до операции было проведено эндоскопическое исследование слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Обострение язвенной болезни ДПК выявлено только у одного пациента. После проведения консервативной противоязвенной терапии при контрольной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) отмечено полное

рубцевание язвенного дефекта.

Основным методом диагностики источника кровотечения являлась ЭГДС, позволяющая провести не только детальный визуальный осмотр слизистой оболочки, но и различные лечебные манипуляции. Эндоскопические исследования осуществлялись фиброэндоскопами GIF-XP20, GIF-PQ20, GIF-XQ30 фирмы «Olympus» и FG-100PE и FG-100FP фирмы «Fujinon» (Япония).

Все полученные в процессе исследования цифровые данные были подвергнуты статистической обработке и представлены в виде: средняя величина±среднее квадратичное отклонение ($X_{cp} \pm \sigma$) и в процентах (%). Достоверность различий средних значений параметров ($X_{cp} \pm \sigma$) определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с вычислением критерия F. Достоверность различий долей оценивали по критерию z — стандартному нормальному распределению. Для сравнения средних значений нескольких выборок (множественные сравнения) использовали t-критерий Стью-

Таблица 5

Характер источника ГДК в зависимости от патологии сердца и сосудов

Патология сердца и сосудов	Язвенные дефекты		Эрозивные изменения		Критерий достоверности
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ПКС (n=43)	37	86,0	6	14,0	z=6,46, p=0,0001
ИБС (n=32)	27	84,4	5	15,6	z=5,25, p=0,0001
ПМС (n=10)	8	80,0	2	20,0	z=2,24, p=0,025
ВПС (n=29)	25	86,2	4	13,8	z=5,25, p=0,0001
Всего (n=114) ...	97	85,1	17	14,9	z=10,47, p=0,0001

Таблица 6

Локализация источника ГДК в зависимости от патологии сердца и сосудов

Патология сердца и сосудов	Желудок		ДПК		Критерий достоверности
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ПКС (n=43)	16	37,2	27	62,8	z=2,158, p=0,031
ИБС (n=30)	17	56,7	13	43,3	z=0,78, p=0,436
ПМС (n=10)	10	100,0	—	—	—
ВПС (n=27)	19	70,4	8	29,6	z=2,726, p=0,006
Всего (n=110) ...	62	56,4	48	43,6	z=1,764, p=0,078

дента с поправкой Бонферрони. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью IBM PC-1400 методом описательной и вариационной статистики с применением программ Microsoft Excel 7.0, Biostat и Statistica 5.

Результаты исследования

Анализ результатов исследования показал, что в 22,8% случаев (26 больных) кровотечение из верхних отделов ЖКТ являлось одной из составляющих синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Состояние этих больных оценивалось по шкале APACHE II в среднем в $25 \pm 2,2$ балла. В 17,5% случаев ГДК развились на фоне критической острой сердечной недостаточности. В связи с этим до диагностирования ГДК большая

группа пациентов (46 больных — 40,4%) в послеоперационный период нуждалась в проведении длительной искусственной вентиляции легких, массивной инотропной и адекватной трансфузионной терапии с постоянным мониторингом основных гемодинамических показателей (АД, ЧСС, ЦВД). Кроме того, этим пациентам нередко требовалась терапия по поводу коагулопатологических изменений крови и нарушений ритма сердца, являющихся как причиной, так и следствием ГДК. Сочетание ГДК с другими послеоперационными осложнениями выявлены в 18,5% случаев. Менее чем у половины пациентов (47 больных — 41,2%) ГДК являлись изолированными осложнениями послеоперационного периода. Анемия (гемоглобин ниже 110 г/л, в среднем $82,8 \pm 14,8$ г/л) в послеоперационный период до раз-

вития ГДК была диагностирована в 45,6% случаев. Уровень гемоглобина крови в настоящем исследовании не всегда отражал степень кровопотери и дефицит кислородоносителя вследствие ГДК. Величина этого показателя определялась комплексом причин: кровопотерей во время операции и по дренажам операционной раны, физиологической гемодилуцией в процессе ИК, развитием септических осложнений и синдрома ПОН.

Анализируя характер источника ГДК (табл. 5), мы выявили, что в подавляющем большинстве случаев (85,1%) кровотечением осложнялись язвенные дефекты слизистой оболочки желудка и ДПК и только в 14,9% источником кровотечения служили эрозивные изменения слизистой оболочки — простые и геморрагические (z=10,47, p=0,0001). Причем такая зако-

Таблица 7

Характер дефектов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, явившихся источником ГДК

Характер дефектов слизистой оболочки	Число больных	
	абс.	%
Острые дефекты слизистой оболочки	100	87,7*
Обострение хронической язвенной болезни ДПК	14	12,3
Всего ...	114	100,0

* $z=11,253$, $p=0,0001$ в сравнении с обострением хронической язвенной болезни ДПК.

Таблица 8

Методы лечебной эндоскопии при ГДК

Метод эндоскопического гемостаза	Число больных	
	абс.	%
Внутрислизистые инъекции этанола	23	32,8
Клеевые аппликации (МК-8)	19	27,2
Орошение этанолом	8	11,4
Термокоагуляция	3	4,3
Диатермокоагуляция	1	1,4
Сочетание методов	16	22,9
Всего ...	70	100,0

Таблица 9

Характер сочетания методов лечебной эндоскопии при ГДК

Метод эндоскопического гемостаза	Число больных	
	абс.	%
Внутрислизистые инъекции этанола + орошение этанолом	10	62,5
Внутрислизистые инъекции этанола + диатермокоагуляция	3	18,8
Орошение этанолом + диатермокоагуляция	2	12,5
Диатермокоагуляция + клеевые аппликации (МК-8)	1	6,2
Всего ...	16	100,0

номерность обнаружилась независимо от характера патологии сердца и сосудов.

При анализе локализации источника ГДК было выявлено, что, несмотря на то что у большинства пациентов (62 больных — 56,4%) он локализовался в желудке и в меньшей степени в луковице ДПК (48 больных — 43,6%), достоверной разницы этих показателей не отмечено ($z=1,764$, $p=0,078$) — табл. 6.

Кроме того, анализ характера изъязвлений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, явившихся источником ГДК, показал, что обычно (100 больных — 87,7%) язвенные дефекты носили острый характер и только у 14 (12,3%) пациентов с приобретенной патологией сердца и сосудов отмечено их образование на фоне хронической язвенной болезни ДПК ($z=11,253$, $p=0,0001$) — табл. 7.

Большинству пациентов с ГДК (82,5%) для проведения лечения требовались условия отделения интенсивной терапии.

Лечение во всех случаях начинали с комплекса консервативных мероприятий, предусматривающего гемостатическую терапию и методы эндоскопического гемостаза, при необходимости — компенсацию гиповолемии (инфузии объемозамещающих растворов) и анемии, медикаментозное противоязвенное лечение.

Комплекс гемостатических мероприятий включал местные воздействия — локальную гипотермию, эндоскопический гемостаз и общие мероприятия — трансфузии свежезамороженной плазмы, концентрата тромбоцитов, а также парентеральное введение медикаментозных препаратов, оказывающих гемостатический эффект — викасола (менадиона) и дицинона (этамзилата натрия). Местные гемостатические мероприятия проводились всем больным с ГДК, тогда как общие были необходимы пациентам, находящимся в отделении реанимации (94 больных — 82,5%) вследствие развития у них коагулопатических нарушений: гипокоагуляции (74 — 64,9%) вплоть до гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома (20 — 17,5%).

Показанием к переливанию тромбоцитарной массы являлась тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) в результате потребления тромбоцитов у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности (12 больных — 12,8%).

Клиническими критериями продолжения или прекращения проводимой гемостатической терапии являлись обязательный контроль (каждые 12 ч) коагулограммы (времени кровотечения, протромбинованного времени, активированного частичного тромбопластированного времени, уровня фибриногенемии) и развитие рецидива ГДК.

В 61,4% случаев с целью местного гемостаза и профилакти-

ки возникновения кровотечения применялись различные методы лечебной эндоскопии как самостоятельно, так и в различных сочетаниях. Они включали: орошение кровоточащего участка слизистой оболочки этанолом 96,6°, внутрислизистые, паравазальные инъекции этанола 96,6°, клеевые аппликации (МК-8) тромбированного сосуда и язвенного дефекта, термокоагуляцию и диатермокоагуляцию кровоточащего сосуда (табл. 8). Различные сочетания этих методов применялись в 22,9% (табл. 9).

У 10 больных (14,3%) после первичного эндоскопического исследования с применением лечебных методов отмечен рецидив кровотечения, что потребовало проведения повторной ЭГДС. У 6 пациентов с развившейся клиникой рецидива ГДК эндоскопические лечебные методы были эффективны в сочетании с другими консервативными мероприятиями, т. е. эффективность лечебной эндоскопии составила 94,2% (66 больных). Осложнений при проведении лечебных ЭГДС не наблюдалось.

Противоязвенная терапия проводилась всем больным с ГДК. Основным ее компонентом были лекарственные средства, применявшиеся с целью снижения кислотно-пептического фактора, а именно антисекреторные препараты (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, М-холинолитики) и местные антациды. Репаранты (солкосерил или актовегин) использовались в 30 (26,3%) случаев. Гастропротекторы (препараты висмута, сукральфат) назначали пациентам, находящимся в профильных клинических отделениях, т. е. когда имелась возможность самостоятельно применять эти препараты.

Для определения эффективности противоязвенной терапии при ГДК были выделены три группы больных, отличающихся по сочетанию применяемых препаратов различных классов. Оценка проводилась по частоте ре-

Таблица 10
Сравнительная характеристика методов противоязвенной терапии у больных с ГДК после операций на сердце и сосудах

Противоязвенная терапия	Сроки эпителизации язвенных дефектов, сут ($X_{ср.} \pm \sigma$)	Рецидив кровотечения, %
I. H_2 -блокаторы Местные антациды (n=15)	25,9±7,92*	33,3****
II. H_2 -блокаторы М-холинолитики Местные антациды (n=23)	19,96±6,31**	17,4*****
III. H_2 -блокаторы М-холинолитики Местные антациды Репаранты (n=30)	15,87±6,29***	3,3

* $F=6,574$, $p=0,015$ при сравнении со II вариантом терапии.

** $F=5,489$, $p=0,023$ при сравнении с III вариантом терапии.

*** $F=21,357$, $p=0,0001$ при сравнении с I вариантом терапии.

**** $z=0,737$, $p=0,461$ при сравнении со II вариантом терапии.

***** $z=2,014$, $p=0,044$ при сравнении с III вариантом терапии.

Таблица 11
Оценка эффективности применения препаратов – ингибиторов гормона роста

Сравниваемые группы	Рецидив ГДК	
	Абс. число	%
С применением ингибиторов гормона роста (n=30)	2	5,7*
Без применения ингибиторов гормона роста (n=84)	10	11,9

* $z=0,610$, $p=0,542$ при сравнении с группой, в которой ингибиторы гормона роста не применялись.

цидивов кровотечения и срокам эпителизации язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (табл. 10). Сравнительный анализ результатов исследования показал, что общая тенденция в группах больных к снижению сроков эпителизации была достоверной ($F=11,364$, $p=0,0001$). При попарном сравнении этих показателей выявлено, что во II группе сроки эпителизации были достоверно короче по сравнению с I группой ($F=6,574$, $p=0,0015$). В III группе они были достоверно короче, чем в I ($F=21,357$, $p=0,0001$) и во II ($F=5,489$, $p=0,023$).

Сравнение частоты развития рецидивов кровотечения обнаружило, что этот показатель во II группе был меньше, чем в I группе, однако достоверного

различия не установлено (13 и 33,3%; $z=0,737$, $p=0,461$). Это позволило объединить указанные группы для сравнения с III группой, которое выявило достоверное снижение частоты рецидивов ГДК (3,3 и 23,7%; $z=2,014$, $p=0,044$).

Побочных эффектов при использовании противоязвенных средств не отмечено.

Препараты – аналоги ингибитора гормона роста (стиламин и сандостатин), обладающие гемостатическим и антисекреторным действием, применялись у 35 больных (30,7%). Эффективность препаратов этой группы оценивали по частоте повторения кровотечений. Рецидивы отмечены только у 2 (5,7%) человек, что в 2 раза меньше (10 из 84 больных, 11,9%) в

Таблица 12

Виды хирургических вмешательств, выполненных по поводу ГДК

Вид операции	Абс. число	%
Ушивание кровотокащей язвы ДПК с пилоропластикой и тункулярной ваготомией	4	44,4
Резекция ² / ₃ желудка по Гофмейстеру–Финстереру	2	22,2
Ушивание кровотокащей язвы желудка	2	22,2
Пилоропластика (эксплоративное вмешательство)	1	11,2
Всего ...	9	38,6

Таблица 13

Частота хирургических вмешательств по поводу ГДК в зависимости от перенесенных операций на сердце

Характер оперативного вмешательства на сердце	Число больных	
	абс.	%
Коррекция приобретенных пороков сердца	7	77,8
Реваскуляризация миокарда по поводу ИБС	1	11,1
Коррекция врожденных пороков сердца	1	11,1
Всего ...	9	100,0

сравнении с группой пациентов, у которых данные препараты не применялись. И хотя достоверной разницы этих показателей мы не получили (5,7 и 11,9%; $z=0,610$, $p=0,542$), четкая тенденция к снижению частоты рецидивов ГДК при применении ингибиторов гормона роста была отчетливой (табл. 11).

Девяти (7,9%) пациентам потребовалось **экстренное хирургическое вмешательство** по поводу ГДК (табл. 12). Большинство оперированных (77,8%) ранее перенесли вмешательства в связи с приобретенной клапанной патологией сердца ревматического генеза – протезирование клапанов (табл. 13). После выполнения реваскуляризации миокарда по поводу ИБС операция на устранение острого ГДК потребовалась одному пациенту. Единственному ребенку с ГДК после коррекции врожденного порока сердца (пластика дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из ксеноперикарда и протезирование митрального клапана протезом St. Jude) выполнено эксплоративное вмешательство (пилоро-

пластика), необходимость которого была обусловлена тем, что при дуоденотомии фактически вся поверхность начального отдела ДПК на большом протяжении представляла циркулярную эрозированную поверхность, туго заполненную массивным сгустком крови. Поэтому от выполнения большого объема хирургического вмешательства в данном случае было решено воздержаться. Операцию закончили пилоропластикой. Однако на 2-е сутки после лапаротомии развилась клиника рецидива ГДК, в связи с чем проведено экстренное эндоскопическое исследование с применением лечебных процедур (обкалывание и орошение спиртом 96° кровотокащей поверхности слизистой оболочки начального отдела ДПК). Эндоскопический гемостаз дал желаемые результаты. Больному осуществлялся весь комплекс консервативной терапии ГДК. Через 2 нед после контрольной ЭГДС (полная эпителизация эрозированной поверхности слизистой оболочки) пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара.

Характеризуя особенности послеоперационного периода в группе оперированных по поводу ГДК, следует отметить, что все пациенты с приобретенной патологией сердца (8 больных – 88,9%) получали стероидные гормональные препараты. У 2 (22,2%) человек послеоперационный период осложнился развитием синдрома полиорганной недостаточности. Эти факторы и явились причиной возникновения язв слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Наиболее часто язвенные дефекты локализовались в луковице ДПК (7 больных – 77,7%).

Общая летальность при ГДК составила 18,4% (21 больной), причем достоверных различий этих показателей в зависимости от характера патологии сердца и сосудов не выявлено ($p>0,05$) – табл. 14. В 14 (66,7%) случаях смертельный исход явился следствием прогрессирующей дисфункции жизненно важных органов и систем организма у пациентов с синдромом ПОН (табл. 15). Только одна больная погибла от массивного кровотечения из язвы культи желудка.

Для решения вопроса о выборе наиболее эффективной лечебной тактики при ГДК был проведен сравнительный анализ консервативного и оперативного лечения этого осложнения. При этом учитывались частота рецидивов ГДК и показатель летальности. Как видно из табл. 16, число рецидивов в группе лиц, которым проводился комплекс консервативных мероприятий, было достоверно меньше, чем у пациентов, перенесших оперативное вмешательство (10,5 и 44,4%; $z=2,398$, $p=0,016$).

Летальность среди больных с ГДК, которым проводилась консервативная терапия, была в 3 раза меньше, чем в группе оперированных по поводу данного осложнения (16,2 и 44,4%; $z=1,646$, $p=0,1$). Однако анализ причин смерти выявил, что в группе пациентов, леченных консервативно, летальных исходов, обусловленных острой кровопотерей в ЖКТ, не было, тогда как среди оперированных в одном случае смерть наступила вследствие острой массивной кровопотери при рецидиве ГДК.

При изучении исходов лечения больных с ГДК после операций на сердце и сосудах установлено, что эффективность консервативных мероприятий достоверно превышала положительный эффект лечения с выполнением срочных оперативных вмешательств на брюшной полости (92,1 и 55,5%; $z=2,874$, $p=0,004$).

Обсуждение результатов исследования

Анализируя данные литературы по поводу тактики при острых ГДК язвенного генеза, мы обнаружили, что единого мнения в решении этого вопроса нет. Методы лечения, основанные исключительно на консервативном подходе, давно оставлены хирургами, хотя есть данные, что у 85–95% больных кровотечение останавливается спонтанно либо под воздействи-

Таблица 14
Летальность у больных с ГДК в зависимости от характера патологии сердца и сосудов

Патология сердца и сосудов	Летальность	
	абс. число	%
Врожденные пороки сердца ($n=29$)	7	24,1
Приобретенные пороки сердца ($n=43$)	7	16,3*
Ишемическая болезнь сердца ($n=32$)	5	15,6**
Патология магистральных сосудов ($n=10$)	2	20***
Всего ($n=114$) ...	21	18,4

* $z=0,268$; $p=0,789$ в сравнении с группой «врожденные пороки сердца».

** $z=0,512$; $p=0,609$ в сравнении с группой «врожденные пороки сердца».

*** $z=0,170$; $p=0,865$ в сравнении с группой «врожденные пороки сердца».

Таблица 15
Причины летальных исходов у пациентов с ГДК после операций на сердце и сосудах

Причина летальных исходов	Число больных	
	абс.	%
Полиорганная недостаточность	14	66,6
Острая сердечная недостаточность	4	19,0
Сложные нарушения ритма сердца	1	4,8
Массивное легочное кровотечение	1	4,8
Массивное кровотечение в ЖКТ	1	4,8
Всего ...	21	100,0

ем консервативной терапии. Это связано прежде всего с опасностью развития рецидивов кровотечений, частота которых достигает 11,2–40% [3, 4, 7, 12, 21, 23, 28, 29]. В свою очередь, сторонники активной хирургической тактики при ГДК считают, что, несмотря на внедрение эндоскопических и эндоваскулярных методов гемостаза, использование современных противоязвенных лекарственных средств, консервативная тактика не привела к снижению летальности при язвенных ГДК, которая колеблется от 8 до 60% [1, 2, 15, 24, 25, 34, 56]. Главной причиной неудач в лечении, как полагают эти исследователи, является рецидив кровотечения [10, 20, 24]. Общепризнанным компромиссом между консервативным лечением и активным хирургическим вмешательством является так называемая активно-выжидательная тактика [5, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 37].

Ю.М. Панцырев и соавт.

(2000) отмечают, что лечебная тактика у больных с язвенными ГДК должна сочетать активный характер лечебных и диагностических мероприятий с дифференцированным определением показаний к неотложному оперативному вмешательству [17]. Такой подход, по их мнению, позволяет заложить основы сближения взглядов сторонников «консервативно-выжидательной» и «активно-агрессивной» хирургической тактики. В.Г. Вербицкий (1999) считает, что выбор хирургической тактики при язвенном ГДК целесообразно проводить на основании комплексной оценки состояния больного с выделением «группы риска операции», анализа основных диагностических критериев и дополнительных клинико-эндоскопических факторов риска рецидива кровотечения [5].

Нет единого взгляда в решении вопроса о тактике лечения пациентов с ГДК после опера-

Таблица 16

Сравнительная характеристика эффективности консервативного и оперативного методов лечения ГДК

Критерий сравнения	Консервативная терапия	Оперативное лечение	Критерий достоверности
Рецидивы ГДК	10,5 (n=114)	44,4 (n=9)	$z=2,398$, $p=0,016$
Летальность	16,2 (n=105)	44,4 (n=9)	$z=1,646$, $p=0,1$
Эффективность	92,1 (n=114)	55,5 (n=9)	$z=2,874$, $p=0,004$

ций на сердце и сосудах. Большинство авторов отдают предпочтение консервативной терапии, аргументируя такой подход тем, что хирургические вмешательства на брюшной полости после сердечно-сосудистых операций значительно утяжеляют состояние больных и увеличивают показатель послеоперационной летальности [43, 47, 57, 60]. В то же время другие авторы рекомендуют раннее хирургическое вмешательство, позволяющее, по их мнению, добиться более надежного гемостаза и предотвратить рецидив кровотечения [38, 41].

В нашем исследовании сравнительный анализ лечения больных с ГДК после операций на сердце и сосудах дал возможность определить наиболее эффективные и рациональные принципы лечения этого грозного осложнения и сделать вывод: при лечении такого тяжелого контингента больных наиболее целесообразна активная консервативно-выжидательная тактика, заключающаяся в широком применении консервативных методов терапии, включающих гемостатические мероприятия (местные и общие), коррекцию дефицита ОЦК и анемии, комплексное противозвонное лечение и по возможности использование лечебной эндоскопии. Это позволяет уменьшить необходимость хирургического вмешательства по поводу ГДК, характеризующегося неудовлетворительными результатами, и выполнять его только при отсутствии эффекта от консервативных мероприятий. На наш взгляд, неотложное оперативное вмешательство по поводу ГДК у паци-

ентов после операций на сердце и сосудах является «мерой отчаяния». Кроме того, более оправданно применение неотложных паллиативных операций при кровоточащих язвах желудочной и дуоденальной локализации. Целесообразность такой тактики определяется рядом факторов:

- тяжестью основного заболевания сердца и сосудов;
- тяжелым, порой критическим, состоянием пациентов после операций на сердце и сосудах вследствие объема и характера перенесенного вмешательства и развития в ряде случаев серьезных послеоперационных осложнений;
- особенностями проводимой в послеоперационный период терапии;
- высокой степенью оперативно-анестезиологического риска, который определяется перечисленными выше факторами;
- психологическим барьером, стоящим перед хирургом и пациентом, при выборе целесообразности или нецелесообразности повторного оперативного вмешательства.

На основании нашего опыта был разработан и внедрен в практику **алгоритм тактических действий при ГДК после операций на сердце и сосудах** (рис. 2). Представленный алгоритм определяет последовательность и характер действий врача при этом осложнении.

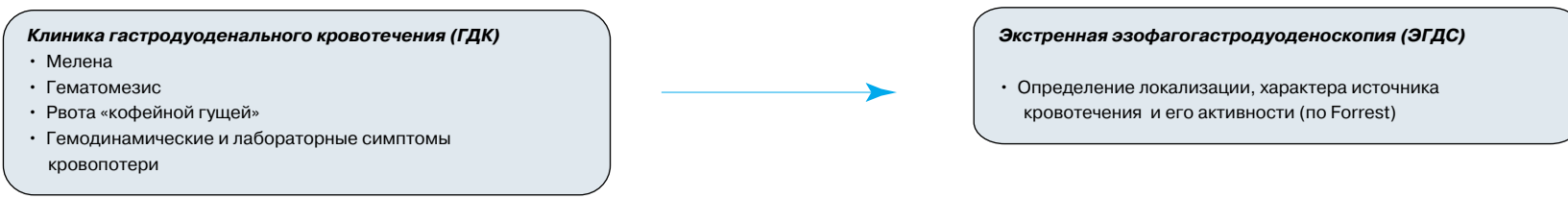
На **I этапе** действия врача должны быть направлены на своевременную и эффективную **диагностику ГДК**. С этой целью надо четко представлять клиническую картину ГДК, ос-

новными признаками которой являются специфические наружные признаки (гематомезис, рвота «кофейной гущей» или их поступление по назогастральному зонду, мелена), а также гемодинамические и лабораторные проявления кровопотери (артериальная гипотензия, тахикардия, снижение уровня гемоглобина и гематокрита крови). Однако необходимо учитывать, что у пациентов после операций на сердце и сосудах клинические проявления ГДК могут быть нетипичными, а изменения гемодинамических и гематологических показателей определяются, помимо кровопотери, объемом и характером перенесенного хирургического вмешательства, развитием тяжелых послеоперационных осложнений и проводимой в послеоперационный период терапией. Поэтому оценка состояния каждого больного должна проводиться с учетом и сопоставлением всех перечисленных выше особенностей.

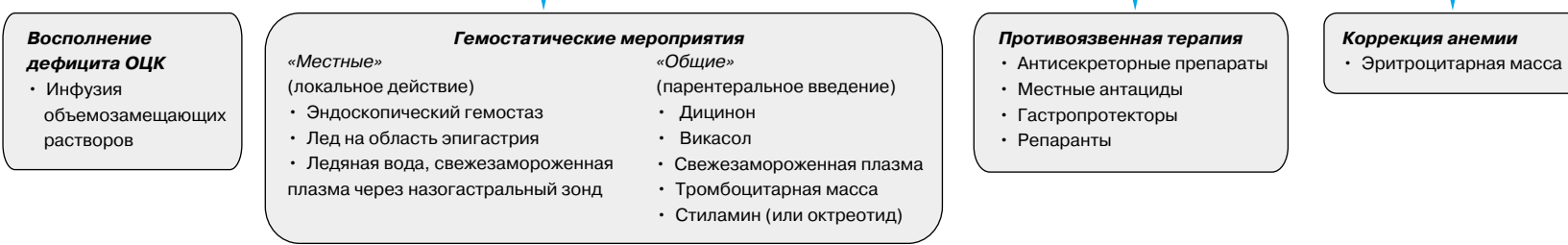
Высокая диагностическая ценность при ГДК принадлежит экстренному эндоскопическому исследованию, которое позволяет выявить локализацию и характер источника кровотечения, а также установить его активность.

II этап предусматривает своевременную и **эффективную терапию ГДК**. У пациентов, перенесших операции на сердце и сосудах, наиболее целесообразна активно-выжидательная тактика, заключающаяся в широком применении консервативных методов терапии. Во время проведения экстренной ЭГДС рекомендуем по возможности

I этап – диагностический



II этап – лечебный



III этап – прогностический

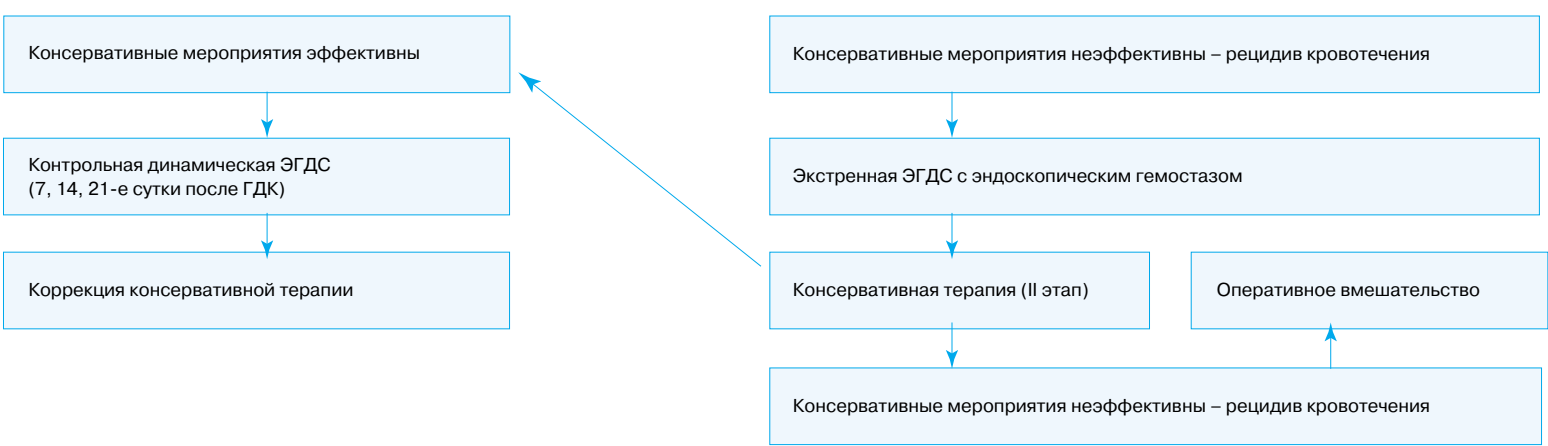


Рис. 2. Алгоритм тактических действий при гастроудоденальных кровотечениях после операций на сердце и сосудах

лечебную эндоскопию с целью местного гемостаза и профилактики рецидива кровотечения. Методы лечебной эндоскопии могут применяться как самостоятельно, так и в различных сочетаниях. Выбор того или иного метода зависит от характера и локализации источника кровотечения, активности и интенсивности последнего (согласно классификации J. Forrest), возраста пациентов (дети или взрослые).

Важнейшим звеном в комплексе лечебных мероприятий при острой, особенно массивной, кровопотере является *трансфузионная терапия*. Потребность в трансфузионных средах, их количество и структура должны определяться в каждом конкретном случае с учетом наблюдаемой клинической картины, объема кровопотери, сопутствующих заболеваний, характера других послеоперационных осложнений, особенностей проводимой терапии, при соблюдении всех современных принципов трансфузионной терапии и обязательной оценке ее адекватности (постоянном мониторинге основных гемодинамических показателей).

В комплекс *гемостатических мероприятий* рекомендуется включать местные воздействия — локальную гипотермию (лед на эпигастральную область, введение в просвет желудка через назогастральный зонд ледяной воды, ϵ -аминокaproновой кислоты и свежезамороженной плазмы), а также общие мероприятия — трансфузии свежезамороженной плазмы и концентрата тромбоцитов, парентеральное введение медикаментозных препаратов, оказывающих гемостатический эффект, таких как викасол (менадион), дицинон (этамзилат натрия), синтетические аналоги ингибитора гормона роста. Гемостатические мероприятия должны применяться с учетом преобладающих коагуляцион-

ных расстройств при обязательном мониторинге свертывающей системы крови.

Противоязвенное лечение должно быть обязательным компонентом консервативных мероприятий. Считаем, что наиболее эффективен комплексный подход к его проведению, заключающийся в сочетанном одновременном назначении антисекреторных препаратов, местных антацидов, гастропротекторов, а также репаративных. Такой подход позволяет, на наш взгляд, максимально снизить желудочную кислотность, уменьшить агрессию кислоты, повысить защитные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки и улучшить ее пролиферативные свойства, усилив регенераторные процессы. Препараты — *аналоги ингибитора гормона роста* необходимо использовать как вспомогательные средства гемостатической и антисекреторной терапии в дополнение к предложенной выше схеме комплексной противоязвенной терапии и методам лечебной эндоскопии. Эффективность их применения при ГДК обусловлена многокомпонентным характером их терапевтического действия: снижением секреции соляной кислоты, уровня пепсиногена, гастрина и других энтеральных гормонов, гемостатическим эффектом вследствие уменьшения кровотока в органах брюшной полости и стимуляцией секреции слизи в желудке.

На **III этапе** определяется *прогноз* грозного осложнения. Основная задача врача на этом этапе — профилактика и своевременная диагностика *рецидива ГДК*. В случае развития клиники рецидива рекомендуем проводить экстренное эндоскопическое исследование с целью определения источника кровотечения, его активности и выполнения местного гемостаза. Кроме того, необходимо продолжение всего комплекса консервативных мероприятий, которые перечислены выше

(II этап). *Хирургическое вмешательство* по поводу ГДК выполняем только при отсутствии желаемых результатов от консервативных мероприятий. При эффективности проводимой терапии ГДК желательно осуществлять эндоскопический контроль (1 раз в 7 дней) за эпителизацией дефектов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ с целью коррекции последующей консервативной терапии, а также определения своевременной выписки больного из стационара или перевода (в случае необходимости и возможности) в другое специализированное медицинское учреждение.

Выводы

Частота развития ГДК в послеоперационный период у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце и сосудах, достигает 0,8%, летальность при этом осложнении достаточно высока и составляет 18,4%.

Эффективность консервативных мероприятий (92,1%) при ГДК у больных после операций на сердце и сосудах обусловлена применением комплексного подхода, включающего гемостатическую, многокомпонентную противоязвенную терапию, коррекцию дефицита ОЦК и анемии, а также методы лечебной эндоскопии.

Лечебная эндоскопия у больных после операций на сердце и сосудах — эффективный малоинвазивный метод местного гемостаза и профилактики рецидива ГДК и часто служит альтернативой хирургическому вмешательству.

Комплексный и интенсивный подход к проведению гемостатической и противоязвенной терапии ГДК позволяет снизить число рецидивов кровотечения и ускорить сроки эпителизации дефектов слизистой оболочки ЖКТ.

В послеоперационный период у кардиохирургических больных при развитии ГДК

наиболее целесообразна активная консервативно-выжидательная тактика, заключающаяся в широком применении всего ком-

плекса консервативных методов интенсивной терапии, что позволяет уменьшить необходимость неотложного хирургичес-

кого вмешательства по поводу ГДК и выполнять его только при отсутствии эффекта от консервативных мероприятий.

Список литературы

1. *Акрамов Э.Х.* Выбор метода хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений: Дис. ... д-ра. мед. наук. — Киев, 1990. — 297 с.
2. *Бачев И.И.* Хирургическое лечение при осложнении язвенной болезни острым кровотечением // *Вестн. хир.* — 1984. — Т. 133, № 9. — С. 14–16.
3. *Братусь В.Д., Гудим-Левкович Н.В., Лиссов И.Л.* Лечение больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями в специализированном центре // *Вестн. хир.* — 1985. — Т. 134, № 4. — С. 126–129.
4. *Братусь В.Д., Федоров Е.А., Лиссов И.Л.* Хирургическое лечение остро кровоточащих гастродуоденальных язв // *Вестн. хир.* — 1990. — Т. 145, № 8. — С. 118–121.
5. *Вербицкий В.Г.* Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1999. — 46 с.
6. *Григорьев П.Я.* Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: Медицина, 1986. — 224 с.
7. *Гринберг А.А., Ермолов А.С., Затевахин И.И.* Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // *Хирургия.* — 1990. — № 2. — С. 81–84.
8. *Духин В.А., Игнатов В.Ю., Рыбалов А.В.* и др. Желудочно-кишечные кровотечения после операций на открытом сердце // *Материалы 4-го Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов.* — М., 1998. — С. 229.
9. *Зайцев В.Т., Велигорский Н.Н.* Специализированная хирургическая помощь при острых желудочно-кишечных кровотечениях // *Хирургия.* — 1984. — № 3. — С. 7–12.
10. *Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е.* Современные подходы к лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений // *Анналы хир.* — 1997. — № 1. — С. 40–46.
11. *Затолоксин В.Д., Гостищев В.К., Новомлинец Ю.П.* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением. — Воронеж, 1984. — 197 с.
12. *Лагода А.Е.* Обоснование принципов индивидуализации хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990. — 336 с.
13. *Маликов Ю.Р.* Хирургическая тактика при гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии: Дис. ... канд. мед. наук. — Ташкент, 1990. — 168 с.
14. *Минушкин О.Н.* Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: некоторые вопросы тактики и стратегии ведения больных // *Consilium med.* — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 453–459.
15. *Панцырев Ю.М.* Хирургическое лечение дуоденальной язвы. Достижения и перспективы вопроса. — М.: Медицина, 1989. — 31 с.
16. *Панцырев Ю.М., Гринберг А.А.* Ваготомия при осложненных дуоденальных язвах. — М.: Медицина, 1979. — 160 с.
17. *Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д., Кузеев Е.А.* Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // *Хирургия.* — 2000. — № 3. — С. 21–25.
18. *Петров В.П., Ерохин И.А., Шелякин И.С.* Кровотечения при заболеваниях пищеварительного тракта. — М.: Медицина, 1987. — 255 с.
19. *Рысс Е.С., Зварту Э.Э.* Фармакотерапия язвенной болезни. — СПб—М.: Невский диалект, Издательство БИНОМ, 1998. — 253 с.
20. *Сурма А.С.* Рецидивы язвенных гастродуоденальных кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 35 с.
21. *Хараберюш В.А., Кондратенко П.Г., Яловецкий В.Д.* Пути улучшения результатов лечения больных с острым желудочно-кишечным кровотечением язвенной этиологии // *Клин. хир.* — 1989. — № 4. — С. 1–4.
22. *Шипова Е.А.* Острые гастродуоденальные кровотечения как осложнение ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце и сосудах (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 373 с.
23. *Шуар Хуссам Фауз.* Факторы риска и обоснование тактики хирурга при кровотечении из хронической язвы желудка: Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1990. — 172 с.
24. *Щеголев А.А.* Обоснование принципов хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 337 с.
25. *Юдин С.С.* Этюды желудочной хирургии. — М., 1955. — 264 с.
26. *Agrawal N., Aziz K.* Prevention of gastrointestinal complications associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 51 (suppl). — P. 17–20.
27. *Baue A.E.* The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patient // *Ann. Thorac. Surg.* — 1993. — Vol. 55. — P. 822–829.
28. *Braniski D., Fon P.J., Pritchett C.J.* et al. Emergency surgery for bleeding duodenal ulcer. 33WCS. — Toronto, 1989. — P. 73–73.
29. *Bumm R., Holscher A.H., Siewert J.R.* Bleeding gastroduodenal ulcer: Definition of risk group and surgical management. 33 WCS. — Toronto, 1989. — P. 169–169.
30. *Christenson J.T., Schmuziger M., Maurice J.* et al. Postoperative visceral hypotension the common cause for gastrointestinal complications after cardiac surgery // *Thoracic & Cardiovascular Surgeon.* — 1994. — Vol. 42, N 3. — P. 152–157.
31. *Cox C.S. Jr., Fleming R.Y.D., Zwischenberger J.B.* et al. Ileal mucosal hypoperfusion during cardiopulmonary bypass // *Crit. Care Med.* — 1992. — Vol. 20. — P. 64.
32. *DelValle J., Lucey M.R., Yamada T.* Gastric secretion // *Yamada T., Alperes D.H., Owyang C.* et al., eds. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. — Philadelphia.: J.B. Lipponcott, 1995. 2. — P. 1340–1352.
33. *Elizagde J.I., Hernandez C., Llach J.* et al. Gastric intramucosal acidosis in mechanically ventilated patients: Role of mucosal blood flow // *Care med.* — 1998. — Vol. 5, N 5. — P. 827–832.
34. *Finsterer H.* Gastric and duodenal ulcers and their complications; treatment by extensive resection // *J. Int. Coll. Surg.* — 1949. — Vol. 12. — P. 599–624.
35. *Halm M.A.* Acute gastrointestinal complication after cardiac surgery (review) // *Amer. J. Crit. Care.* — 1996. — Vol. 5, N 2. — P. 109–118; quiz 119–120.
36. *Huddy S.P.J., Jouse W.P., Peter J.* Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery // *Brit. J. Surg.* — 1991. — Vol. 78. — P. 293–296.
37. *Hunt P.S.* Bleeding gastroduodenal ulcers: selection of patients for sur-

- gergy // *Wld. J. Surg.* — 1987. — Vol. 11. — P. 289–294.
38. *Krasna M.J., Francbaum L., Trooskin S.Z.* et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery // *Surgery* October. — 1988. — P. 773–780.
 39. *Lanza F.L.* A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 2037–2046.
 40. *Lazar H.L., Hudson H., Mc Cann J.* et al. Gastrointestinal complications following cardiac surgery // *Cardiovasc Surg.* — 1995. — Vol. 3, N 3. — P. 341–344.
 41. *Leitman M.I., Paull D.E., Barie P.S.* et al. Intra-abdominal complications of cardiopulmonary bypass operations // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1987. — Vol. 165. — P. 251–254.
 42. *Langman M., Weil J.* et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 1075–1078.
 43. *Mercado P., Farid H., Sintek C.* et al. Gastrointestinal complications associated with cardiopulmonary bypass procedure // *Amer. Surg.* — 1994. — Vol. 10. — P. 789–792.
 44. *Moneta G.L., Misbach G.A., Ivey T.D.* et al. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery // *Amer. J. Surg.* — 1985. — Vol. 121. — P. 1178–1180.
 45. *Mythen M.G., Webb A.R.* Intraoperative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost // *Intensive Care Med.* — 1994. — Vol. 20. — P. 99–104.
 46. *Ohri S.K., Bowles C.T., Siddiqui A.* et al. The Effect of cardiopulmonary bypass on gastric and colonic mucosal perfusion: a tonometric assessment // *Perfusion.* — 1994. — Vol. 9, N 2. — P. 101–108.
 47. *Ohri S.K., Desai J.B., Gaer J.A.R.* et al. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* — 1991. — Vol. 52. — P. 826–831.
 48. *Pastores S.M., Katz D.P., Kvetan V.* Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91, N 9. — P. 1697–1710.
 49. Sabiston. Textbook of surgery, Philadelphia; W.B. Saunders 14th Ed, 1991. — P. 2105–2125.
 50. *Sakarafas G.H., Tsiotos G.G.* Intraabdominal complications after cardiac surgery // *Europ. J. Surg.* — 1999. — Vol. 165, N 9. — P. 820–827.
 51. *Silva E., Blecher S., Kai M.H.* et al. A high gradient between gastric and arterial PCO₂ is related to multiple organ failure and mortality in severe septic patients // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27, N 12. — P. A136.
 52. *Silva E., DeBasker D., Creteur J., Vincent J.* Effect of vasoactive drugs on gastric intramucosal Ph // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26, N 10. — P. 1749–1758.
 53. *Simon L., Hatoum H., Bittman R.* et al. Risk factors for serious non-steroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial // *Fam. Med.* — 1996. — Vol. 28, N 3. — P. 204–210.
 54. *Singh G.* Recent consideration in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy // *Amer. J. Med.* — 1998. — Vol. 105, N 1B. — P. 31–38.
 55. *Spotnitz W.D., Sanders R.P., Hancs J.B.* et al. General surgical complications can be predicted after cardiopulmonary bypass // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221, N 5. — P. 489–496.
 56. *Taylor T.V.* Deaths from peptic ulceration // *Brit. med. J.* — 1985. — Vol. 291. — P. 653–654.
 57. *Tsiotos G.G., Mullany C.J., Zietlow S.* et al. Abdominal complications following cardiac surgery // *Amer. J. Surg.* — 1994. — Vol. 167. — P. 553–557.
 58. *Waldhausen J.A., Orringer M.B.* Complications in cardiothoracic surgery // St Louis. Mosby Year Book. — 1991. — P. 39–59.
 59. *Wallork J., Davidson K.G.* The acute abdomen following cardiopulmonary bypass surgery // *Brit. J. Surg.* — 1980. — Vol. 67. — P. 410–412.
 60. *Welsh G.F., Dozois R.R., Bartholomew L.G.* et al. Gastrointestinal bleeding after open-heart surgery // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* — 1973. — Vol. 65. — P. 738–743.

Medical tactics at acute gastroduodenal bleedings in after cardiovascular surgery

Bokeriya L.A., Yarustovsky M.B., Shipova Ye.A., Khaydurova T.K., Kokareva A.V.

The study was designed to determine the most effective principles of the treatment of acute gastroduodenal bleedings in the patients after cardiovascular surgery and to work out the algorithm of medical tactics. For this, the results of 13 345 heart and vessels operations, carried out at the A.N. Bakulev National center of Cardiovascular surgery of The Russian Academy of Medical Science, were analyzed. Gastroduodenal bleedings were diagnosed in 114 patients that has made 0,8% of all surgeries. The mortality was 18,4%. Most of the patients (86,8%) had gastroduodenal bleeding developed after operations with artificial circulation. The analysis has shown, that for these complications efficacy of conservative treatment was significantly higher, than that of urgent abdominal operations. Emergency surgical interventions for gastroduodenal bleedings in patients after cardiovascular surgery aggravate the course of the postoperative period, increase the postoperative mortality, and so are expedient only at the failure of conservative therapy. The management algorithm for gastroduodenal bleedings after heart and vessels surgery was created.

Key words: cardiovascular operations, complications, gastroduodenal bleedings, treatment.

УДК 616.36 002.1-022.6-074:616.153.915(045)

Структурные и функциональные характеристики биомембран у больных острым гепатитом В

В.И. Кузнецов, Н.Д. Ющук, В.В. Моррисон

(Саратовский государственный медицинский университет, Московский государственный медико-стоматологический университет)

Для оценки цитолиза гепатоцитов у 50 больных различными формами гепатита В и реконвалесцентов исследовались общие фосфолипиды и их фракции в эритроцитарных мембранах с одновременным определением интенсивности свободнорадикального окисления (СРО) методом регистрации спонтанной и перекисной хемилюминесценции (ХЛ).

В зависимости от формы тяжести болезни выявлены конформационные сдвиги структурных липидов биомембран с нарушением липидосинтезирующей функции, что сопровождалось активацией СРО, истощением антиоксидантной системы защиты.

Сохранение у реконвалесцентов гепатита В структурно-функциональной дестабилизации мембран указывало на продолжение патологического процесса в гепатоцитах, обосновывало применение мембраностабилизирующих и антиоксидантных лекарственных средств не только в острый период болезни, но и в период реконвалесценции.

Ключевые слова: острый гепатит В, цитолиз гепатоцитов, биомембраны, фосфолипиды, хемилюминесценция, свободнорадикальное окисление.

Актуальность проблемы связана с широким распространением вируса гепатита В и высоким уровнем заболеваемости им во многих регионах [6, 7, 20, 26].

Вирус, обладая слабым цитопатическим действием, запускает каскад иммунопатологических реакций, вызывающих цитолиз гепатоцитов, который определяет патоморфологические изменения печени и тяжесть течения инфекционного процесса [2, 11, 19, 25]. В данных условиях происходит накопление токсических и ферментных факторов патогенности, потенцирующих цитопатические эффекты, усиливающие дестабилизацию

мембран различных клеток и внутриклеточных органелл, в том числе гепатоцитов, с доказанным нарушением соотношения процессов липопероксидации и системы антиоксидантной защиты [11, 12, 18, 27].

Между тем в клинической практике основным биохимическим индикатором интенсивности цитолиза гепатоцитов выступает активность ферментов метаболических реакций компенсаторно-приспособительной направленности, которые не всегда соответствуют структурно-функциональным поражениям клеток [5, 9, 16].

В связи с изложенным *целью работы* явилось изучение про-

цессов свободнорадикального окисления с параллельным определением структурных компонентов в эритроцитарных мембранах при различных формах и в разные периоды острого гепатита В, что позволяет дополнить существующие представления о патогенезе болезни и предложить методы индикации поражения гепатоцитов.

Материал и методы исследования

Обследовано 50 больных острым гепатитом В и реконвалесцентов. У 13 человек была легкая форма болезни (*первая группа*), у 28 — среднетяжелая

Таблица 1

Структурные липиды эритроцитарных мембран у больных острым гепатитом В в период разгара болезни

Группа обследованных	Показатели липидов, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$						
	ОФЛ, ммоль/л	ЛФХ, %	ФХ, %	СМ, %	ФС, %	ФЭА, %	ФК, %
Контроль (n=20)	3,40±0,14	0,61±0,06	29,08±0,61	25,08±0,62	14,67±0,46	25,31±0,83	1,79±0,12
С легкой формой болезни (n=7)	3,56±0,22	0,54±0,05	29,36±0,59	26,61±0,48	14,91±0,45	26,76±0,51	1,73±0,10
p	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10
Со среднетяжелой формой болезни (n=8)	2,47±0,18	0,97±0,07	26,41±0,82	28,06±0,80	14,79±0,50	28,86±0,79	1,49±0,13
p	<0,002	<0,002	<0,05	<0,025	>0,10	<0,025	>0,10
p ₁	<0,01	<0,002	<0,05	>0,10	>0,10	>0,05	>0,10
С тяжелой формой болезни (n=6)	2,27±0,16	1,10±0,06	24,67±0,38	29,18±0,75	13,50±0,31	29,27±0,60	2,27±0,29
p	<0,002	<0,002	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	>0,10
p ₁	<0,01	<0,002	<0,01	<0,05	<0,05	<0,025	>0,10
p ₂	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,05	>0,10	<0,05

Примечание. Здесь и далее: p – достоверность различий с показателями контрольной группы, p₁ – с данными, полученными у больных с легкой формой гепатита В, p₂ – со среднетяжелой формой болезни, p₃ – с результатами периода разгара болезни.

Таблица 2

Структурные липиды эритроцитарных мембран в 1 – 2-й месяцы реконвалесценции острого гепатита В

Группа обследованных	Показатели липидов, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$						
	ОФЛ, ммоль/л	ЛФХ, %	ФХ, %	СМ, %	ФС, %	ФЭА, %	ФК, %
Контроль (n=20)	3,40±0,14	0,61±0,06	29,08±0,61	25,08±0,62	14,67±0,46	25,31±0,83	1,79±0,12
Реконвалесценты с легкой формой болезни (n=6)	3,47±0,26	0,58±0,05	29,33±0,56	26,68±0,47	15,00±0,49	26,48±0,48	1,92±0,09
p	>0,10	>0,1	>0,10	>0,05	>0,10	>0,10	>0,10
p ₃	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10
Реконвалесценты со среднетяжелой формой болезни (n=10)	2,81±0,15	0,53±0,04	28,18±0,79	28,21±1,24	15,30±0,67	26,00±0,70	1,78±0,07
p	<0,025	>0,10	>0,10	<0,05	>0,10	>0,10	>0,10
p ₁	<0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10
p ₃	>0,10	<0,001	>0,10	>0,10	>0,10	<0,05	>0,10
Реконвалесценты с тяжелой формой болезни (n=6)	2,46±0,27	0,75±0,06	26,74±0,85	28,52±0,94	15,26±0,67	26,94±0,55	2,10±0,09
p	<0,025	>0,10	>0,05	<0,05	>0,10	>0,10	>0,10
p ₁	<0,025	>0,05	>0,05	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10
p ₂	>0,10	<0,05	>0,10	>0,10	>0,05	>0,10	<0,05
p ₃	>0,10	<0,01	>0,05	>0,10	>0,10	<0,05	>0,10

(вторая группа) и у 9 – тяжелая (третья группа). Исследования проведены в период разгара болезни и в 1–2-й месяцы реконвалесценции. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Для изучения структурных компонентов мембран, получения эритроцитов, выделения эритроцитарных мембран использовались биохимические методы, включая тонкослойную

хроматографию [8, 10, 15].

Основываясь на предположении, что эритроцитарные мембраны косвенно отражают структурно-функциональные характеристики биомембранного пула организма, поскольку значительная часть структуры плазматических и внутренних мембран представлена фосфолипидами [1, 22], определяли общие фосфолипиды (ОФЛ) и их фракции: лизофосфатидилхолин

(ЛФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), фосфатидную кислоту (ФК). Анализ активности процессов СРО был проведен методом регистрации сверхслабого свечения в эритроцитарных мембранах на хемилуминометре ХЛМ 1ц-01. В качестве индуктора свечения применяли перекись водорода. Были рассчитаны показатели спонтан-

Таблица 3

Перекисная хемилюминесценция эритроцитарных мембран у больных острым гепатитом В в период разгара болезни и в 1–2-й месяцы реконвалесценции, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа обследованных	Спонтанная ХЛ	Максимальная ХЛ	Суммарная ХЛ
Контроль ($n=20$)	111,65±14,93	1136,10±119,32	3131,03±246,33
С легкой формой болезни ($n=7$)	119,71±4,99	1244,86±47,90	3705,14±292,74
p	>0,10	>0,10	>0,10
Со среднетяжелой формой болезни ($n=8$)	150,25±8,43	1607,50±90,03	5349,37±314,95
p	<0,05	<0,025	<0,001
P ₁	<0,025	<0,01	<0,01
С тяжелой формой болезни ($n=6$)	195,17±10,46	2302,33±218,42	7116,83±485,00
p	<0,01	<0,001	<0,001
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,025	<0,05	<0,025
Реконвалесценты с легкой формой болезни ($n=6$)	112,83±4,95	1110,67±43,25	3088,00±148,07
p	>0,10	>0,10	>0,10
P ₃	>0,10	>0,05	>0,10
Реконвалесценты со среднетяжелой формой болезни ($n=10$)	125,90±2,86	1388,80±39,90	4413,70±208,24
p	>0,10	>0,05	<0,01
P ₁	<0,05	<0,002	<0,002
P ₃	<0,05	>0,05	<0,05
Реконвалесценты с тяжелой формой болезни ($n=5$)	132,80±4,23	1382,00±57,91	4501,80±276,47
p	>0,10	>0,10	<0,025
P ₁	<0,025	<0,025	<0,025
P ₂	>0,10	>0,01	>0,10
P ₃	<0,002	<0,01	<0,01

ного свечения, максимальной хемилюминесценции — наибольшей интенсивности свечения за время измерения, светосуммы — суммарной ХЛ всего периода измерения [3, 4, 13, 14].

Результаты обследования больных и реконвалесцентов приведены в табл. 1–3.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным, у больных **первой группы** в период разгара болезни не выявлено изменений в содержании общих фосфолипидов и их фракций в эритроцитарных мембранах. При определении показателей перекисной хемилюминесценции мембран у них не обнаружено также достоверных отличий от контроля. Не произошло в этой группе существенных изменений в показателях структурных липидов мембран и перекисной хемилюминесценции и в период реконвалесценции. Во **второй группе**

в период разгара болезни отмечено снижение содержания общих фосфолипидов в эритроцитарных мембранах, сопровождавшееся повышением уровня ЛФХ, СМ, ФЭА и уменьшением содержания ФХ. Сдвиги структурных компонентов эритроцитарных мембран у этих больных сопровождались увеличением интенсивности спонтанной, максимальной, суммарной ХЛ, что указывало на активацию процессов липопероксидации с образованием свободных радикалов и истощением системы антиоксидантной защиты. В 1–2-й месяцы реконвалесценции в мембранах сохранялось сниженное содержание общих фосфолипидов с увеличенным процентным содержанием СМ при восстановленном содержании остальных фосфолипидных фракций. При исследовании перекисной ХЛ у больных этой группы отмечено увеличение суммарной ХЛ, что свидетельствовало о повышенной способности к окислению в мембранах

эритроцитов и не восстановления системы антирадикальной защиты.

В **третьей группе**, так же как и во второй, обнаружены аналогичные изменения в показателях структурных липидов и СРО эритроцитарных мембран. Тяжелая форма болезни в период ее разгара сопровождалась выраженным снижением общих фосфолипидов мембран, более значительными сдвигами фосфолипидных фракций, интенсификацией перекисной ХЛ. У реконвалесцентов сохранялось более низкое содержание общих фосфолипидов в мембранах, а в их спектре, наряду с повышенным содержанием СМ, оставалось высокое содержание ЛФХ. Сдвиги структурных липидов сопровождалась повышенной способностью к окислению, не восстановлением антиоксидантной системы.

Таким образом, при исследовании структурно-функциональных характеристик эритроцитарных мембран у больных

гепатитом В обнаружено нарушение синтеза фосфолипидов клетками с изменением процентного соотношения их фракций. Этот процесс, с *одной стороны*, сопровождался, вероятно, интенсификацией метилирования фосфолипидов, приводящей к накоплению реактогенного лизофосфатидилхолина и арахидоновой кислоты в биомембранах, что приводило к изменению их вязкости, текучести, усилению входа Ca^{2+} в клетку. С *другой стороны*, происходила активация клеток-мишеней и усиление метаболизма фосфолипидов и системы циклических нуклеотидов с последующим высвобождением биологически активных веществ, что характеризует состояние биомембран как типовую реакцию с заменой легкоокисляемых липидов на трудноокисляемые — реакцию, сопровождающуюся

активацией липопероксидации с истощением системы антирадикальной защиты и созданием ситуации запуска апоптоза или некроза клеток [12].

Сохранение дестабилизации мембран в период реконвалесценции гепатита В отражает наличие цитолитических процессов в клетках, указывая на вероятность перехода болезни в хроническую форму. При этом регистрируемая повышенная активность СРО даже опережает появление высокой активности аминотрансфераз, что получило подтверждение при изучении прочих гемоконтактных гепатитов и в эксперименте на клетках печени [17, 18, 21, 23, 24].

Выводы

1. Обнаруженные в период разгара острого гепатита В сдвиги структурных фосфоли-

пидов и изменение перекисной хемилюминесценции эритроцитарных мембран косвенно отражает интенсивность цитолитических процессов и свободнорадикального окисления в клеточном пуле организма, зависящих от тяжести течения болезни.

2. Методы индикации структурно-функциональных характеристик биомембран при гепатите В могут быть применены для оценки интенсивности цитолиза клеток в острой фазе болезни, а в период реконвалесценции — для выделения группы риска хронизации инфекционного процесса.

3. Сохранение дестабилизации в структуре и функциях клеток в период реконвалесценции вирусной инфекции обосновывает необходимость длительного применения мембраностабилизирующих и антиоксидантных лекарственных средств.

Список литературы

1. *Бобырев В.Н., Воскресенский О.Н.* Антиоксиданты в клинической практике // Тер. арх. — 1989. — № 3. — С. 122–125.
2. *Бондаренко А.Л.* Клинико-иммунологический и генетический анализ гепатита В // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 1999. — № 1. — С. 42–46.
3. *Журавлев А.К., Шерстнев М.П.* Метод регистрации хемилюминесценции плазмы крови // Лаб. дело. — 1985. — № 10. — С. 586–587.
4. *Кузнецов В.И., Станишевская О.Б.* Хемилюминесценция компонентов крови здоровых людей // Там же. — 1991. — № 2. — С. 54–56.
5. *Макашова В.В., Рослый И.М., Солнцева В.Н.* Изменения некоторых биохимических показателей у больных острым вирусным гепатитом В под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 1997. — № 3. — С. 49–52.
6. *Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Лозовская И.Л.* и др. Гепатит В и наркотики // JAMA. — 1999. — Т. 2, № 6. — С. 11–14.
7. *Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В.* Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации // ЖМЭИ. — 2000. — № 1. — С. 50–54.
8. *Петровский В.И., Регерант Т.И., Лизенко Т.И.* Экстракция, разделение и количественное определение липидных фракций сыворотки крови // Лаб. дело. — 1986. — № 6. — С. 339–341.
9. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Покровский В.И.* Ферментация — активный механизм или маркер цитолиза? // Вестн. АМН России. — 2002. — № 8. — С. 3–9.
10. *Семенчук Д.Д., Шклярская Л.Я., Юрченко О.В.* Определение активности АТФаз в эритроцитарных мембранах человека // Врач. дело. — 1981. — № 6. — С. 89–91.
11. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты. — СПб: Теза, 1998. — 391 с.
12. *Томкевич М.С., Турьянов М.Х., Беляева Н.М.* Роль апоптоза в патогенезе вирусных гепатитов и возможности его регуляции // ТОП. — Медицина. — 1998. — № 4. — С. 31–32.
13. *Фархутдинов Р.Р.* Клиническое применение метода регистрации хемилюминесценции крови // Клини. мед. — 1984. — № 12. — С. 18–23.
14. *Фархутдинов Р.Р., Бикмухаметова Х.С., Фатииков Р.Г.* Метод регистрации хемилюминесценции крови в клинической практике // Сов. мед. — 1986. — № 3. — С. 86–89.
15. *Федотов Э.А., Рубин В.И.* Липидный состав, транспортные аденозинтрифосфатазы мембран эритроцитов и методы их исследования в клинике: Метод. рек. — Саратов. 1986. — 19 с.
16. *Шувалова Е.П., Антонова Т.В.* Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов // Тер. арх. — 1996. — № 2. — С. 8–10.
17. *Voga P., dela Pena A., Beloqui O.* et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C // J. Hepatology. — 1999. — Vol. 31, N 5. — P. 808–814.
18. *De Meger S., Gond Z.J., Depla E.* et al. Involvement of phosphatidylserine and nonphospholipid components of the hepatitis B virus envelope in human Annexin V binding and in HBV infection in vitro // Ibid. — P. 783–790.
19. *Kim Y.C., Soug K.S., Yoon G.* et al. Activated ras oncogene collaborates with HBx gene of hepatitis B virus to transform cells by suppressing HBx-mediated apoptosis // Oncogene. — 2001. — Vol. 20, N 1. — P. 16–23.
20. *Merican I., Guan R., Amarapura D.* et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries // J. Gastroenterol., Hepatol. — 2000. — Vol. 15, N 12. — P. 1356–1361.
21. *Okatani Y., Wakatsuki A., Watanabe K.* et al. Melatonin counteracts potentiation by lysophosphatidylcholine of serotonin — induced vasoconstriction in human umbilical artery: relation to

- calcium influx // *J. Pineal Research.* – 2001. – Vol. 30, N 2. – P. 116–122.
22. *Shohet S.B.* Mechanism of lipid renovation in erythrocyte membrane In: *Membrane and disease.* – M., 1980.
23. *Takajama F., Egashira T., Yamanaka Y.* Singlet oxiden generation from phosphatidylcholine hydroperoxide in the presence of copper // *Life Sciences.* – 2001. – Vol. 68, N 15. – P. 1807–1815.
24. *Vendemia G., Gratkagliano I., Portincasa P.* et al. Oxidative stress in symptom-free HCV carriers: relation with ALT flare-up // *Europ. J. clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31, N 1. – P. 54–63.
25. *Vyas G.N., Yen T.S.B.* Hepatitis B virus – biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis // *Viral. Hepatitis.* – 1999. – P. 35–63.
26. *Wilson B.C., Moger L., Schmid G.* et al. Hepatitis B vaccination in sexually transmitted disease (STD) clinic – Asuryeg of STD programs // *Sexually Transmitted Dis.* – 2001. – Vol. 28, N 3. – P. 148–152.
27. *Yamamoto H., Watanabe T., Nizuno H.* et al. The antioxidant effect of DL1-alpha-lipoic acid on copper-induced acute hepatitis in Long-Evans Cinnamon (LEC) rats // *Free Radical Research.* – 2001. – Vol. 34, N 1. – P. 69–80.

The structural and functional characteristics of biomembranes in patients with acute hepatitis B

Kuznetsov V.I., Yuschuk N.D., Morrison V.V.

For an assessment of hepatocyte cytolysis in 50 patients with different forms of hepatitis B and convalescents total phospholipids and their fractions in erythrocytic membranes were determined with simultaneous assay of free-radical oxidation (FRO) intensity by spontaneous and peroxide chemiluminescence (CL) registration.

In relation to disease severity the conformational alterations of biomembrane structural lipids with violation lipid-synthesizing function were detected, accompanied by FRO activation, depletion of anti-oxidative protection system.

Persistence of structural and functional destabilization of membranes in hepatitis B convalescents indicated persistence of the pathological process in hepatocytes, and justified application of the membrane-stabilizing and anti-oxidative drugs not only in the acute phase of disease, but also in reconvalescence period.

Key words: acute hepatitis B, cytolysis of hepatocytes, biomembrane, phospholipids, chemiluminescence, free-radical oxidation.

УДК [616.36-002.12:578.891]-06:616.36-004-092

Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С

А.Л. Бондаренко, С.В. Барамзина

(Кировская государственная медицинская академия, Киров)

Изучено изменение клинико-биохимических показателей у 117 больных, из них у 101 с хроническим гепатитом С (ХГС) и у 16 – с HCV-циррозом печени (ЦП), иммуногенетических и иммунологических данных у 71 пациента с ХГС и у 16 – с ЦП. Выявлены особенности течения HCV-цирроза печени. Установлены иммуногенетические маркеры неблагоприятного течения ЦП. При всех формах хронической HCV-инфекции отмечается угнетение Т-клеточного звена иммунитета. У больных с HCV-циррозом по сравнению с пациентами, у которых диагностирован хронический гепатит С, наблюдается наиболее выраженная и стойкая иммунодепрессия (снижение абсолютного и относительного содержания CD3, CD4, CD8, CD16-клеток), которая чаще обнаруживается у лиц с HLA-A25, A1-A25, Cw2-Cw4.

Ключевые слова: HCV-цирроз печени, иммуногенетические и иммунологические показатели.

На протяжении последних лет в России наблюдается неуклонное повышение заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами, в частности гепатитом С [6–8]. Основной причиной этого является неконтролируемое распространение так называемых «внутривенных наркотиков». В связи с ежегодным приростом числа больных острым гепатитом С и высоким риском его хронизации (60–85%) можно прогнозировать значительное увеличение числа больных HCV-циррозом печени. *Целью работы* явилось установление клинико-anamnestических, иммунологических и иммуногене-

тических критериев неблагоприятного течения гепатита С, способствующих развитию цирроза печени.

Материал и методы исследования

Для решения поставленной задачи были изучены изменения клинико-биохимических параметров у 101 пациента с хроническим гепатитом С и у 16 – с циррозом печени в возрасте от 18 до 78 лет, находившихся на лечении в Кировской городской инфекционной и областной клинической больницах с 1998 по 2001 г. Из всех обследованных мужчин было 70 (59,8%), женщин – 47

(40,2%). Диагностика ХГС и ЦП была основана на клинико-anamnestических данных, повышении активности aminotransferaz в течение 6 мес и более, результатах сканирования и пункционной биопсии печени, обнаружении в крови суммарных анти-HCV, анти-HCV IgM (методом иммуноферментного анализа ИФА) и RNA HCV в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для исключения других вирусных гепатитов методом ИФА определяли следующие маркеры: анти-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, анти-HBe, анти-HDV IgM или IgG. Иммунологические и иммуногенетические параметры изучены у 107 па-

Таблица 1

Эпидемиологическое значение различных путей передачи при разных формах хронической HCV-инфекции, $n = 117$

Путь передачи	ХГС, $n=101$		Цирроз, $n=16$	
	n	$\bar{x} \pm m_{\bar{x}}, \%$	n	$\bar{x} \pm m_{\bar{x}}, \%$
Операции	24	23,8±4,2	7	43,8±12,8
Гемотрансфузии	17	16,8±3,7	4	25,0±11,2
«Внутривенная наркомания»	16	15,8±3,6	—	—
Донорство	10	9,9±2,9	—	—
Беспорядочные половые связи	7	6,9±2,5	—	—
Медицинские манипуляции	6	5,9±2,3	—	—
Внутривенное введение лекарств	4	3,9±1,9	2	12,5±8,5
Бытовой контакт	2	1,9±1,4	1	6,3±6,3
Татуаж, лечение зубов	4	3,9±1,9	—	—
Половой партнер с гепатитом С	1	0,9±0,9	1	6,3±6,3
Причина не установлена	10	9,9±2,9	1	6,3±6,3

циентов (из них у 71 с ХГС и у 16 — с ЦП). Исследование показателей клеточного иммунитета осуществляли в комплементзависимом цитотоксическом тесте (M. Niks и соавт.) при помощи моноклональных антител ОКТЗ, ОКТ4, ОКТ8, ОКТ16, ОКТ21 (фирма «Ortho», США). Изучение HLA-фенотипа проводили в лимфоцитотоксическом тесте по Terasaki с использованием 48 моноклональных гистотипирующих сывороток локусов А, В, С (Санкт-Петербургский НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ). Группу сравнения при исследовании HLA-антигенов составили 795 здоровых доноров [4], а при изучении показателей клеточного иммунитета — 30 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты исследования и их обсуждение

Инфицирование при HCV-циррозе печени происходило главным образом (в 87,5%) при парентеральных вмешательствах в лечебных учреждениях. Роль неоднократных операций в трансмиссии HCV при ЦП была наиболее значимой по сравнению с ХГС (табл. 1). Важное значение в передаче инфекции в этой группе больных имели также гемотрансфузии и внутривенное введение лекарств. Слу-

чаев заражения при употреблении внутривенных наркотиков, ведении неупорядоченной половой жизни у больных ЦП не выявлено. Вероятно, это связано с тем, что инфицирование имело место примерно 20 лет назад, когда наркомания и промискуитет встречались значительно реже. Напротив, при ХГС заражение в основном происходило при беспорядочных половых связях, гемотрансфузиях, «внутривенной наркомании». Значительно чаще HCV-цирроз встречался у женщин (62,5%) в возрасте 40–65 лет. ХГС выявлялся преимущественно у мужчин (64,3%) 25–45 лет. Из-за тяжести состояния в периоды де- и субкомпенсации цирроза и частого развития осложнений (рецидивирующих кровотечений) больные циррозом не способны заниматься даже легким физическим трудом, поэтому инвалидов среди них намного больше по сравнению с больными ХГС (25,0 и 1,9%).

Особенности течения ХГС нередко определяют его исход [1, 3, 5, 11]. В нашем исследовании ХГС часто диагностировался случайно. Типичным у этих больных было преобладание в клинике астено-вегетативного и диспептического синдромов. Клиника HCV-цирроза печени до периода декомпенсации в подавляющем большинстве

случаев также была скрытой, и нередко первыми признаками заболевания являлись рецидивирующие кровотечения и перемежающаяся желтуха. В 75% формирование цирроза происходило через 15–20 лет с момента предполагаемого инфицирования. В половине случаев наблюдалась компенсация, в 18,7% — декомпенсация процесса. Развитие цирроза часто обнаруживалось при обследовании по поводу обострения хронического гастрита (50,0%), холецистита (37,5%), анемии (31,1%), аллергозов (25%), гипертонии (18,8%).

Для ЦП в отличие от ХГС было характерно появление и прогрессирование симптомов портальной гипертензии и печеночной недостаточности (табл. 2). У большинства больных циррозом определялись спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода, пищеводные кровотечения, венозная сеть на теле. Достаточно часто выявлялись желтуха кожи и склер, умеренная гепатомегалия. Первыми симптомами были похудание, выраженная слабость, метеоризм. В сравнении с ХГС достоверно чаще встречались синдромы астении, диспепсии и печеночной недостаточности (см. табл. 2). Основными жалобами у больных данной группы являлись слабость (87,5%),

Таблица 2

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С и HCV-цирроза печени

Клинические данные	ХГС, n=101		Цирроз, n=16	
	n	$\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$	n	$\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$
Синдромы и симптомы:				
портальной гипертензии	—	—	15	93,8±6,3
астенический	51	50,5±4,9***	14	87,5±8,5
диспептический	48	47,5±4,9***	14	87,5±8,5
печеночно-клеточной недостаточности	4	3,9±1,9***	10	62,5±12,5
желтуха	27	26,7±4,4*	9	56,3±12,8
телеангиоэктазии	2	1,9±1,4	5	31,3±11,9
рецидивирующие кровотечения	—	—	5	31,3±11,9
венозная сеть на теле	—	—	3	18,8±10,1
асцит	—	—	2	12,5±8,5
Лабораторные данные:				
общий билирубин, мкмоль/л	101	27,7±3,6	16	42,6±11,8
ГТП, мкмоль/ч.л	20	44,0±9,7*	5	74,0±7,4
γ -глобулины, %	54	21,7±0,7**	10	28,8±2,4
протромбин, %	101	78,0±1,1**	16	70,9±2,4
гемоглобин, г/л	95	147,7±1,9**	15	129,5±5,9
СОЭ, мм/ч	96	5,3±0,7**	16	16,2±3,7
Инструментальные исследования:				
УЗИ и сканирование	78	—	13	—
гепатомегалия, %	44	56,4±5,6	6	46,2±14,3
спленомегалия, %	10	12,8±3,7*	7	53,8±14,4
Биопсия (ИГА в баллах)	9	5,2±1,1***	4	10,8±0,5

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с больными циррозом печени.

кожный зуд (37,5%), боли в области печени (31,3%). Только в группе лиц с циррозом отмечались похудание на 5–6 кг, пищеводные кровотечения (до 2–3 раз в год), что приводило к развитию выраженной анемии. Симптомы портальной гипертензии у этих больных появлялись намного раньше печеночно-клеточной недостаточности, что связано в большинстве случаев с развитием смешанного или микронодулярного цирроза [1, 10].

При HCV-циррозе выявлено небольшое (в 1,5–2,5 раза) повышение активности АлАТ и концентрации общего билирубина (см. табл. 2). Увеличение содержания γ -глобулинов и СОЭ, снижение уровня протромбина указывало на развитие выраженной диспротеинемии и нарушение синтетической функции печени. Повышение индекса Knodell до 10,8±0,5 балла

связано со значительным фиброзом. Высокореplikативные формы цирроза наблюдались в 75% случаев. О длительном латентном течении HCV-вирусного цирроза, относительно компенсированном состоянии больных в этот период и значительной выраженности клинико-лабораторных изменений при декомпенсации заболевания сообщали и другие авторы [6, 7, 11]. Выраженное нарушение клинико-биохимических показателей при циррозе связано с многолетней персистенцией вируса, необратимым цирротическим изменением печени и тяжелой сопутствующей патологией [5, 10].

Вирусный цирроз является конечной фазой, исходом инфекционного процесса [3, 7, 10]. От того, в какие сроки произойдет формирование цирроза, а также его декомпенсация,

зависит продолжительность жизни больного. В развитии HCV-вирусного цирроза большое место занимают этиологические (вирус HCV) и генетические факторы, особенности иммунореактивности [1, 10, 12]. С целью изучения роли генетических и иммунологических факторов в формировании HCV-цирроза у наблюдавшихся больных были исследованы HLA-антигены и показатели клеточного иммунитета. Установлено, что предрасположенность к ХГС ассоциирована с антигенами А29, А30, В18, В35, Сw2 и сочетаниями А10-В40, А1-В35, А9-В8, А1-А25, В18-В41; к HCV-вирусному циррозу — с В18, Сw2, Сw4, гаплотипами — А1-В41, А30-В18, А10-В40, фенотипами — А1-А25, В8-В16, В18-В41 (табл. 3). Риск формирования HCV-цирроза значительно увеличивался у но-

Таблица 3

Отдельные гаплотипы, фенотипы локусов А, В, С и показатели RR, EF, у пациентов с ХГС и HCV-циррозом печени

Гаплотипы, фенотипы	Здоровые, n=795 (Г.А. Зайцева, 1989)	ХГС, n=71			Цирроз печени, n=16		
		%	RR	EF	%	RR	EF
A1	22,9	22,5	0,9	—	37,5	2,1	0,2
A25	5,53	11,3	2,26	0,06	18,75	4,3	0,1
A29	1,13	5,6**	6,8	0,06	—	—	—
A30	0,5	5,6*	11,7	0,05	6,25	17,0	0,05
B18	11,32	22,5°	2,3	0,1	31,25*	3,7	0,22
B35	22,78	32,4*	1,9	0,15	37,5	1,8	0,17
Cw2	10,9	29,6*	3,5	0,2	37,5°	5,1	0,29
Cw4	26,1	38,0	1,7	0,16	75,0*#	7,8	0,7
A1-B41	0,17	2,8°	19,1	0,03	6,3°	51,3	0,06
A1-B35	0,27	8,5*	31,5	0,08	6,3	30,7	0,06
A3-B18	0,35	5,6*	15,1	0,05	18,8*	58,7	0,2
A3-B41	0,08	—	—	—	6,3°	51,3	0,06
A9-B8	0,02	2,8*	57,2	0,01	—	—	—
A10-B40	0,14	5,6*	35,3	0,05	6,3°	51,3	0,06
A25-B41	0,09	—	—	—	6,3°	51,3	0,06
A1-A25	0,5	4,2°	8,9	0,04	12,5*	30,3	0,1
B8-B16	0,1	—	—	—	6,3*	51,3	0,06
B18-B41	0,1	2,8°	17,1	0,03	6,3*	51,3	0,06
B18-Cw4	—	7,0	—	—	31,3#	—	—
Cw2-Cw4	—	5,6	—	—	18,8	—	—
A2-B35-Cw4	—	1,4	—	—	18,8#	—	—

*p<0,05, °p<0,01, **p<0,001 по сравнению со здоровыми. # p<0,05 по сравнению с больными хроническим гепатитом С.

сителей А30, Сw4, В40, Сw2, А25, В18. Еще выше он был у пациентов, имеющих следующие сочетания антигенов (в порядке убывания RR): А3-В18, В8-В16, В18-В41, А1-В41, А10-В40, А1-А25. По сравнению с больными ХГС при циррозе достоверно выше был уровень антигена Сw4, также значительно чаще отмечались HLA-A1, А25, В35. Обнаружено достоверное повышение частоты встречаемости по сравнению с моноинфекцией сочетаний В18-Сw4, А2-В35-Сw4, а HLA-А3-В41, А25-В41, В8-В16 встречались только у пациентов с циррозом печени (см. табл. 3). По всей видимости, перечисленные особенности можно отнести к провозирующим в плане формирования вирусного цирроза у больных с ХГС. Необходимо отметить, что антигены А25, А30, Сw2, А10-В40 были характерны для ХГС с высокой

активностью и репликацией HCV-вируса. Данные характеристики способствуют быстрой трансформации гепатита С в цирроз.

Ведущей функцией системы HLA является регуляция иммунного ответа [2, 5, 8, 9]. Специфика клеточного иммунитета при HCV-циррозе обуславливает скорость развития необратимых изменений в печени. Нами выявлено, что при циррозе печени развивается более выраженный по сравнению с ХГС иммунодефицит Т-системы, который проявляется снижением по сравнению с контролем относительного содержания CD3-клеток ($55,5 \pm 0,6$ и $67,3 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$), CD4 ($28,9 \pm 0,7$ и $34,7 \pm 0,4\%$, $p < 0,001$), CD8 ($21,4 \pm 0,3$ и $25,7 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD3-клеток ($1,13 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$), CD16 ($0,23 \pm 0,03$ и $0,33 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$,

$p < 0,05$), повышением содержания В-лимфоцитов ($14,5 \pm 0,7$ и $11,3 \pm 0,4\%$, $p < 0,001$). Низкий уровень CD4-клеток вызывает нарушение синтеза интерлейкинов, рост и созревание Т-киллеров и NK-клеток, что не позволяет осуществлять элиминацию HCV и ведет к прогрессированию фиброза. В свою очередь, пониженный уровень CD8-клеток способствует увеличению содержания В-лимфоцитов, продукции ими антител и развитию аутоиммунных реакций. У носителей А25, А1-А25 и Сw2-Сw4, которые часто встречались при циррозе, регистрировались значительные нарушения клеточного иммунитета. Так, у лиц с А25+ и А1-А25+ по сравнению с обследованными, не имевшими данных специфичностей, наблюдалась выраженная Т-лимфоцитопения с достоверным снижением относительного содержания CD8-лимфоцитов, повыше-

Таблица 4

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с HCV-инфекцией в зависимости от HLA-антигенов и гаплотипов

HLA	Общие лимфоциты и их субпопуляции, ($\bar{x} \pm m_x$)					
	Лимфоциты	CD3	CD4	CD8	CD16	CD21
A25+, n=14	32,6±1,6°	57,7±0,9	30,8±1,0	22,4±0,4*	11,8±1,0	15,1±0,9*
A25-, n=93	37,7±0,9	58,8±0,3	31,1±0,3	23,5±0,3	12,0±0,4	13,2±0,3
A1-A25+, n=6	29,9±2,2°	57,1±1,9	31,1±1,7	21,0±0,3	12,7±1,8	15,1±0,7
A1-A25-, n=101	37,5±0,9	58,6±0,3	30,9±1,1	23,5±0,3*	11,8±0,4	13,6±0,3
Cw2-Cw4+, n=7	37,3±2,0	57,6±1,1	29,4±1,3	25,0±1,4	9,5±1,1*	15,5±1,0*
Cw2-, Cw4-, n=100	37,0±0,9	58,6±0,3	31,0±0,4	23,3±0,3	12,0±0,4	13,5±0,3

*p<0,05, °p<0,01, °°p<0,001 по сравнению с лицами, не имеющими данный антиген, фенотип.

нием количества CD21-клеток (табл. 4). У лиц, имевших Cw2-Cw4, по сравнению с не имевшими их установлено достоверное снижение относительного содержания НК-клеток и повышение уровня В-лимфоцитов, что затрудняет освобождение гепатоцитов от вируса.

Таким образом, генетически детерминированные особенности иммунного ответа являются одним из факторов предрасположенности к развитию HCV-цирроза печени. Выявленные особенности HLA-фенотипа могут быть использованы в качестве

прогностических критериев развития цирроза печени у больных острым и хроническим гепатитом С.

ВЫВОДЫ

1. Для HCV-цирроза характерно медленно прогрессирующее (15–20 лет) течение с более ранним развитием портальной гипертензии и более поздним формированием печеночной недостаточности. Чаще цирроз встречается у женщин пожилого и среднего возраста.

2. Иммуногенетическими

маркерами хронического гепатита С являются A29, A30, B18, B35, Cw2 и сочетания A10-B40, A1-B35, A9-B8, A1-A25, B18-B41; HCV-цирроза печени — HLA-B18, Cw2-Cw4, A1-B41, A3-B18, A10-B40, A1-A25, B18-B41.

3. При HCV-циррозе по сравнению с хроническим гепатитом С отмечается более значительный и стойкий вторичный иммунодефицит Т-системы (снижение абсолютного и относительного содержания CD3, CD4, CD8, CD16-клеток), который чаще выявляется у лиц с HLA-A25, A1-A25, Cw2-Cw4.

Список литературы

1. *Апросина З.Г., Игнатова Т.М., Крель П.Е.* Вирусный гепатит С // *Арх. патол.* — 1994. — № 11. — С. 79–81.
2. *Бондаренко А.Л.* HLA и болезни. — Киров, 1999. — 194 с.
3. *Журкин А.Н.* Клинико-биохимические и генетические факторы предрасположенности формирования хронического гепатита: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
4. *Зайцева Г.А.* Иммуногенетические маркеры крови и состояние противoinфекционного иммунитета: Дис. ... д-ра. мед. наук. — Киров, 1989.
5. *Левитан Б.Н.* Состояние гомеостаза и некоторых биологических систем при хронических диффузных заболеваниях печени: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 356 с.
6. *Лопаткина Т.Н.* Клиника гепатита С // *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюлл.* — 1997. — № 1. — С. 12.
7. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты С и G (Hepaticivirus, Flaviviridae): этиотропная терапия // *Вопр. вирусол.* — 1998. — № 3. — С. 54–57.
8. *Мусатов В.Б.* Клинико-иммунологическая характеристика различных форм HС-вирусной инфекции: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — СПб, 1996. — 21 с.
9. *Хаитов Р.М., Алексеев Л.П.* Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // *Иммунология.* — 2001. — № 3 — С. 4–12.
10. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г.* и др. Значение основных и добавочных этиологических факторов в развитии HCV- и HBV-циррозов печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2001. — № 4. — С. 8–12.
11. *Jin Y., Fuller L., Carreno M.* et al. The immune reactivity role of HCV-induced liver infiltrating lymphocytes in hepatocellular damage // *J. clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 140–153.
12. *Zylberberg H., Pol S., Thires V.* et al. Significance of repeatedly normal aminotransferase activities in HCV-infected patients // *J. clin. Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 29. — P. 71–75.

Unfavorable prognostic immunologic and immunogenetic factors of liver cirrhosis development in chronic hepatitis C patients

Bondarenko A.L., Baramzina S.V.

Clinical and biochemical parameters were investigated in 117 patients, 101 of them having chronic hepatitis C (CHC), 16 – having HCV-liver cirrhosis (LC), immunogenetic and immunologic data were studied in 71 patients with CHC and in – with LC. Peculiarities of HCV-liver cirrhosis course were examined. The immunogenetic markers of unfavorable LC outcome were detected. In all forms of chronic HCV-infection the suppression of T-cellular link of immunodefence was obvious. The patients with HCV-cirrhosis in comparison to the patients with chronic hepatitis C, had the most severe and persistent immunodepression (decrease of an absolute and relative contents of CD3, CD4, CD8, CD16-cells), which is more often seen in patients with HLA-A25, A1-A25, Cw2-Cw-4.

Key words: HCV-liver cirrhosis, immunogenetic and immunologic parameters.

УДК 616.37-091 + 616.33-008.811

Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка

Э.Р. Буклис

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко)

Хронический панкреатит (ХП) – воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями паренхимы органа, которые являются причиной абдоминальной боли и/или прогрессирующего снижения функции железы.

В последние годы отмечается быстрый рост заболеваемости хроническим панкреатитом. Это обусловлено, с одной стороны, высокой частотой употребления алкоголя и соответственно увеличением числа больных алкогольным ХП. С другой стороны, развитие новых функциональных и лучевых методов исследования ПЖ позволяет выявлять ХП на более ранних стадиях заболевания.

При поздней диагностике прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. В клинической картине доминируют упорные боли в животе, которые часто резистентны к большинству медикаментозных и эндоскопических способов терапии и у некоторых больных рецидивировать после хирургического лечения. Интенсивность болей может быть настолько высокой, что в ряде случаев обезболивающий эффект достигается только при повторном использовании наркотических

препаратов. Прогрессирующая потеря функционально активной паренхимы ПЖ приводит к экзокринной и/или эндокринной недостаточности, а также к развитию экстрапанкреатических осложнений (артериосклероз, сердечная и легочная патология).

Клинические признаки ХП очень разнообразны и во многом зависят от этиологии заболевания. К ним относятся рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль, диарея/стеаторея, желтуха при билиарной обструкции и потеря массы тела.

Абдоминальная боль служит наиболее типичным клиническим симптомом ХП. На начальных стадиях острые интенсивные боли имеют рецидивирующий характер. При прогрессировании заболевания боль становится постоянной или рецидивирует в течение дня, нарушает сон и отдых пациентов. Обычно резко усиливается после еды, что заставляет больных отказываться от приема пищи. Иногда только повторное употребление алкоголя позволяет превозмочь боль. Для ХП характерны тупые боли в глубине живота, локализующиеся между эпигастрием и пупочной областью. Примерно у 50% больных боль имеет опоясывающий характер

с иррадиацией в спину или левое плечо.

Для выбора оптимальной тактики ведения пациентов следует правильно представлять патологические основы боли при ХП. К главным причинам, ведущим к развитию симптома *абдоминальной боли*, относятся воспалительный процесс в ПЖ, повышение давления в ее протоковой системе, метеоризм и стеаторея. Схематически это представлено на рис. 1.

Механизм хронического воспаления при ХП достаточно сложен. По данным ряда авторов, при алкогольном панкреатите может наблюдаться ulcerация протокового эпителия ПЖ белковыми пробками, микролитами и камнями. Следствием снижения антиоксидантной защиты является повреждение ткани железы свободными радикалами. Панкреонекроз служит причиной самопереваривания железы и уклонения панкреатических ферментов в кровь. Повышение давления в протоковой системе приводит к перидуктальному воспалению, сдавлению нервов и сосудов и ишемии органа.

Метеоризм при ХП, как правило, обусловлен ферментативной недостаточностью, причиной которой может быть экзокринная недостаточность ПЖ, в частности недостаточность фер-

ментов и бикарбонатов, приводящая к закислению двенадцатиперстной кишки (ДПК), нарушению моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дополнительной инактивации кислотонеустойчивой липазы (рис. 2).

Диарея при ХП обычно обусловлена стеатореей при развитии экзокринной недостаточности ПЖ. Экзокринная недостаточность характерна для поздних стадий ХП и развивается в результате прогрессирующей потери функционально активной паренхимы и атрофии органа. Поэтому исследование указанной функции позволяет оценить выраженность и распространенность патологических изменений в ПЖ. Клинические симптомы экзокринной недостаточности включают потерю массы тела, мышечную атрофию, дефицит жирорастворимых витаминов и стеаторею.

Развитие *стеатореи* при ХП обусловлено главным образом нарушением панкреатического липолиза вследствие снижения синтеза панкреатической липазы. Кроме того, уменьшение секреции бикарбонатов при внешнесекреторной недостаточности ПЖ приводит к «закислению» ДПК. В кислых условиях наряду с инактивацией панкреатической липазы происходит преципитация желчных кислот и нарушается формирование мицелл. Этот процесс усугубляет мальабсорбцию жиров при экзокринной недостаточности ПЖ (рис. 3).

Дефицит витамина А клинически проявляется гемералопией и перифолликулярным гиперкератозом. У больных с недостаточностью витамина D могут наблюдаться остеомалация и снижение секреции инсулина; кроме того, при дефиците витамина D в эксперименте отмечается уменьшение массы ПЖ. У пациентов с гиповитаминозом E могут развиваться неврологические расстройства, в частности мозжечковая атаксия, гемолиз

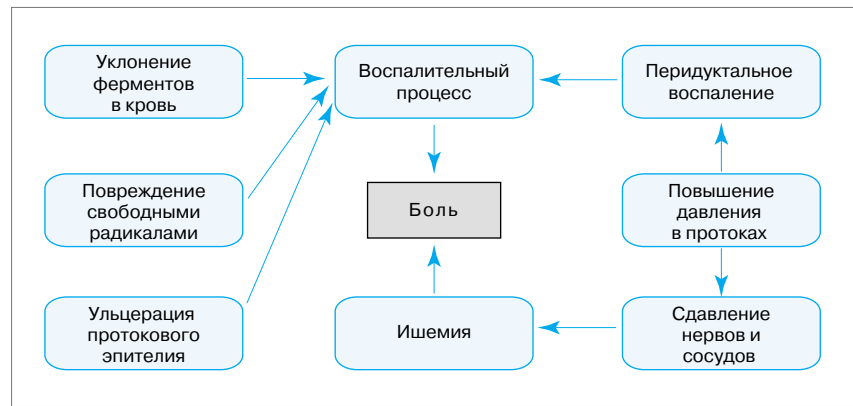


Рис. 1. Патогенез абдоминальной боли при ХП

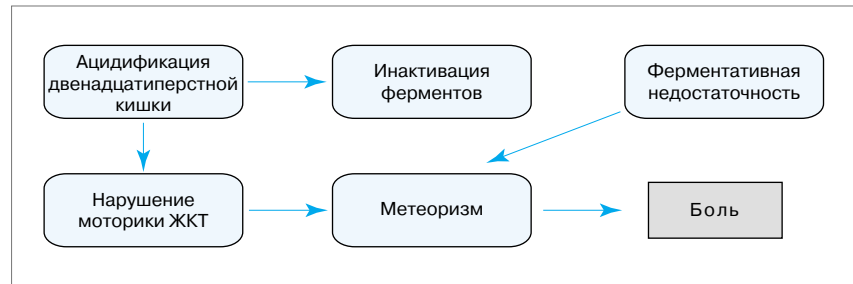


Рис. 2. Причины боли при ХП

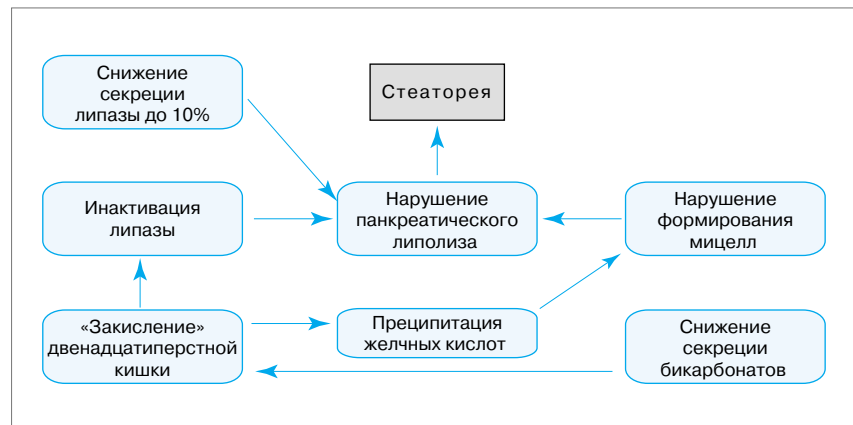


Рис. 3. Патогенез стеатореи при ХП

эритроцитов, а при гиповитаминозе К нарушается синтез факторов свертываемости крови II, VII, IX и X.

Панкреатическая мальдигестия может приводить к недостаточности не только жирорастворимых витаминов, но и незаменимых жирных кислот, препятствовать всасыванию витамина B₁₂, фолиевой кислоты и железа. При нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот выявляются

энтеральная гипероксалурия и оксалатный нефролитиаз.

У больных алкогольным ХП диарея может быть вызвана нарушением гастроинтестинальной моторики в результате прямого токсического влияния алкоголя на стенку ДПК, развитием гипоплазии слизистой оболочки тонкой кишки при дефиците фолатов и снижением активности дисахаридаз (лактазы).

Зависимость между развитием эндокринной и экзокринной

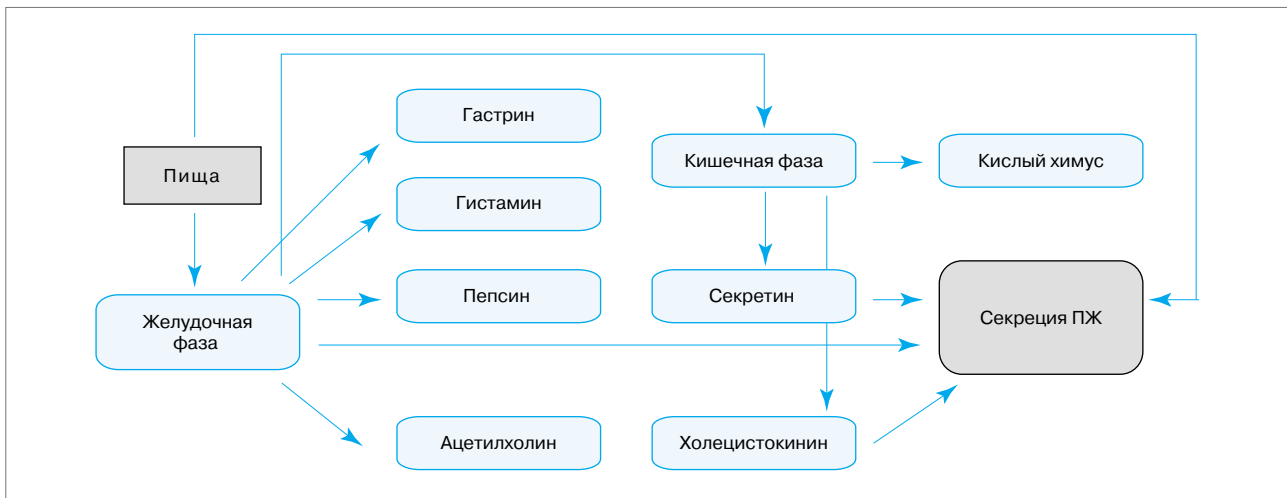


Рис. 4. Механизм стимуляции секреции ПЖ

недостаточности не обнаруживается. Примерно у 20% больных ХП с длительностью заболевания более 10 лет сахарного диабета нет. Клинические симптомы диабета при ХП отличаются от таковых при других формах инсулиновой недостаточности. Больные ХП более склонны к гипогликемическим состояниям, поэтому они нуждаются в регулярном контроле уровня глюкозы крови и гликолизированного гемоглобина. К ранним клиническим признакам сахарного диабета относятся частые инфекции и кожные заболевания.

Интенсивная длительная боль, вынуждающая больных голодать, может вызывать развитие экзогенного истощения, а внешнесекреторная недостаточность (панкреатическая мальабсорбция) и нарушение эндокринной функции (сахарный диабет) часто приводят к эндогенному истощению пациентов. В результате у больных ХП развивается *трофологическая недостаточность* (ТН). Последняя характеризуется дисбалансом между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей или нарушении утилизации в организме. Недостаточность питательных веществ постепенно прогрессирует от истощения их запасов в тканях до биохимичес-

ких и функциональных изменений и клинических проявлений.

Наиболее часто ТН развивается при алкогольном панкреатите. Это связано со снижением приема калорий с пищей за счет потребления «пустых» алкогольных калорий при повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах.

ТН значительно утяжеляет течение ХП. Механизм ее влияния заключается в том, что дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к нарушению синтеза антиоксидантов и повреждению ткани ПЖ свободными радикалами, что потенцирует воспалительный процесс и снижает функциональную способность органа. В литературе имеются данные о том, что дефицит рибофлавина вызывает нарушение синтеза ферментов ПЖ, недостаточность цинка — повреждение ацинарных клеток, а дефицит селена — дегенерацию и фиброз ткани железы. Трофическая и, в частности, белковая недостаточность — квашиоркор может быть самостоятельной причиной ферментативной недостаточности ПЖ.

Исходя из вышеизложенных механизмов основных клинических симптомов ХП, включая симптом абдоминальной боли, мы остановимся на необходимости подавления секреции ПЖ, так

как только в условиях максимального функционального покоя можно рассчитывать на снижение внутривисцерального давления и стихание воспалительного процесса в ткани железы.

Пищеварительная фаза секреции ПЖ делится на три части. П е р в а я, цефалическая, фаза начинается с сенсорного восприятия пищи. Она необходима для повышения секреции ферментов и бикарбонатов. В опытах с мнимым кормлением выявлено, что повышение панкреатической секреции может быть вызвано прямым холинергическим воздействием блуждающего нерва на ацинарные клетки, а также ацидификацией секрета ДПК. Дуоденальная ацидификация приводит к высвобождению из слизистой оболочки кишки секретина, который стимулирует секрецию бикарбонатов, играющих роль буфера в ее полости. Вторая, ж е л у д о ч н а я, фаза начинается тогда, когда пища поступает в желудок. В течение этой фазы происходит секреция гастрин, гистамина, ацетилхолина, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию соляной кислоты. Заключительная, и н т е с т и н а л ь н а я, фаза пищеварения завершается после поступления химуса в ДПК. Секреция бикарбонатов и ферментов в этой фазе обеспечивается

ацидификацией кишки. Дуоденальная ацидификация стимулирует выработку как секретина, так и холецистокинина и соответственно стимулирует секрецию ПЖ (рис. 4).

Таким образом, можно рассматривать следующие возможности подавления секреции ПЖ.

Угнетение желудочной секреции:

- снижение секреции соляной кислоты,
- торможение ацидификации ДПК.

Поддержание щелочной среды в двенадцатиперстной кишке:

- своевременное высвобождение в ней ферментных препаратов,
- торможение высвобождения секретина, вазоактивного интестинального полипептида, холецистокинина и др.

В качестве способов подавления секреции ПЖ могут применяться:

- Nil per os,
- ферментные препараты + антисекреторные средства,
- антисекреторные средства.

Nil per os – воздержание от приема пищи – это испытанный путь подавления секреции ПЖ, который имеет свои недостатки, а именно: при длительном голодании заболевание может осложниться трофологической недостаточностью и, как следствие, снижением антиоксидантной защиты в условиях дефицита витаминов и микроэлементов с повреждением ткани железы свободными радикалами, что приводит к потенцированию воспалительного процесса при ХП.

Возможность применения панкреатических ферментов с целью купирования симптома боли связана с тем, что при повышении содержания протеаз в полости ДПК происходит торможение панкреатической секреции по механизму отрицательной обратной связи, приводящее у некоторых пациентов к снижению интенсивности боли. Таким образом, для купирования абдоминальной боли наи-

большей эффективностью обладают ферментные препараты с высоким содержанием протеаз. Активность липазы в этом случае не представляется клинически важной. В последнее время в разных странах проведены исследования влияния ферментных препаратов на купирование симптома боли при ХП. В половине случаев установлено хорошее обезболивающее действие ферментной терапии, в остальных этот эффект отсутствует. В индивидуальном порядке пациентам с ХП в качестве попытки купирования симптома боли возможно назначение традиционных ферментов. Если в течение 6–8 нед обезболивающий эффект не наступает, то ферментные препараты следует отменить.

Показания к проведению *заместительной ферментной терапии*:

- потеря массы тела, обусловленная экзокринной недостаточностью ПЖ,
- стеаторея (выделение фекального жира более 15 г/сут),
- диспептические жалобы, диарея, выраженный метеоризм и субъективные симптомы, типичные для ХП,
- белковая и углеводная мальдигестия (редко),
- боль (попытка терапии).

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в ДПК. Но достижение этого качественного стандарта представляет собой одновременно главную проблему заместительной терапии, так как неустойчивая в кислой среде липаза, с одной стороны, инактивируется соляной кислотой, с другой стороны, подвергается гидролизу протеазами (преимущественно химотрипсином) в тонкой кишке. По данным Di Magno и соавт., вследствие инактивации соляной кислотой только около 8% липазы в условиях заместительной терапии сохраняют

свою активность на уровне связи Триггера.

Наряду с инактивацией панкреатической липазы вторая большая проблема состоит в асинхронном гастродуоденальном транспорте ферментных препаратов и пищевого комка. Это может наблюдаться при нарушениях пассажа (сахарный диабет, стеноз привратника, состояние после ваготомии, автономные нейропатии и др.), а также при применении ферментных препаратов сравнительно большого размера (таблетки). Зависимость гастродуоденального транзита от размера применяемых лекарственных форм панкреатина отмечена во многих исследованиях. На основании этих данных установлено, что для обеспечения одновременного прохождения ферментов и пищевого комка через пилорический отдел желудка размер ферментных препаратов не должен превышать 1,4 мм.

Некоторые ферментные препараты содержат желчные кислоты, хотя назначать эту комбинацию целесообразно достаточно редко, в частности, с одновременным снижением концентрации желчных кислот в просвете ДПК. Большая часть желчных кислот, содержащихся в ферментном препарате, не конъюгирована и при высоких цифрах pH в ДПК подвергается преципитации, что снижает до минимума эффективность их применения. При приеме желчных кислот у больных с экзокринной недостаточностью ПЖ может развиваться или усилиться диарея. По данным ряда авторов, назначение препаратов конъюгированных желчных кислот позволяет повысить абсорбцию жиров.

Обеспечение высокой активности липазы в ДПК возможно в случае назначения в каждом конкретном случае наиболее подходящей лекарственной формы ферментного препарата. Наряду с созданием кислотоустойчивых ферментных препара-

тов рассматриваются другие пути создания адекватной защиты липазы от воздействия соляной кислоты, а также достаточного повышения интрадуоденального рН. Одновременный прием бикарбонатов не дает существенного эффекта, а вот назначение таких сильных антисекреторных средств, как блокаторы рецепторов H_2 -гистамина и ингибиторы протонной помпы, обеспечивает, по данным многих исследований, значительное улучшение тонкокишечного всасывания жиров. Сочетанное применение блокаторов секреции и ферментных препаратов не только препятствует разрушению панкреатической липазы при повышении гастроинтестинального рН, но и повышает концентрацию ферментов в пищевом комке вследствие снижения объема желудочной секреции. Антисекреторная терапия позволяет поддерживать щелочную среду в ДПК и тем самым предупреждает преципитацию желчных кислот. Схема применения блокаторов секреции при проведении заместительной терапии ферментами экзокринной недостаточности ПЖ отличается от схемы лечения язвенной болезни. В случае ферментной терапии блокаторы секреции назначаются примерно за 1 ч до начала еды.

Показания к применению *антисекреторных препаратов* при лечении ХП:

- гиперацидные состояния,
- экзокринная недостаточность ПЖ,
- нарушения моторики ЖКТ.

Гиперацидные состояния наиболее часто наблюдаются при алкогольном панкреатите, кроме того, для внешнесекреторной недостаточности, как уже упоминалось выше, характерно снижение секреции не только ферментов, но и бикарбонатов, которые обеспечивают щелочную среду в ДПК. При ХП час-

то нарушается моторика ЖКТ, при этом длительное пребывание пищи в желудке способствует избыточной секреции соляной кислоты и соответственно ацидификации ДПК. В условиях кислой среды происходит инактивация как эндогенной, так и экзогенной (в составе ферментных препаратов) кислотоустойчивой липазы и развивается стеаторея. Рассмотренные механизмы служат основанием для назначения антисекреторных средств при ХП.

Зависимость гастродуоденального транзита от размера применяемых лекарственных форм панкреатина представлена во многих исследованиях.

Выбор лекарственной формы антисекреторного средства должен определяться, как и в случае с ферментным препаратом, с учетом возможности асинхронного гастродуоденального транспорта антисекреторного средства и пищевого комка.

Принимая во внимание патофизиологические и фармакологические аспекты антисекреторной терапии при ХП, можно сформулировать клинические требования, которые должны предъявляться к антисекреторному средству:

- эффективное подавление секреции соляной кислоты в желудке,
- стабильность в кислой среде,
- хорошее перемешивание с пищей в желудке,
- синхронное прохождение вместе с пищевым комком через привратник.

При соблюдении этих условий на настоящий день препаратом выбора для проведения результативной антисекреторной терапии может служить эзомепразол (нексиум). Эзомепразол относится к ингибиторам протонного насоса, которые считаются сегодня наиболее эффективными средствами, подавляющими желудочную секрецию.

Препарат представляет собой чистый оптический моноизомер, который позволяет обеспечить максимально возможную площадь под кривой «концентрация-время» для ингибиторов протонного насоса, связывающихся с протонной помпой необратимо. Изучение на здоровых добровольцах показало, что эзомепразол оптически устойчив в виде любой лекарственной формы – как для перорального, так и для внутривенного применения. Он связывается с белками плазмы на 97%. Как полагают, не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися через систему изоформ цитохрома Р-450. Удобные для приема таблетки эзомепразола растворяются в кислой среде желудка с образованием кислотоустойчивых кишечнорастворимых микропеллет, которые легко проходят через пилорический отдел желудка и быстро всасываются в двенадцатиперстной кишке.

Как уже упоминалось, наряду с выбором правильной лекарственной формы как ферментного препарата, так и антисекреторного средства представляется крайне необходимым обеспечение достаточной активности липазы в ДПК путем индивидуального подбора назначаемой дозы. Больные должны быть детально проинструктированы о режиме приема медикаментов. Для обеспечения их оптимального воздействия нужны усилия со стороны пациентов – четкое выполнение рекомендаций. Поэтому в последнее время большое значение придается достижению комплайенса – хорошей совместной работы врача и пациента.

Таким образом, своевременная диагностика и комплексная терапия хронического панкреатита позволяют снизить темпы прогрессирования заболевания, предупредить развитие осложнений и значительно улучшить качество жизни больных.

УДК 616.33/34-006-06:616.895.4-07

Клиника и лечение депрессивных расстройств у больных с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Г.Н. Миронычев, А.М. Резник, К.В. Дзюба, А.Л. Арбузов

(Кафедра психиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко)

Установлено, что депрессивные состояния у больных раком, как правило, соответствуют критериям легкого депрессивного эпизода по МКБ-10. На ранних этапах заболевания и после проведенного успешного лечения депрессивная симптоматика обычно сочетается с выраженной тревогой и навязчивым страхом, умеренными проявлениями идеаторной и двигательной заторможенности. Всегда присутствует астеническая симптоматика. По мере нарастания тяжести состояния, безуспешности лечебных мероприятий в структуре депрессии астения приобретает гипостенический оттенок, присоединяются апатическая симптоматика, дисфория. Проведенное исследование показало, что ципраamil является эффективным средством лечения депрессии у больных со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Наиболее успешным оказывалось лечение, предпринятое на более ранних этапах развития опухолевого процесса, при успешном оперативном лечении или химиотерапии, сочетании депрессии с тревогой, тревожной ипохондрией, астенией. Применение антидепрессантов должно сочетаться с рациональной психотерапией.

Ключевые слова: депрессия, рак, желудочно-кишечный тракт.

Депрессивные состояния относятся к числу наиболее часто встречающихся психопатологических синдромов у лиц, страдающих соматическими заболеваниями [3, 6, 8], в том числе у больных с онкологической патологией [5]. Если раньше злокачественное новообразование было «понятием, не связанным с личностью и жизненными обстоятельствами» [1], то в последние годы в связи с успехами онкологии и увеличением числа людей, излеченных от рака, врачи стали больше внимания обращать на переживания

этой категории пациентов [5].

Возникновение аффективных нарушений у больных раком в значительной мере связано с семантическим значением установленного диагноза. В таких случаях депрессивная симптоматика представляет собой психогенные реакции (нозогении), при которых в качестве патогенного фактора выступает осознание больным угрозы, исходящей от болезни [2, 5, 6]. Однако эпидемиологические исследования показали, что состояния с ощущением отчаяния, беспомощности и безнадежнос-

ти, в частности вызванные потерей значимого лица, являются фактором риска по заболеванию раком. При обследовании людей, впоследствии заболевших раком, отмечалось повышение показателей шкалы депрессии ММРІ. Имевшиеся депрессивные симптомы нельзя было объяснить соматогенными психическими проявлениями уже имевшегося, но еще не выявленного рака [1]. В связи с получением данных об участии психологических механизмов в развитии опухолей, распространенностью пограничных психических нару-

шений у больных раком, необходимостью их психологической поддержки изучение рассматриваемой проблемы занимает особое положение в психосоматической медицине [5].

Специфика лечения депрессии у таких пациентов заключается в том, что они очень часто имеют разнообразные тяжелые соматические нарушения, нередко физически истощены, могут получать массивную лекарственную терапию (в том числе химиотерапию), сопровождающуюся значительными побочными эффектами и осложнениями. Частота и выраженность седативного действия на ослабленных больных, высокая вероятность взаимодействия с другими лекарствами с развитием антагонизма или синергизма требуют осторожного балансирования в узком промежутке между минимальной эффективной и токсической дозами препарата. Все это создает дополнительные трудности в подборе антидепрессанта. Еще совсем недавно эти проблемы были трудно разрешимы, но с началом применения группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в лечении депрессий при онкологической патологии открылись новые перспективы. В настоящее время СИОЗС представляют собой группу препаратов первого выбора при лечении психосоматических расстройств [3, 7]. Исследования показали, что среди них наиболее безопасным является циталопрам (ципрамил). Этот антидепрессант сочетает в себе высокую тимоаналептическую, анксиолитическую и антиастеническую активность с почти полным отсутствием побочных эффектов [4].

Материал и методы исследования

Нами обследовано 23 больных (9 мужчин и 14 женщин в возрасте 36–59 лет, средний

48,2±6,1 года), у которых рак различных отделов желудочно-кишечного тракта был диагностирован в возрасте от 36 до 58 лет (в среднем 47,3±5,6 года). У 19 из них были проведены радикальные операции с последующей химиотерапией, у 4 пациентов наличие метастазов не позволяло выполнить радикальную хирургическую операцию, и они получали паллиативную терапию. Все обследованные знали характер своего заболевания. В качестве ведущего психического нарушения выявлена депрессия, развившаяся, когда пациенты все более убеждались в наличии онкологического заболевания, и окончательно сформировавшаяся после сообщения диагноза и начала лечения. Тяжесть депрессии соответствовала легкому депрессивному эпизоду по МКБ-10.

Ципраamil назначали в дозе 20 мг в сутки (1 прием утром). У 7 больных лечение начато в стационаре и продолжено амбулаторно, 16 пациентов принимали ципраamil в амбулаторных условиях. Продолжительность терапии составила 2,5 мес. В отдельных случаях с целью коррекции нарушения сна, купирования вегетативных расстройств назначали нитразепам, мезапам в обычных дозах. Прием бензодиазепиновых транквилизаторов во время сеанса химиотерапии мы считаем обязательным.

На фоне лечения определялись динамика депрессивной симптоматики и связанных с ней психопатологических проявлений, частота и выраженность нежелательных эффектов. Результаты клинического наблюдения дополнялись оценкой по шкале общего клинического впечатления (SGI), шкале Гамильтона (HDRS), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), показателями тестов Бека и Спилбергера. Оценка по данным методикам проводилась до начала терапии, на 28-й день

лечения и через 2,5 мес после начала терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

У 16 (69,6%) больных в структуре депрессии преобладали признаки «позитивной аффективности» [7, 8]. При этом на первый план выступала гипотимия различной степени выраженности с унынием, чувством тоски и безнадежности. Отмечались умеренная степень идеаторной и двигательной заторможенности, снижение инициативы, утрата спонтанной активности, ослабление концентрации внимания.

Тревожные расстройства проявлялись навязчивыми мыслями о характере заболевания, возможном неблагоприятном исходе, неспособностью расслабиться, постоянным ощущением неопределенной опасности, беспокойством, ожиданием несчастия не только для себя, но и для своих близких. Навязчивые мысли усиливались в вечернее время, что препятствовало засыпанию. Больные жаловались на кошмарные сновидения, прерывистость сна, ранние пробуждения с невозможностью уснуть. Доминирование симптомов позитивной аффективности было свойственно больным с начальными стадиями рака и пациентам, прошедшим успешный курс лечения.

У лиц с недавно выявленным раком выраженность, стойкость и разнообразие тревожных опасений, связанных с физическим состоянием, позволяли говорить о тревожной ипохондрии. При длительном течении болезни иногда наблюдалось переживание обиды, что именно у них возникло тяжелое заболевание, велся постоянный бесплодный поиск причины его развития.

Депрессии во всех случаях сопутствовала астеническая симптоматика, которая проявлялась общей слабостью, недомоганием, быстрой истощаемо-

Изменения показателей шкалы общего клинического впечатления (SGI), реактивной и личностной тревожности теста Спилберга – Ханина, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)

Оценочные шкалы	Время наблюдения		
	До лечения	28-й день	10-я неделя
SGI	4,4±0,6	2,9±0,7	2,3±0,9
Шкала Гамильтона	25,8±2,09	19,5±3,07	18,0±3,6
Шкала реактивной тревожности	43,6±2,2	39,9±2,2	37,7±2,6
Шкала личностной тревожности	40,3±2,1	38,0±1,6	36,4±1,8
Подшкала тревоги HADS	13,4±1,6	9,3±2,8	5,3±2,0
Подшкала депрессии HADS	11,4±1,5	9,2±1,6	6,4±1,7

стью, трудностью сосредоточения внимания, низкой производительностью умственного и физического труда. Однако на ранних стадиях болезни астенические нарушения были умеренно выраженными и существенно колебались параллельно динамике соматической патологии. По мере увеличения длительности болезни и при безуспешности проводимого лечения все большее место в структуре депрессии начинали занимать признаки «негативной аффективности». Астеническая симптоматика приобретала выраженный характер, сочеталась с признаками апатии. Больные становились безучастными к происходящему и своей судьбе. Более заметно проявлялась ангедония с неспособностью получать удовольствие от ранее приятных видов деятельности и проведения досуга, утрачивалась способность переживать радость. Отмечалось нежелание встречаться с друзьями и даже близкими. Идеаторная заторможенность сочеталась с оскудением образности речи, обеднением воображения. Нарушался аппетит, исчезало ощущение сна. Двое пациентов при расспросе признавали существование у них мыслей о бесперспективности жизни, желании смерти как способе избавления от реальных или представляемых мучений.

У 20 (86,9%) обследованных значительный удельный вес в клинической картине занимали соматические жалобы, которым было свойственно

«нарушение психосоматических корреляций» [2, 8]. Так, многие из телесных ощущений невозможно было объяснить онкологическим заболеванием или перенесенным оперативным вмешательством. Среди таких жалоб встречались полиморфные, изменчивые или однообразные боли, не соответствовавшие клинике основной болезни, локализации патологического процесса, не ослабевавшие после приема анальгетиков. Вегетативные расстройства были представлены ознобopodobным тремором всего тела, внутренней дрожью, тахикардией, ощущением жара, зябкостью, гипергидрозом. Обращало внимание отсутствие параллелизма между динамикой основной болезни и психического состояния. Даже на фоне значительного улучшения физического состояния у пациентов сохранялись отсутствие аппетита, тошнота, запоры или послабление стула. Тревожные расстройства усиливались накануне химиотерапии: преобладали астенические и вегетативные нарушения, что также способствовало усилению депрессии. Появление нового соматического симптома или изменение характера уже имевшихся болезненных проявлений всякий раз усиливало канцерофобические опасения и влекло значительное усиление тревоги и депрессии.

Перед началом лечения с пациентами проводилась психотерапия, во время которой формировалась адекватная вну-

тренняя картина болезни и выработывалось рациональное отношение к ней. Разъяснялось, что их состояние в настоящее время определяется не столько онкологической патологией, сколько симптомами депрессии, которые могут способствовать рецидиву болезни. Особенно подчеркивалось, что ципраamil является нетоксичным препаратом и лечение не будет сопровождаться какими-либо неприятными симптомами. Указывалось на необходимость длительного приема антидепрессанта.

До начала терапии среднее значение шкалы SGI оказалось равным 4,4±0,6, среднее значение шкалы Гамильтона 25,8±2,09 балла, показатели подшкалы тревоги и депрессии HADS составляли 13,4±1,6 и 11,4±1,5 балла соответственно, показатели реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности по тесту Спилберга – Ханина – 43,6±2,2 и 40,3±2,1 балла, среднее значение теста Бека – 41,7±3,3 балла.

У респондентов наиболее заметное улучшение состояния с ослаблением депрессивной симптоматики отмечено между 10-м и 20-м днями лечения. У пациентов улучшалось настроение, исчезали тоска и чувство безысходности. Уменьшалась идеаторная и двигательная заторможенность. Пересматривалась пессимистическая оценка своего состояния и прогноза, появлялись мотивация на сотрудничество с врачами, стремление продолжать трудо-

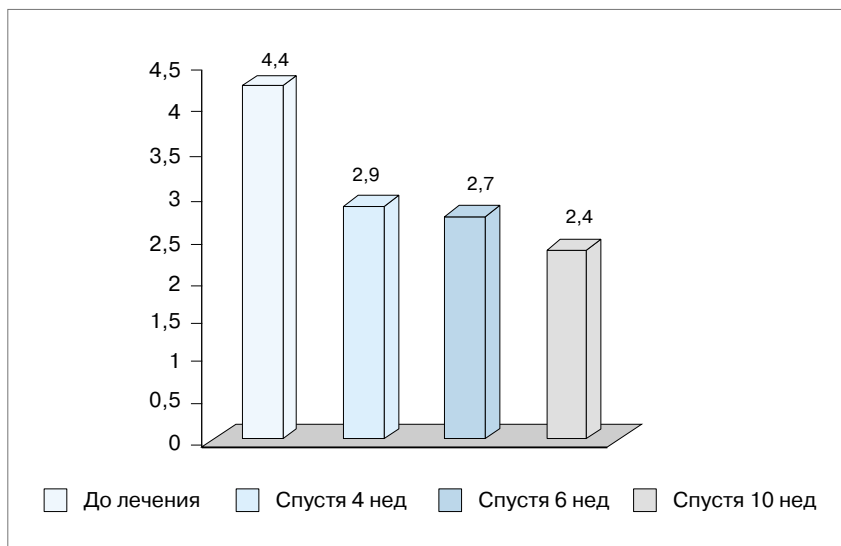


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале SGI на фоне 10-недельной терапии ципрамилом

вую деятельность, происходил отказ от роли неизлечимого больного.

Наряду с улучшением настроения редуцировались тревога, беспокойство по любому поводу, навязчивые мысли ипохондрического содержания. Больные меньше фиксировали внимание на самочувствии. Обратному развитию подвергались вегетативные расстройства, а появляющиеся во время сеанса химиотерапии неприятные ощущения уже не вызывали прежней ипохондрической озабоченности.

Положительные результаты

лечения спустя месяц приема ципрамила зарегистрированы у 19 больных, у 4 пациентов с неоперабельной стадией заболевания терапевтический эффект практически отсутствовал. Улучшение психического состояния обследованных подтверждалось средним значением шкалы SGI, которое к концу 4-й недели лечения понизилось до $2,9 \pm 0,7$ балла, а к 45-му дню — до $2,7 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$). Ослабление гипотимии отразилось на показателе шкалы Гамильтона, который к 28-му дню стал равен $19,5 \pm 3,07$ балла ($p < 0,05$). Выраженность

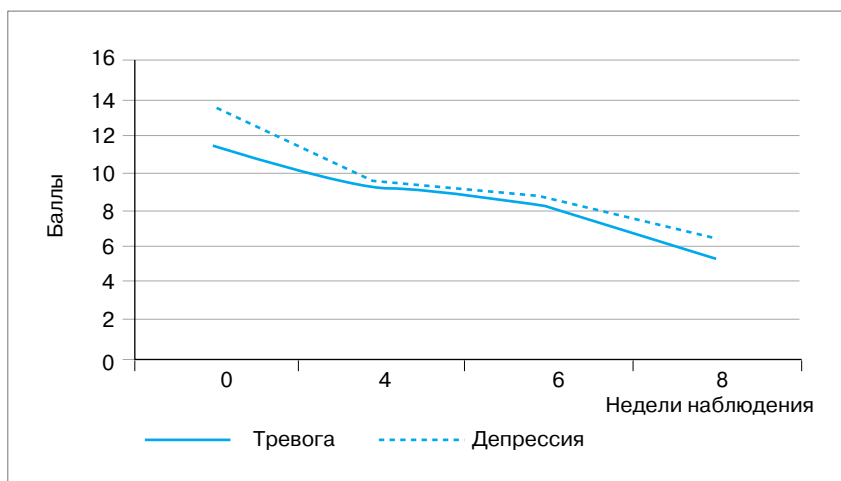


Рис. 2. Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS в процессе 10-недельной терапии ципрамилом

тревожно-депрессивной симптоматики уменьшилась и по данным шкалы HADS: средние значения подшкалы тревоги снизились до $9,3 \pm 2,8$ балла, а подшкалы депрессии — до $9,2 \pm 1,6$ балла ($p < 0,05$). По показателям теста Спилбергера, реактивная тревожность в группе обследованных снизилась до $39,9 \pm 2,2$ балла, а личностная — до $38,0 \pm 1,6$ балла. Среднее значение теста Бека уменьшилось до $33,6 \pm 5,8$ балла ($p < 0,05$). Динамика изучавшихся показателей представлена в таблице и на рис. 1–4.

К середине 3-го месяца терапии ципрамилом у 11 (47,8%) больных отмечена полная редукция депрессивной симптоматики. У 8 (34,8%) человек имело место выраженное улучшение. У 4 пациентов с неоперабельными стадиями рака регистрировались периоды временного улучшения психического состояния, после которых депрессивная симптоматика вновь усиливалась. Показатель общего клинического впечатления при этом был равен $2,3 \pm 0,9$ балла. Среднее значение шкалы Гамильтона через 2,5 мес приема ципрамила составило $18,0 \pm 3,6$ балла. В этот же период средние показатели подшкал тревоги и депрессии HADS уменьшились до $5,3 \pm 2,0$ и $6,4 \pm 1,7$ балла соответственно. Реактивная и личностная тревожность по тесту Спилбергера снизилась в среднем до $37,7 \pm 2,6$ и $36,4 \pm 1,8$ балла.

Зарегистрированные в ходе исследования нежелательные симптомы отличались легкой степенью выраженности, и не всегда было возможно определить, связаны они с действием ципрамила или проводимой химиотерапией. Среди этих реакций отмечались транзиторные головные боли, внутреннее напряжение, головокружение, боли в области сердца. Побочные явления наблюдались в первые дни лечения ципрамилом или на фоне химиотерапии. Будучи кратковременными, они не тре-

бовали снижения дозы и отмены препарата.

Заключение

Депрессивные состояния у больных раком, как правило, соответствуют критериям легкого депрессивного эпизода по МКБ-10. В структуре депрессивного синдрома на начальных этапах заболевания и после проведенного успешного лечения доминируют признаки позитивной аффективности с гипотимией, выраженной тревогой и навязчивым страхом, умеренными проявлениями идеаторной и двигательной заторможенности. Всегда присутствует астеническая симптоматика, которая обычно носит гиперстенический характер. Однако по мере нарастания тяжести состояния, безуспешности лечебных мероприятий в структуре депрессии начинает преобладать негативная аффективность: астения приобретает гипостенический оттенок, присоединяются апатическая симптоматика, дисфория. В связи с преобладанием у больных со злокачественными новообразованиями тревожной депрессии, сочетающейся с навязчивой ипохондрией и астенической симптоматикой, целесообразно проведение комбинированной терапии с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и транквилизаторов. Сочетание астено-апатических проявлений, частота и выраженность соматических жалоб у больных с онкологической патологией желудочно-кишечного тракта определяют выбор ципрамила как препарата, обладающего сбалансированным действием и практически лишенного побочных реакций.

Проведенное исследование показало, что ципрамил является эффективным средством ле-

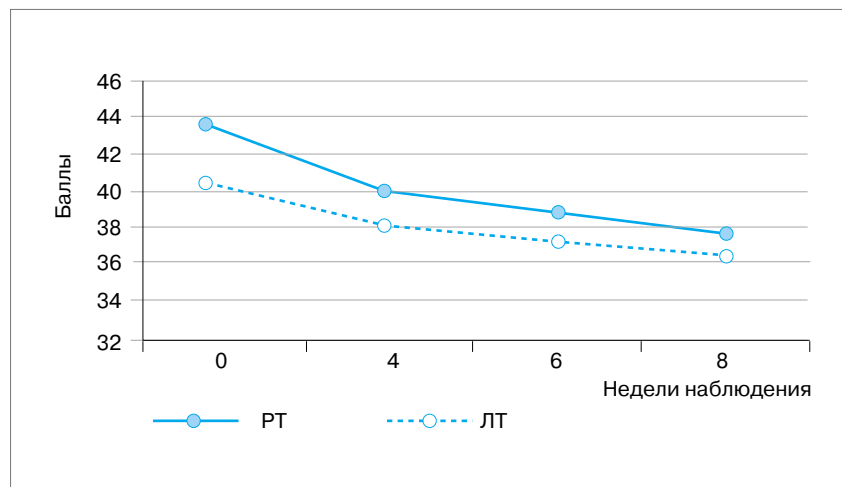


Рис. 3. Показатели личностной и реактивной превожности по тесту Спилбергера-Ханина

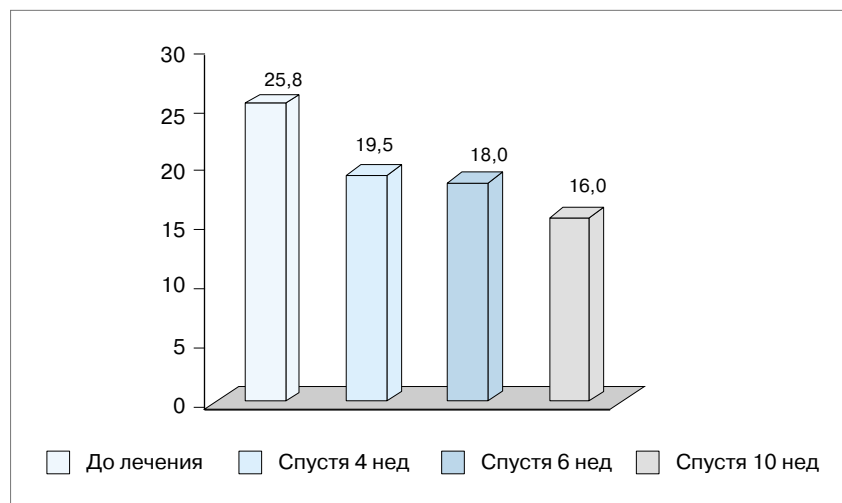


Рис. 4. Редукция среднего балла по шкале HDRS в процессе лечения

чения депрессии у больных со злокачественными новообразованиями указанной локализации. Наиболее результативным оказывалось лечение, предпринятое на более ранних этапах опухолевого процесса, при успешном оперативном лечении (химиотерапии), доминировании в структуре депрессии симптомов позитивной аффективности (тревоги, тревожной ипохондрии, гиперстенического этапа астении). Назначению антидепрессантов должна пред-

шествовать рациональная психотерапия, проведение которой целесообразно и в дальнейшем, особенно из-за возможности появления на фоне химиотерапии нежелательных симптомов. В связи со сбалансированной антидепрессивной активностью, отсутствием выраженных побочных эффектов ципрамила может использоваться не только в стационарных условиях, но и при амбулаторном лечении, в том числе на фоне химиотерапии.

Список литературы

1. Бройтигам В., Кристиан П.,

Рад М. Психосоматическая медицина / Пер. с нем. Г.А. Обухова, А.В. Бруенка. — М.: Гэотар-меди-

цина, 1999. — 376 с.

2. Дробижев М.Ю. Реактивные (нозогенные) депрессии у больных

- соматическими заболеваниями // Современ. психиатр. — 1998. — № 2. — С. 28–32.
3. Дробижев М.Ю. Антидепрессанты в психосоматике // Психиатр. и психофармакотер. — 2001, прил. 3. — С. 15–19.
 4. Дубницкая Э.Б., Андриющенко А.В. Циталопрам (ципрамил): перспективы использования высокоселективного ингибитора обратного захвата серотонина (обзор данных о фармакологических и клинических эффектах) // Социальная и клин. психиатр. — 1999. — Т. 9, № 2. — С. 69–75.
 5. Колосов А.Е., Шиповников Н.Б. Психологические нарушения у больных при диагнозе «рак». — Киров, 1994. — 136 с.
 6. Смудевич А.Б. Психогенные реакции, или нозогении: Руководство по психиатрии: в 2 т. — Т. 2 / Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — С. 471–479.
 7. Смудевич А.Б. Клинико-фармакологические эффекты антидепрессантов // Психиатр. и психофармакотер. — 2003, прил. 1. — С. 3–6.
 8. Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Лебедева О.И. Диагностика и фармакотерапия депрессий у соматических больных: Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. А.Б. Смудевича. — М., 1997. — С. 250–261.

Clinical manifestations and treatment of depressive distresses at patients with gastro-intestinal neoplasms

Mironychev G.N., Reznik A.M., Dzjuba K.V., Arbuzov A.L.

It is known, that depressions at patients with malignancy, as a rule, correspond to criteria of mild depressive episode according to ICD-10. At early stages of disease and after the successful treatment the depressive symptomatology is usually combined with severe anxiety and obsessional pavor, moderate degree of ideatory and motorial block. Asthenic symptomatology is always present. Along to progression of background disease severity, inefficacy of treatment, asthenia gets a hyposthenic shade in depressive framework, apathetic symptomatology and dysphoria also appear. The present investigation has shown, that cipramil is an effective drug for treatment of depression in patients with malignant neoplasms of gastro-intestinal tract. Treatment at early stages of the cancer, at successful surgery or chemotherapy, at combination of depression to anxiety, anxious hypochondria, asthenia appear to be the most successful. Application of antidepressants should be combined with rational psychotherapy.

Key words: depression, cancer, gastro-intestinal tract.

УДК 616.33/34-07

Применение клинико-экономического анализа в гастроэнтерологии

А.В. Ткачев

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Ростовского государственного медицинского университета)

После разбора понятий «стоимость болезни», «минимизация затрат», «затраты–эффективность», «затраты–полезность» автор анализирует использование этих показателей на примере организации медицинской помощи больным язвенной болезнью в г. Ростове-на-Дону. При анализе «затраты–эффективность», с учетом общих (прямых и непрямых) расходов на лечение больных язвенной болезнью, клинико-экономическая эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* была значительно выше по сравнению с назначением антисекреторной терапии.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, язвенная болезнь.

В последнее время за рубежом часто встречаются публикации, касающиеся фармакоэкономического анализа в области гастроэнтерологии. От классических клинических эти исследования отличаются тем, что помимо оценки эффективности и безопасности диагностических и лечебных мероприятий проводится анализ всех расходов, связанных с оказанием помощи гастроэнтерологическим пациентам, причем для выбора оптимального режима ведения больных эти показатели рассматриваются в неразрывной связи друг с другом [5–7, 10, 11].

Таким образом, наблюдается смещение научных приоритетов с вопросов разработки и внедрения новых технологий предоставления медицинских услуг к вопросам оптимизации расхода средств. Во всем мире происходят переоценка старых методов лечения и оценка новых терапевтических средств с точки зрения не только их эф-

фективности, но и экономичности [1, 2].

Общепринятым при проведении клинико-экономического анализа считается учет трех основных составляющих стоимости заболевания – прямой (на оказание медицинской помощи), непрямой, или косвенной (затраты в связи с временной или постоянной утратой нетрудоспособности) и так называемой нематериальной, или неосязаемой (соотносимой с качеством жизни) [2, 4]. Так, например, понятие «стоимость эрадикационной терапии» включает в себя несколько стоимостей: собственно медикаментов, диагностических исследований, оказания скорой неотложной помощи, пребывания пациента в стационаре, связанной с потерей трудоспособности и, наконец, нематериальные затраты.

В настоящее время применяются следующие основные виды клинико-экономических исследований: анализ «стоимость бо-

лезни» (COI – cost of illness); анализ «минимизации затрат» (CMA – cost-minimization analysis); анализ «затраты–эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis); анализ «затраты–полезность (утилитарность)» (CUA – cost-utility analysis) и анализ «затрата–выгода (польза)» (CBA – cost-benefit analysis) [2, 4]. Проведение клинико-экономических исследований требует анализа затрат в зависимости от эффективности оказываемой медицинской помощи.

Стоимость медицинской помощи определяется для конкретного места (лечебного учреждения) и одновременно для всех расходов (единый временной срез). Во всех фармакоэкономических исследованиях стоимость выражают в долларах США, что позволяет сопоставлять получаемые результаты.

Прямые затраты делят на медицинские и немедицинские [2]. *Прямые медицинские затраты* включают все расходы в

системе здравоохранения, а именно: расходы на содержание пациента в лечебном учреждении; стоимость оказываемой на дому медицинской помощи; стоимость профессиональных медицинских услуг (консультаций, рабочего времени медицинского персонала); стоимость медикаментов; стоимость дополнительного обследования (лабораторного и инструментального); стоимость медицинских манипуляций (хирургических операций и др.); стоимость транспортировки больного санитарным транспортом; стоимость использования медицинского оборудования. Под *прямыми немедицинскими затратами* понимают: оплату сервисных услуг в медицинском учреждении; услуги социальных служб на дому; затраты на транспортировку немедицинским транспортом (личным, общественным).

Косвенные (непрямые) затраты связаны с потерей временной или постоянной трудоспособности пациентов вследствие заболевания или смертью. Кроме того, в не прямые затраты включают производственные потери, которые несут члены семьи или друзья больного. К ним относят следующие: затраты за период отсутствия пациента на рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность; «стоимость» времени отсутствия на работе членов семьи или друзей в связи с его болезнью; экономические потери от снижения производительности на месте работы; экономические потери от наступления смерти. Непрямые расходы включают как расходы общества (потери производства), так и социальные расходы (выплаты пенсий по инвалидности, по больничным листам, неуплата налогов по болезни). Непрямые расходы зависят от многочисленных социальных условий. Для заболеваний, развивающихся в молодом трудоспособном возрасте, доля косвенных расходов составляет, как правило, наибольшую часть

общих затрат. В случаях с заболеваниями, характерными преимущественно для лиц пожилого возраста, доля косвенных расходов будет менее значительной.

Нематериальные затраты (издержки, расходы) представляют собой такие факторы, которые нельзя точно количественно измерить — например, боль и страдания. В идеале стоимость заболевания должна включать все компоненты, в том числе «неизмеримые расходы», оценку качества жизни (КЖ) [12].

Экономисты предлагают оценивать работу здравоохранения по показателям DALY (Disability adjusted Life Years — суммарные потери лет здоровой жизни в результате преждевременной смерти и в силу наступившей нетрудоспособности) [8, 9] и QALY (Quality adjusted Life Years — количество прожитых дополнительно лет качественной жизни в результате примененных мер профилактики или лечения) [1, 2, 12].

Проведение экономических исследований требует анализа затрат в зависимости от результатов лечебно-диагностических мероприятий. Эффективность последних для определения экономических показателей при заболеваниях органов пищеварения оценивается в виде прямых клинических данных (частота рубцевания язв или эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, сроки купирования клинических симптомов при функциональных заболеваниях, изменение ключевых биохимических показателей крови при болезнях печени), отдаленных клинических эффектов (частота обострений и осложнений заболеваний, длительность ремиссий), показателей качества жизни и приобретенных лет жизни (QALY), изменения уровня нетрудоспособности (DALY). Объективность клинико-экономических исследований зависит от адекватности вы-

бранных критериев оценки эффективности применяемой медицинской технологии.

Анализ общей стоимости болезни

Анализ общей стоимости болезни основывается на учете затрат, связанных с диагностикой и лечением определенного заболевания в отдельном медицинском учреждении.

Анализ выполняется по формуле:

$$COI = DC + IC,$$

где **COI** — общая стоимость болезни, **DC** — прямые затраты, **IC** — косвенные затраты. При необходимости установления общей стоимости болезни с учетом оказания медицинской помощи на разных этапах (амбулаторном, стационарном, реабилитационном) надо суммировать расходы по каждому этапу.

Используя эпидемиологические и статистические данные, можно провести расчет общей стоимости данной болезни у всех пациентов региона за один год.

Приведем пример анализа общей стоимости язвенной болезни (ЯБ) в г. Ростове-на-Дону в 2000 г.

Расчет **общей** (полной) стоимости неосложненной и осложненной (кровотечения, перфорации) форм заболевания (НЯБ и ОЯБ соответственно) основывался на учете затрат, понесенных городской больницей № 20 при проведении диагностики и лечения ЯБ (*прямые затраты*) и «стоимости» времени отсутствия больных на работе (*непрямые затраты*) в период лечения. Принимались во внимание расходы на стационарном (хирургическое и терапевтическое отделения), амбулаторном этапе и при оказании экстренной помощи. В исследовании учитывали следующие позиции: стоимость вызова бригады скорой помощи; средняя длительность пребывания в стационаре; стоимость дня лечения в нем (койко-

дня); оплату труда медицинского персонала отделения; косвенные затраты (расходы по оплате труда административно-хозяйственного персонала и персонала вспомогательных подразделений); накладные расходы (на приобретение канцелярских принадлежностей, мягкого инвентаря, мебели, горюче-смазочных материалов, оплату услуг связи, транспортных услуг и другие текущие расходы); денежную норму на питание; денежную норму на медикаменты и перевязочные средства; стоимость коммунальных расходов.

Структура общих расходов при лечении ОЯБ в хирургическом отделении (средний срок пребывания — 14,5 дня) представлена на рис. 1, А. Обращает внимание высокий удельный вес стоимости медикаментозного лечения (66,8%) При этом расходы на медикаменты за счет бюджета/ОМС покрываются только на 4,1%. Остальные расходы обеспечиваются из личных средств пациентов и их родственников. Стоимость медикаментозного лечения при ОЯБ определялась минимальным перечнем препаратов, необходимых для лечения осложнений ЯБ (рекомендован группой экспертов Управления здравоохранения г. Ростова-на-Дону и соответствовал 5806,27 руб.). Личные расходы пациентов составляли в среднем 5450 руб (62,7% от общих расходов на ОЯБ). Все прямые расходы (стоимость диагностики и лечения в стационаре и стоимость лекарств) определяли наибольшую часть расходов — 7215,27 (82%) руб. Непрямые расходы — затраты за период отсутствия пациента на рабочем месте — занимали меньшую часть общих расходов (1478,28 руб.). Таким образом, при осложнениях ЯБ — перфорациях и кровотечениях — стоимость лечения в хирургическом стационаре составила 8693,55 руб.

Стоимость медицинской помощи больным НЯБ в условиях те-

рапевтического отделения (средний срок пребывания 21,2 дня) оказалась значительно ниже, чем у пациентов с ОЯБ (см. рис. 1, А). Общие расходы составили 5234,55 руб. Отличалась и структура расходов. Свыше половины всех затрат приходилось на не прямые расходы — 2735,71 (52,3%) руб. Из прямых затрат большую часть составили расходы на пребывание в стационаре: 1611,42 руб. (30,7% от общих затрат), меньшую — на медикаменты 887,42 руб. (17% от общих затрат). На личные расходы пациентов в среднем приходилась почти половина

стоимости медикаментозного лечения в стационаре: 410 руб. (7,8% от всех расходов). Поскольку, по данным проведенного эпидемиологического исследования, в Ростове-на-Дону (табл. 1), большинство больных НЯБ получают лечение вне стационара (21 день), представляет интерес исследование структуры расходов при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях (рис. 1, Б). Большую часть затрат составляют не прямые расходы — 2710,89 руб. (73,9%). Из прямых расходов только 106,7 руб. (2,9%) приходится на немедикаментоз-

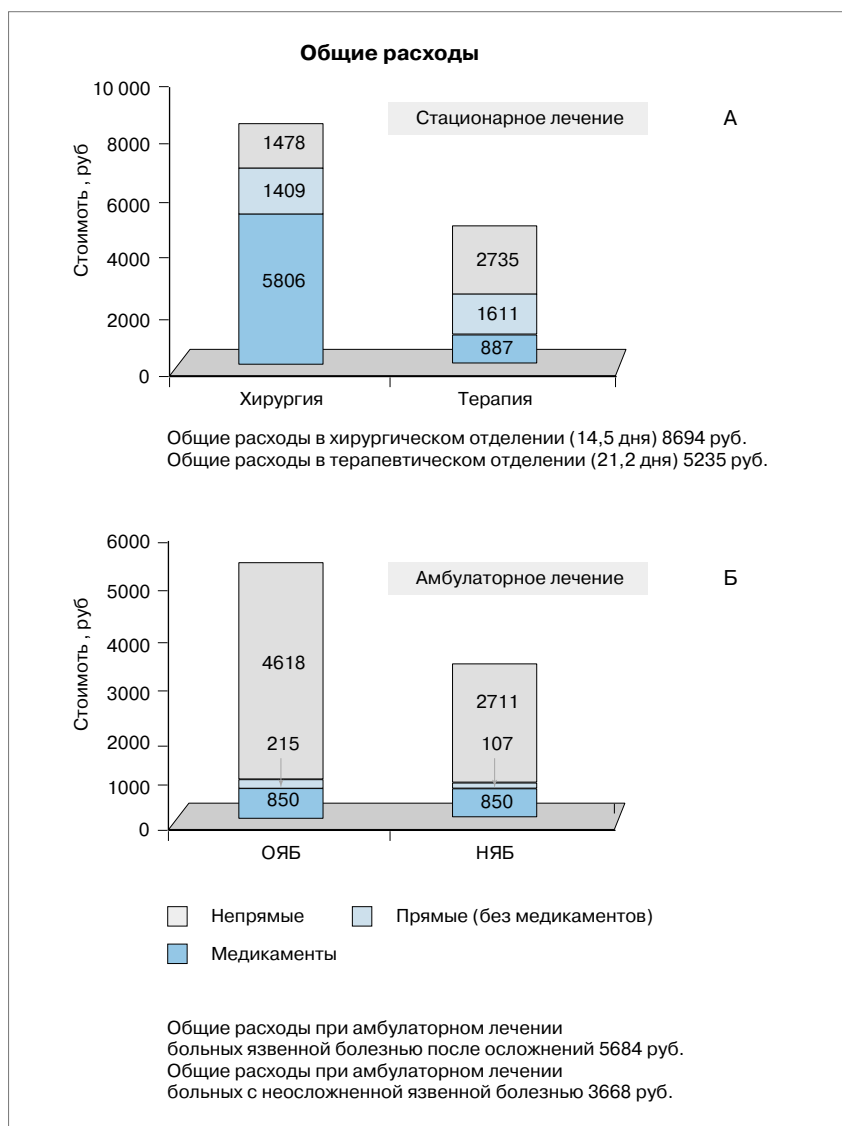


Рис. 1. Структура общих расходов на оказание медицинской помощи больным язвенной болезнью в г. Ростове-на-Дону в 2000 г. (расчет на 1 случай ЯБ)

Таблица 1

Показатели общей стоимости лечения язвенной болезни в г. Ростове-на-Дону в 2000 г.

Показатель	Впервые выявлено	Отделение			Всего
		поликлиническое	терапевтическое	хирургическое	
Количество больных, абс. число (%)	561 (6,20)	6392 (70,62)	1571 (17,36)	527 (5,82)	7480 (100)
Стоимость, руб. (%)	2 057 518 (4,98)	26 485 785 (64,06)	8 223 478 (19,89)	4 581 559 (11,08)	41 348 340 (100)
\$ США	70 949	913 303	283 568	157 985	1 425 804

Таблица 2

Структура общих расходов на оказание медицинской помощи больным язвенной болезнью в г. Ростове-на-Дону в 2000 г.

Расходы	Отделение					
	поликлиническое		терапевтическое		хирургическое	
	Руб. (%)	\$ США	Руб. (%)	\$ США	Руб. (%)	\$ США
Прямые расходы (без медикаментов)	827 755 (2,9)	28 543	2 531 541 (30,7)	87 295	727 239 (16,2)	25 077
Прямые расходы (с учетом стоимости медикаментов)	6 622 046 (23,2)	228 346	1 394 137 (17,0)	48 073	3 056 016 (66,8)	105 380
Прямые расходы всего ...	7 449 802 (26,1)	256 890	3 925 678 (47,7)	135 368	3 783 254 (82,0)	130 457
Непрямые расходы	21 093 501 (73,9)	727 362	4 297 800 (52,3)	148 200	779 054 (16,8)	26 864
Общие расходы всего ...	28 543 303 (100)	984 252	8 223 478 (100)	283 568	4 581 559 (100)	157 985

ные средства и 887,42 руб. (23,2%) в среднем на стоимость лекарств. Всего средняя стоимость амбулаторного лечения 1 случая НЯБ составила 3667,59 руб.

После оказания неотложной помощи в хирургическом отделении больных с ОЯБ обычно переводили на длительное амбулаторное лечение (в среднем при перфорациях — 45,3 дня, при кровотечениях — 40,5 дня). Общие затраты на амбулаторное лечение указанных больных составили 5684,1 руб., что превосходило таковые у пациентов с НЯБ в 1,4 раза. Полная стоимость лечения больных с ОЯБ (в хирургическом отделении с дальнейшим лечением в амбулаторных условиях) составила 14 467,2 руб., при этом на прямые расходы приходилось 57,8% (8370,5 руб.).

Проведенное эпидемиологическое исследование позволило рассчитать общую (полную)

стоимость лечения язвенной болезни в масштабе города (табл. 1, 2). Как видно из данных табл. 1, стоимость оказания медицинских услуг всем больным язвенной болезнью в Ростове-на-Дону в 2000 г. составила 41 348 340 руб. Наиболее затратной надо считать медицинскую помощь при ОЯБ: при удельном весе таких больных 5,82% от всех пациентов с ЯБ затраты на лечение достигали 11,08% (4 581 559 руб.). Следует отметить высокую частоту стационарного лечения больных с НЯБ (17,36%) и значительные расходы при этом виде медицинской помощи — 19,89% всех расходов при ЯБ (8 223 478 руб.). Вместе с тем большая часть больных ЯБ получают лечение и наблюдаются в амбулаторных условиях — 76,82%. На их долю приходятся наибольшие расходы — 69,04% всех затрат, что составляет 28 543 303 руб. При ана-

лизе структуры расходов на лечение больных ЯБ (см. табл. 2) обращает внимание соотношение прямых и непрямых затрат при различных видах медицинской помощи: в хирургических отделениях основными являются прямые расходы — 82% (3 783 254 руб.); в терапевтических примерно равное распределение с небольшим перевесом непрямых — 52,3% (4 297 800 руб.); при амбулаторной помощи большую часть расходов составляют непрямые — 73,9% (21 093 501 руб.) — это затраты, связанные с нетрудоспособностью больных.

При сравнительном изучении необходимых и реально выделяемых средств на лечение ЯБ установлено, что наименее обеспечена бюджетом (ОМС) помощь больным с ОЯБ. Затраты личных средств пациентов составляют 43,5% полной стоимости лечения.

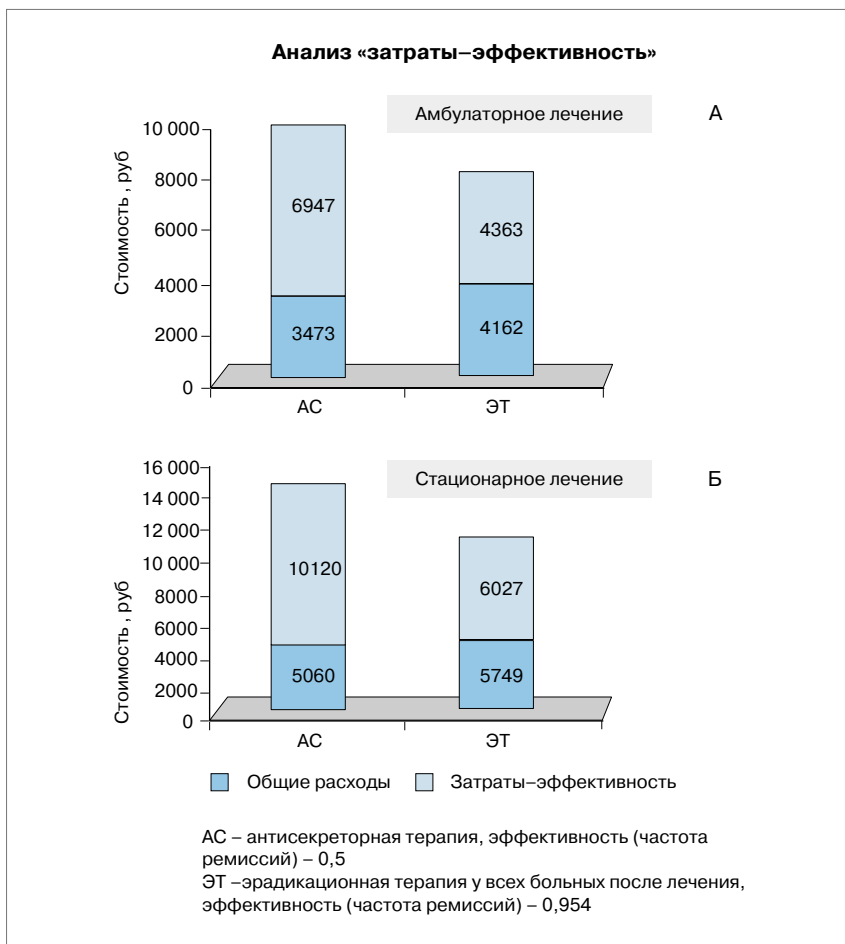


Рис. 2. Сравнительная оценка стоимости антисекреторной и эрадикационной терапии неосложненной язвенной болезни в амбулаторных и стационарных условиях в г. Ростове-на-Дону в 2000 г. (расчет на 1 случай НЯБ)

Анализ «минимизации затрат»

Анализ минимизации затрат используют для установления более экономичной медицинской технологии (схемы лечения) при доказанной клиническим исследованием их одинаковой клинической эффективности.

Расчет минимизации затрат производили по формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где **CMA** – показатель разницы затрат; **DC₁** – прямые расходы при применении первого метода лечения; **DC₂** – прямые расходы при применении второго метода лечения.

Приведем пример из известного уже клинического исследо-

вания язвенной болезни. Актуальной проблемой в организации помощи больным с ЯБ в Ростове-на-Дону в настоящее время является сокращение сроков как стационарного, так амбулаторного лечения. В нашем исследовании, по данным терапевтического отделения городской больницы № 20, средний срок лечения больных с НЯБ составил 21,2 дня, при амбулаторном лечении в поликлиническом отделении этой же больницы – 21 день. В течение 4 лет клинических испытаний установлено, что клинический эффект 3-недельного лечения больных с НЯБ (частота рубцевания язв) как при амбулаторном, так и стационарном лечении не различался. Был проведен анализ «минимизации

затрат» при амбулаторном и стационарном лечении НЯБ в течение 3 нед. Сравнение общих затрат при этих альтернативных вариантах лечения в расчете на 1 случай ЯБ и всех больных НЯБ, которым оказывалась помощь в терапевтических отделениях Ростова-на-Дону, показало, что при лечении 1 случая ЯБ разница затрат между стационарным и амбулаторным равнялась 1566,96 руб. (5234,55 и 3667,59 руб.), в масштабах города – 2 461 694,16 руб., что составило 6% от всей суммы затрат на лечение ЯБ в городе. Таким образом, амбулаторное лечение неосложненных форм язвенной болезни оказалось экономически более предпочтительным.

Анализ «затраты–эффективность»

Данный анализ наиболее часто употребляется в фармакоэкономических исследованиях в нашей стране и за рубежом и широко представлен в публикациях. Анализ «затраты–эффективность» позволяет учесть и соотнести как расходы, так и эффективность (результаты) лечебных мероприятий. При проведении данного анализа для каждой альтернативной схемы лечения ЯБ рассчитывали соотношение «затраты–эффективность» по формуле:

$$CEA = \frac{DC + IC}{Ef},$$

где **CEA** – соотношение «затраты–эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), **DC** – прямые расходы; **IC** – непрямые расходы; **Ef** – эффективность лечения (частота ремиссий).

Более приемлемой с экономической точки зрения является та медицинская технология (метод лечения), которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности.

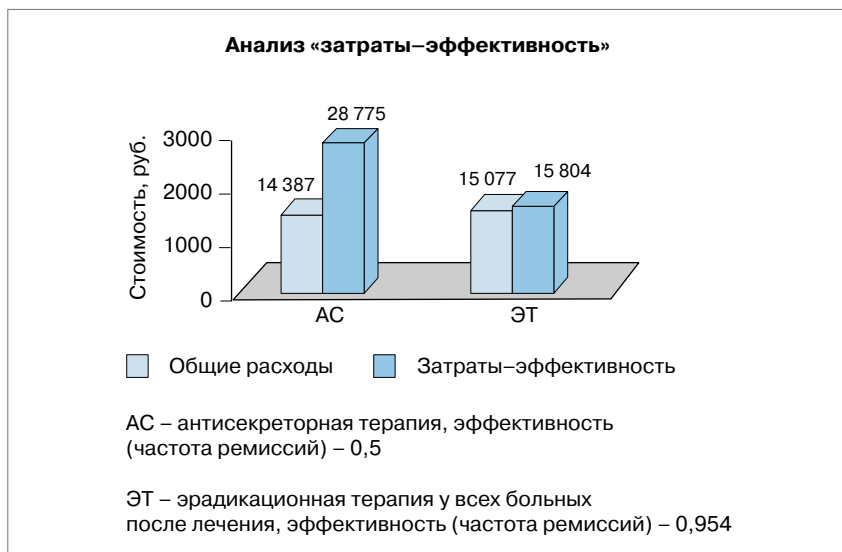


Рис. 3. Сравнительная оценка стоимости антисекреторной и эрадикационной терапии у больных с осложненной язвенной болезнью в г. Ростове-на-Дону в 2000 г. (расчет на 1 случай ОЯБ)

Сравнение показателей «затраты–эффективность» двух вариантов лечения производится путем расчета «приращения эффективности затрат»: результата деления разницы между издержками двух альтернативных вариантов лечения на разницу их эффективности.

$$CEA = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}$$

где индекс 1 маркирует показатели первого метода лечения, а индекс 2 – показатели второго метода.

В представляемом клиническом исследовании при проведении анализа «затраты–эффективность» за критерий эффективности принимали частоту ремиссии ЯБ за 3 года, которую определяли при клинических испытаниях схем противоязвенной терапии. Так, частота ремиссии при антисекреторной (АС) терапии (фамотидин 40 мг/сут в течение 6 нед) на протяжении 3 лет составила 50% (0,5). При эрадикационной (ЭТ) терапии (омепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг – дважды в день в течение 7 дней, затем фамотидин 40 мг/сут 5 нед), при

условии полной эрадикации *H. pylori*, выявили самую высокую частоту ремиссии – 95,4% (0,954). Проводили сравнение как по 1 случаю ЯБ, так и в

расчете на всех больных ЯБ Ростова-на-Дону.

Результаты сравнительного анализа ЭТ и АС лечения представлены на рис. 2 и 3. При их сопоставлении (рис. 2, А) видно, что в амбулаторных условиях с учетом общих (прямых и косвенных) расходов на лечение ЯБ клинико-экономическая эффективность ЭТ была значительно выше по сравнению с АС – приращение эффективности затрат 2583,43 (37,19%). В условиях терапевтического отделения (рис. 2, Б) преимущество ЭТ более значимо – приращение эффективности затрат составило 4093,8 (40,55%). У больных с острыми осложнениями ЯБ оно было еще большим (рис. 3) – приращение эффективности затрат между АС и ЭТ достигало 12 971 (45,08%). Этот факт связан с большими затратами на лечение осложненных язв, а преимущества в эффективности реализуются в показате-

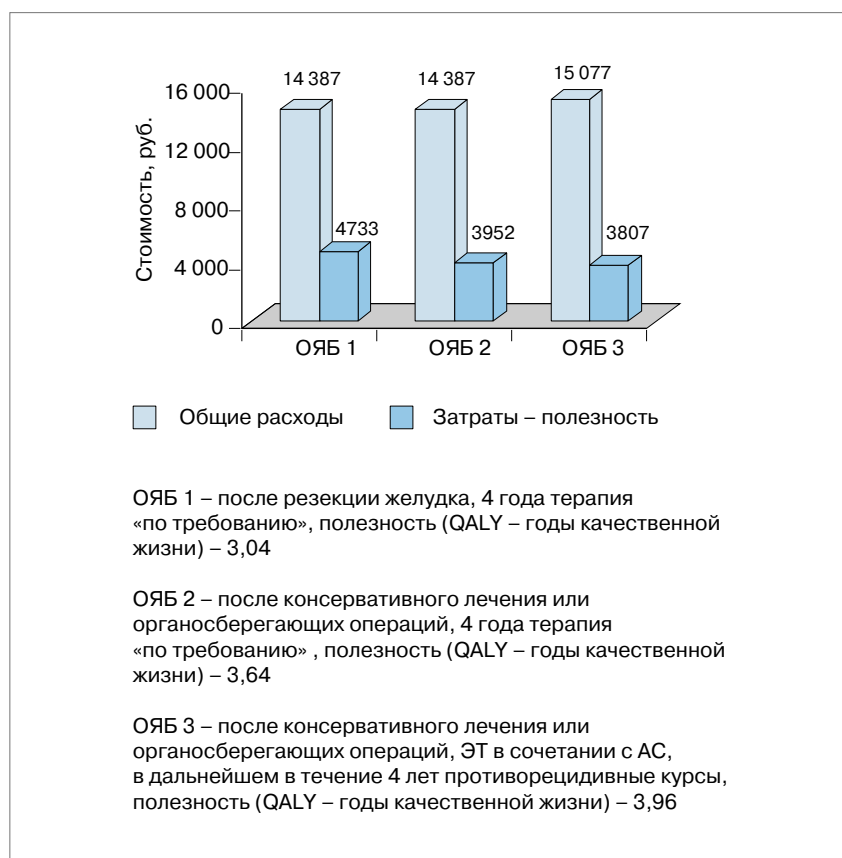


Рис. 4. Анализ «затраты – полезность» (CUA) у больных с осложненной язвенной болезнью в г. Ростове-на-Дону в 2000 г. (расчет на 1 случай ОЯБ)

теле «затраты—эффективность» при более высоких общих затратах на лечение заболевания.

Анализ «затраты — полезность (утилитарность)»

При анализе «затраты—полезность» учитывается не достижение каких-либо клинических эффектов, как при анализе «затраты—эффективность», а мнение самих больных с точки зрения полезности достигнутого, предпочтения, отдаваемого тем или иным терапевтическим результатам. Полезность квалифицируется как эффект лечения, оцененный в полезности для здоровья (QALY). Расчет «затраты—полезность (утилитарность)» производили по формулам, аналогичным формулам анализа «затраты—эффективность», но вместо значений эффективности подставляли значения утилитарности (показатели QALY):

$$CUA = \frac{DC + IC}{Ut},$$

где **CUA** — соотношение «затраты—полезность (утилитарность)» следует понимать как стоимость единицы полезности, а именно одного года качественной жизни (QALY); **DC** — прямые расходы; **IC** — не прямые расходы; **Ut** — полезность (утилитарность) — QALY.

При анализе «затраты—полезность (утилитарность)» (рис. 4) у больных с осложненным течением язвенной болезни

критерием «полезности» считали QALY (годы качественной жизни, приобретенные в результате медицинского вмешательства) в течение 4 лет (срок наблюдения больных). Для расчета QALY каждый год жизни за изучаемый промежуток времени умножается на установленное для этого периода качество жизни, представленное в виде баллов от 0 до 1. Так, у больных после резекции желудка (на рис. 4 ОЯБ 1) он равнялся 3,04 (КЖ — 0,76; QALY = 0,76 × 4 = 3,04). У больных, которые после осложнения (консервативная остановка кровотечения или органосохраняющая операция) в течение 4 лет не состояли на диспансерном учете и получали терапию «по требованию» (на рис. 4 ОЯБ 2), QALY составил 3,64 (КЖ — 0,91; QALY = 0,91 × 4 = 3,64). В экспериментальной группе, где ЭТ сочетали с АС и в течение 4 лет ежегодно назначали «сезонные» (весной и осенью по 1 мес фамотидин по 20 мг в сутки) противорецидивные курсы АС терапии (на рис. 4 ОЯБ 3), QALY равнялся 3,96 (КЖ — 0,99; QALY = 0,99 × 4 = 3,96).

У больных ОЯБ после резекций желудка (ОЯБ 1) показатель «затраты—полезность» оказался наиболее высоким — 4732,54. При ОЯБ после консервативной терапии или органосохраняющих операций (ОЯБ 2) этот показатель был несколько ниже — 3952,47. В экспериментальной группе (ОЯБ 3) установлен наилучший результат — 3807,38.

Таким образом, с позиции анализа «затраты—полезность» наиболее предпочтительной являлась тактика оказания помощи больным ОЯБ в экспериментальной группе (несмотря на самые значительные общие затраты) — проведение ЭТ в сочетании с АС лечением, в дальнейшем ежегодная противорецидивная терапия.

В заключение следует отметить, что при управлении медицинским обеспечением больных с заболеваниями органов пищеварения необходимо стремиться к повышению эффективности затрат общества. Клинико-экономический анализ предусматривает рассмотрение стоимости и результатов альтернативных программ или подходов к оказанию медицинской помощи. При расчете стоимости курса лечения принимают во внимание все затраты за определенный промежуток времени. Следует учитывать, что этот временной интервал должен быть достаточно продолжительным, так как применение лекарственного средства может увеличить расходы непосредственно на медикаментозные препараты, однако впоследствии дать экономию по другим позициям — уменьшить частоту и тяжесть рецидивов и осложнений заболеваний, требующих больших расходов, уменьшить число госпитализаций и обращений к врачу. Такое перераспределение средств может не только полностью компенсировать увеличение расходов на медикаменты, но и добиться экономии средств.

Список литературы

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С.Г. Проект отраслевого стандарта «Фармакоэкономические исследования. Общие положения» // Пробл. стандартизации в здравоохран. — 2000. — № 4. — С. 42—54.
2. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С.Г., Кобина С.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — М.: Ньюдиамед, 2000. — 80 с.
3. Язвенная болезнь: диагностика, современные принципы лечения и профилактики: Метод. рек. / Под ред. А.В. Калинина. — М., 1999. — 32 с.
4. Bootman J.I., Townsend R.J., McGhan W.F. (ed.) Principles of Pharmacoeconomics, Second edition. — 1996. — Cincinnati, Harvey Whitney Boors Compfny.
5. Delterne M., Ilunga K.O. *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease is cost — beneficial: a Belgian model // J. Physiol., Pharmacol. — 1997. suppl. 48. — N 4. — P. 107—113.
6. Garcia-Altes A., Jovell A.J., Serra-Prat M. et al. Management of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a cost-effectiveness analysis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 1631—1638.
7. Gene E., Calvet X., Aragra R.

- Diagnosis of *Helicobacter pylori* after Triple therapy in uncomplicated duodenal ulcer – a cost-effectiveness analysis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 433–444.
8. Murray C.J.L. Количественная оценка «груза болезней»: концептуальная основа метода расчета скорректированных на инвалидность лет жизни // Бюлл. Всемирной организации здравоохранения. – 1994. – Т. 72. – № 3. – С. 72–87.
9. Murray C.J.L., Govindaraj R., Musgrove P. Расходы на национальную систему здравоохранения: глобальный анализ // Бюлл. Всемирной организации здравоохранения. – 1994. – Т. 72. – № 3. – С. 66–79.
10. Sonnenberg A., Townsend W.F. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics // Arch. Internal Med. – 1995. – Vol. 155, N 9. – P. 922–928.
11. Sonnenberg A., Olson C.A., Zhang J. The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 950–954.
12. Spilker B. (ed). Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Second edition 1996, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.

Application of clinical and economical analysis in gastroenterology

Ткачев А.В.

The author analyzes the concepts of the «cost of disease», «minimization of expenses», «expense-efficacy», «expense-utility» and illustrates their application by the example of the medical care for peptic ulcer patient at Rostov-on-Don city. At «expense-efficacy» analysis, taking together direct and indirect charges for the treatment of peptic ulcer patient, clinical and economical efficiency of *H. pylori* eradication therapy was significantly higher in comparison to antisecretory therapy.

Key words: clinical and economical analysis, peptic ulcer.

УДК 616.3-082

Гастроэнтеролог поликлинического звена: эффективность работы врача и качество жизни больных

Е.А. Белоусова, М.В. Черногорова, А.Н. Гуров

(МОНИКИ, Подольская городская больница № 3)

Проведен анализ результатов 5-летнего наблюдения в поликлинике 226 больных с наиболее распространенными заболеваниями органов пищеварения: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ЯБДК), хронический панкреатит (ХП), синдром раздраженного кишечника (СРК). Больные наблюдались гастроэнтерологами (168) и терапевтами (58). Отмечено, что ведение больных гастроэнтерологом достоверно снижает частоту госпитализаций и длительность пребывания на больничном листе по сравнению с больными, наблюдающимися у терапевта, и приводит к более высоким показателям качества жизни (КЖ) пациентов.

Ключевые слова: гастроэнтеролог, поликлиника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, синдром раздраженного кишечника, качество жизни, медицинская помощь.

Заболевания органов пищеварения занимают значительное место во внутренней патологии и являются одной из ведущих причин временной и стойкой утраты трудоспособности и инвалидности. Каждый десятый госпитализируемый больной среди взрослого населения страдает болезнями пищеварительной системы, которые занимают 8-е место в структуре временной нетрудоспособности. В общей структуре заболеваемости удельный вес рассматриваемой патологии составляет 8–10% [3]. При этом обращаемость в поликлинику больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) стоит на первом месте. Почти 25% лиц, поступающих в стационары за рубежом по неотложной помощи, относятся к данной категории больных [3]. По

частоте летальных исходов патология органов пищеварения занимает 15%, а среди лиц молодого возраста — 2-е место после смертности от несчастных случаев, превышая таковую от сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. По сведениям некоторых исследователей, наиболее часто болезни органов ЖКТ встречаются в странах, достигших высокого промышленного развития и значительно реже в экономически слаборазвитых странах, где преобладают болезни инфекционной этиологии [9].

В экономически развитых странах в последнее десятилетие отмечается четкая тенденция к развитию специализированных видов медицинской помощи в амбулаторно-поликлиническом звене. Это позволяет снижать экономические затра-

ты на пребывание больных в стационаре, сохраняя при этом высокий диагностический и лечебный уровень предлагаемой амбулаторной помощи, что достигается высокой профессиональной подготовкой и узкой специализацией медицинского персонала. Замещение одних видов терапии на другие также расширяет возможности амбулаторного лечения больных. Например, использование мощных ингибиторов желудочной секреции вместо хирургического лечения пептической язвы желудка позволило значительно уменьшить число пациентов, нуждающихся в пребывании в хирургическом стационаре [7]. Во всех странах Западной Европы и Скандинавии существенно уменьшилось общее количество больничных коек. В целом по Западной Европе

кочный фонд сократился с 10,7 до 7,6 на 1000 человек. В странах Центральной, Восточной Европы и СНГ отмечаются те же тенденции, но пока в меньших масштабах [6].

В Западной Европе треть гастроэнтерологов имеют частную практику, треть работают как в частном, так и в государственном секторе. Количество специалистов в разных странах различно. Так, во Франции один

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Нозология	Количество больных, наблюдаемых	
	гастроэнтерологом	терапевтом
ЯБДК	64	16
ЯБЖ	36	10
ХП	42	18
СРК	26	14
Всего ...	168	58
Соотношение мужчины/женщины	1:1,2	1:2,2

Таблица 2

Объем обследований больных ЯБЖ и ЯБДК в поликлинике, %

Метод исследования	Язвенная болезнь			
	желудка		двенадцатиперстной кишки	
	Гастроэнтеролог	Терапевт	Гастроэнтеролог	Терапевт
Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	100*	40	100*	75
Рентгеноскопия желудка	83	83	56*	100
pH-метрия	39*	0	53*	13
Гистология	100*	20	0	0

* $p < 0,05$.

Таблица 3

Лечение больных ЯБ в поликлинике, %

Метод исследования	Язвенная болезнь			
	желудка		двенадцатиперстной кишки	
	Гастроэнтеролог	Терапевт	Гастроэнтеролог	Терапевт
Эрадикационная терапия	67*	0	66*	0
Антисекреторные препараты	100*	40	94	76
Антациды	28*	80	3*	50
Прочие	33*	100	0*	100
Сезонная профилактика	0*	40	0*	38

* $p < 0,05$.

гастроэнтеролог обслуживает 20 000, а в Нидерландах 165 000 жителей [6]. По данным других авторов, число специалистов в области гастроэнтерологии на 1 млн населения колебалось от 20,5 в Европе до 9 в других регионах. Комитет по образованию OMGE рекомендует одного гастроэнтеролога на 50 000 населения и одно гастроэнтерологическое отделение (центр) на 200 000 жителей [4].

В России, однако, стремление к уменьшению числа гастроэнтерологических коек вследствие их дороговизны не сопровождалось,

к сожалению, соответствующим развитием специализированной помощи в поликлиническом звене.

Целью работы было качественное и количественное обоснование необходимости развития медицинской помощи больным гастроэнтерологического профиля в поликлинике.

Материал и методы исследования

Проведен анализ 5-летнего амбулаторного наблюдения 226 больных с ЯБЖ и ЯБДК, ХП,

СРК в возрасте от 21 года до 72 лет, которые были разделены на две группы. В первой группе 168 больных находились под наблюдением в гастроэнтерологических кабинетах, во второй группе 58 больных наблюдались участковыми терапевтами в поликлиниках, где гастроэнтеролога нет. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Оценивали следующие показатели:

- полнота охвата обследованиями,
- адекватность проводимого лечения,

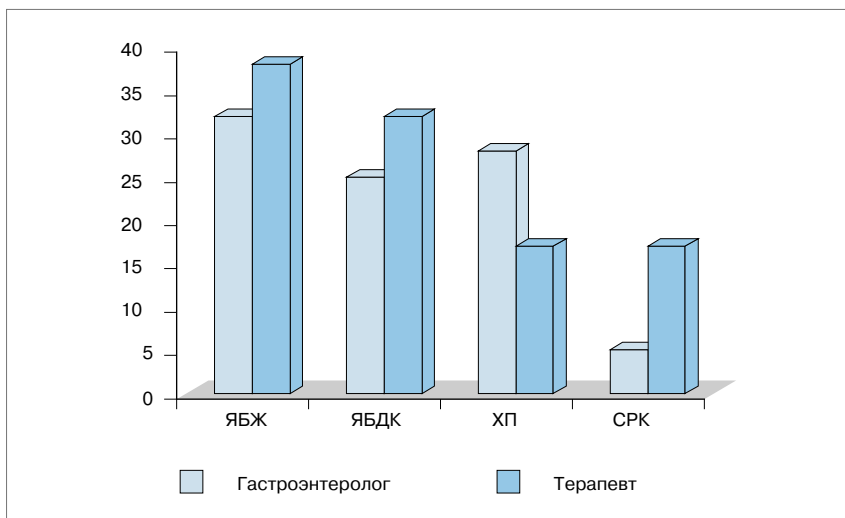


Рис. 1. Средняя продолжительность временной нетрудоспособности, дни

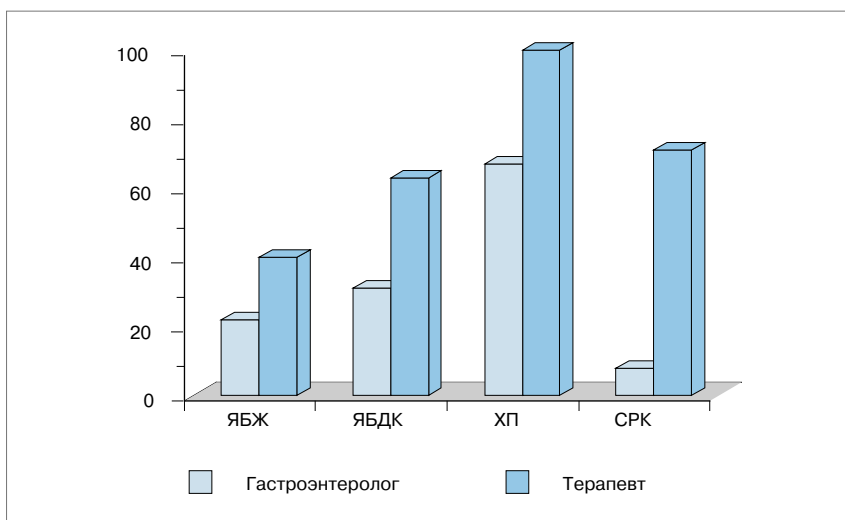


Рис. 2. Частота направлений больных в стационар

- правильность формулировки диагноза,
- частота рецидивирования,
- сроки рубцевания язвенных дефектов при ЯБЖ и ЯБДК,
- длительность пребывания на больничном листе,
- частота госпитализаций,
- экономическая эффективность,
- качество жизни больных.

Достоверность различий показателей между группами определяли по критерию достоверности Фишера и по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Изменение взглядов на этиопатогенез язвенной болезни и появление «золотых стандартов» диагностики и лечения ЯБ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, должно было бы найти отражение в ведении этой категории больных, в том числе в поликлинике [10, 11]. Кроме того, чрезвычайно важным моментом при ЯБЖ, особенно впервые диагностированной, является ис-

ключение онкопатологии, для чего необходимо комплексное обследование. Вместе с тем полученные нами данные показали, что ни полнота обследования, ни качество лечения больных ЯБ терапевтами не могут считаться адекватными (табл. 2).

В терапевтических кабинетах диагноз как ЯБЖ, так и ЯБДК чаще всего ставится с использованием только одного метода обследования – рентгенологического, недопустимо редко выполняется ЭГДС – всего у 40% больных. Морфологическая верификация диагноза для исключения рака желудка при ЯБЖ терапевтами проводится в 5 раз реже, чем гастроэнтерологом. Отмечается низкий уровень контрольных обследований у терапевтов (80% больных при ЯБЖ и 58% при ЯБДК).

Диагностика *Helicobacter pylori* до сих пор мало распространена. Это связано прежде всего с организационно-финансовыми трудностями (не осуществлялась ни в одной поликлинике). Но понимание необходимости антигеликобактерной терапии гастроэнтерологами подтверждается частым ее назначением априори со значительным клиническим эффектом. Наши исследования показали: терапевты вообще не применяют антигеликобактерную терапию при ЯБЖ и ЯБДК (табл. 3).

Наиболее эффективные антисекреторные препараты – ингибиторы протонной помпы (ИПП) были назначены всего 13% больных, H₂-блокаторы – 40%. По данным гастроэнтерологических кабинетов эти цифры составляют 28 и 72% соответственно. Терапевты, как правило, не следуют современным рекомендациям, что приводит к высокой частоте рецидивирования. При ЯБЖ частота рецидивов при лечении у терапевтов была в 2,3 раза выше, чем у гастроэнтерологов, при ЯБДК – в 1,6 раза. Рубцевание язвенных дефектов у больных ЯБЖ, получающих лечение у терапев-

тов, наступало соответственно в среднем на 10 дней позднее, при ЯБДК – на 6 дней, что, в свою очередь, привело к увеличению длительности временной нетрудоспособности на 11–16 дней (рис. 1).

Проведенные исследования показали, что врач-специалист в основном проводит лечение пациентов с неосложненной язвенной болезнью амбулаторно (рис. 2). Это соответствует современным рекомендациям и широко практикуется в развитых странах. Между тем участковые терапевты до сих пор направляют больных при обострении язвенной болезни в стационар, что приводит к значительным экономическим потерям. Гастроэнтеролог рекомендует госпитализацию вдвое реже.

Хронический панкреатит

Распространенность ХП достаточно высока, при этом, по данным литературы, отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости. Учитывая, что заболевание имеет хроническое прогрессирующее течение и приводит к временной нетрудоспособности больных, понятен интерес, который существует к этой проблеме во всем мире. Диагностика ХП представляет значительные трудности, поэтому использование всех имеющихся методов обследований крайне важно. Но терапевтами, согласно нашим данным, лабораторные методы диагностики ХП применяются крайне редко (ферменты сыворотки крови и мочи – 11%, копрограмма – 67%). Практически единственным исследованием для диагностики ХП остается ультрасонография, что не позволяет исключать другие заболевания желудочно-кишечного тракта (табл. 4).

Учитывая, что ХП значительно нарушает КЖ больного, особое значение приобретает назначение современных высокоэффективных препаратов. Согласно нашим исследованиям

Таблица 4
Объем обследований больных хроническим панкреатитом, %

Метод исследования	Гастроэнтеролог	Терапевт
ЭГДС	100*	56
Дуоденоскопия	33*	0
Рентгеноскопия желудка	86	78
УЗИ	100	100
pH-метрия	67*	11
Дуоденальное зондирование	10	11
Определение:		
амилазы мочи	100*	11
амилазы крови	43*	11
концентрации сахара в крови	100	89
Копрограмма	100*	67

* $p < 0,05$.

Таблица 5
Лечение больных хроническим панкреатитом в поликлинике, %

Лечение	Гастроэнтеролог	Терапевт
Использование ферментов: всего	100	78
1-го поколения	33*	100
2-го поколения	52*	0
Сочетание ферментов 1-го и 2-го поколений	14	0
ИПП	5	0
H ₂ -блокаторы	62	0
Психотропные средства	29*	0
Анальгетики	29*	67
Прочие	43	44

* $p < 0,05$.

гастроэнтерологи назначают больным ХП микрогранулированные формы ферментных препаратов, в то время как терапевты эти препараты не используют, так же, как и современные антисекреторные средства гастроэнтеролог назначает их 62% больных (табл. 5).

Участковые терапевты неоправданно часто используют анальгетики, которые подменяют собой патогенетическую терапию, в то время как гастроэнтерологи их применяют значительно реже, строго по показаниям и только на фоне базисного лечения. Высокая частота ре-

цидивов ХП в терапевтических кабинетах (в 2 раза выше) подтверждает недостаточную эффективность указанной тактики ведения больных. Нами установлено, что терапевты в 1,5 раза чаще направляют больных на госпитализацию, хотя в гастроэнтерологических кабинетах пациенты с более тяжелым течением ХП лечатся амбулаторно.

Синдром раздраженного кишечника

СРК как наиболее распространенная патология последнего десятилетия в развитых странах находится в центре внимания

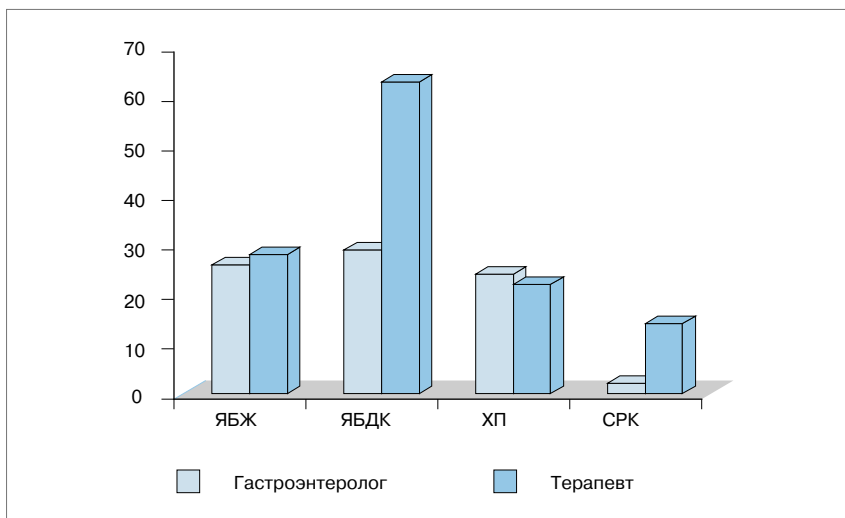


Рис. 3. Частота временной нетрудоспособности, % больных

многих ученых. Учитывая ее высокую распространенность среди взрослых и необходимость амбулаторного ведения таких больных, нами был проведен анализ методов диагностики и лечения СРК в поликлинике терапевтом и гастроэнтерологом. Прежде всего, обращало внимание отсутствие такого диагноза в амбулаторных картах у терапевтов. Группа больных с диагнозом «хронический колит» была взята на дообследование в кабинет гастроэнтеролога, после чего большинству из них был поставлен диагноз «синдром раздра-

женного кишечника». Как выяснилось, участковым терапевтам мало знаком указанный диагноз, что мешает воспринимать функциональный характер данной патологии и приводит к неправильному лечению.

Поскольку СРК не имеет патогномичных признаков и является диагнозом исключения, то крайне важно тщательное обследование больных [6]. Проведенные нами исследования показали, что данный постулат соблюдается в поликлинике только гастроэнтерологом. Как свидетельствуют данные табл. 6,

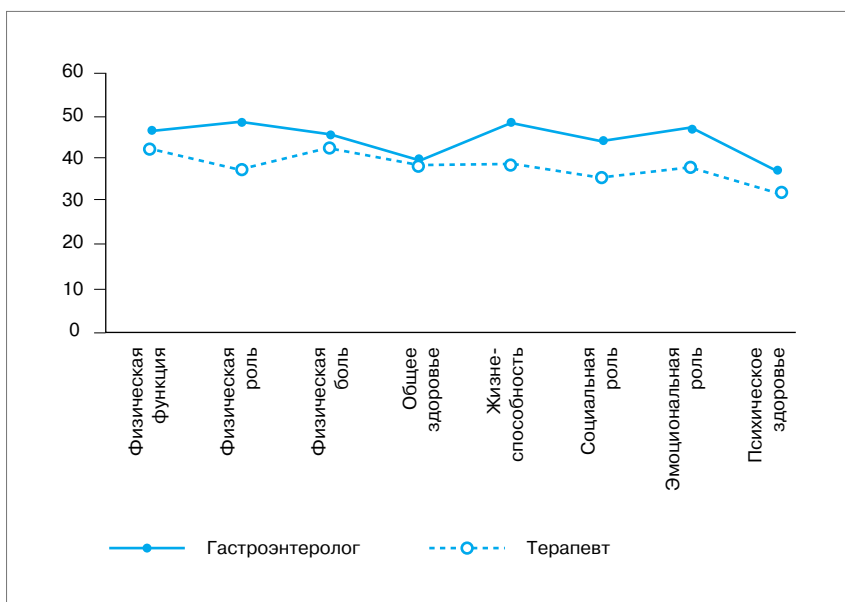


Рис. 4. Качество жизни больных язвенной болезнью (SF-36)

отмечается низкий уровень исследования толстой кишки у больных СРК участковыми терапевтами (колоноскопия — 14%, ректороманоскопия — 57%), для исключения другой патологии верхние отделы желудочно-кишечного тракта также исследуются не в полном объеме (рентгеноскопия желудка — 14%). В такой ситуации велик риск того, что под диагнозом «хронический колит» могут быть пропущены органические и воспалительные заболевания.

Большое значение в последнее время придается состоянию психики у пациентов с СРК. Адекватное лечение, проводимое с учетом психического статуса больного, позволяет добиться лучших результатов. Наши исследования свидетельствуют, что терапевты поликлиники не указывали на наличие отклонений психики у больных в амбулаторных картах и ни один из них не был направлен на консультацию к психотерапевту. В то же время гастроэнтерологами было отмечено, что примерно у половины пациентов с СРК есть пограничные отклонения психики, что учитывалось при выборе тактики лечения. Как показали наши данные, в гастроэнтерологических кабинетах медикаментозная и немедикаментозная психокоррекция применялась у подавляющего большинства больных (табл. 7).

Терапевты крайне редко при лечении функциональных расстройств назначали современные спазмолитические препараты (селективные блокаторы Са-каналов, мебеверин), отдавая предпочтение миотропным неселективным спазмолитикам (дротаверин) и прокинетикам (церукал). По нашим данным, в гастроэнтерологическом кабинете большинство больных рекомендовали дицетел, спазмомен или дюспаталин, эффективность которых значительно выше.

Слабительные средства являются обязательным компонентом лечения пациентов с СРК,

жалующихся на запоры. Результаты проведенных исследований показали, что в терапевтических кабинетах основная часть таких больных почти постоянно получала слабительные с секреторным и осмотическим механизмом действия (сенна, кора крушины, бисакодил), длительный прием которых нежелателен из-за развития привыкания и высокой частоты побочного действия. В гастроэнтерологическом кабинете отдавалось предпочтение современным слабительным средствам (лактолоза, гидрофильные коллоиды), что соответствует российским и международным рекомендациям [1]. Особенно обращало внимание то, что терапевты совсем не использовали в лечении пищевые волокна, которые дают дополнительные возможности в нормализации стула и вполне доступны больным (гастроэнтеролог назначал их в 86% случаев).

Назначение новейших медикаментозных средств, пищевых отрубей и рациональной психотерапии позволяло гастроэнтерологам добиваться лучших результатов в лечении пациентов с СРК. При этом обследование и лечение, как правило, проводилось амбулаторно и не приводило к временной потере трудоспособности больных, что отражено на рис. 3. Следует отметить, что в терапевтических кабинетах больничный лист выдавался в 7 раз чаще и продолжительность потери трудоспособности в среднем на одного больного была на 12 дней больше (см. рис. 1). Терапевты поликлиник слишком часто направляли больных в стационар (в 9 раз чаще), что свидетельствует о незнании данной патологии, недооценке возможностей амбулаторного лечения и приводит к значительным экономическим затратам.

Экономическая эффективность работы кабинета гастроэнтеролога по всем нозологическим формам на одного больного за 5 лет составила: 121 день

Таблица 6

Объем обследований пациентов с СРК, %

Метод исследования	Гастроэнтеролог	Терапевт
Колоноскопия	54*	14
Ирригоскопия	54*	0
Ректороманоскопия	92*	57
УЗИ	100	86
Рентгеноскопия желудка	85*	14
ЭГДС	69*	0

* $p < 0,05$.

Таблица 7

Лечение пациентов с СРК в поликлинике, %

Лечение	Гастроэнтеролог	Терапевт
Спазмолитики	38*	14
Прокинетики	0*	29
Слабительные средства	23*	67
Пищевые волокна	85*	0
Спазмолитики + прокинетики	0	14
Психотропные препараты	46*	0

* $p < 0,05$.

больничного листа и 102 дня пребывания в стационаре (соответственно 24 и 20 дней за год).

Одним из важных направлений медицины являются исследования в области качества жизни пациентов. Этот показатель может быть использован при сравнении достоинств различных методов ведения больных и определении оптимальных лечебных программ в свете их эффективности и стоимости. Применение данного критерия заставляет врачей объективно оценить собственную работу и помогает определить, каким образом болезнь влияет на человека, и найти соответствующие способы вмешательства.

Для сравнительного анализа эффективности лечения использовалась методика оценки КЖ, которая основывается на субъективных ощущениях больных. Применялись два международных опросника: для язвенной болезни и хронического панкре-

атита общий опросник SF-36 и специальный опросник для синдрома раздраженного кишечника IBS QOL [6].

В проведенных нами исследованиях КЖ больных, находящихся в поликлинике под наблюдением гастроэнтеролога и терапевта общей практики, существенно отличалось. При ЯБ почти все показатели КЖ у пациентов, наблюдающихся у гастроэнтеролога выше, четыре из них имеют статистически значимые различия: физическая роль, жизнеспособность, социальная и эмоциональная роли (рис. 4).

При ХП, несмотря на то что группа больных, наблюдающихся в гастрокабинете, имела более тяжелое, осложненное течение заболевания, все респонденты по большинству показателей оценили свое самочувствие практически одинаково, а такой показатель, как жизнеспособность, оказался даже более вы-

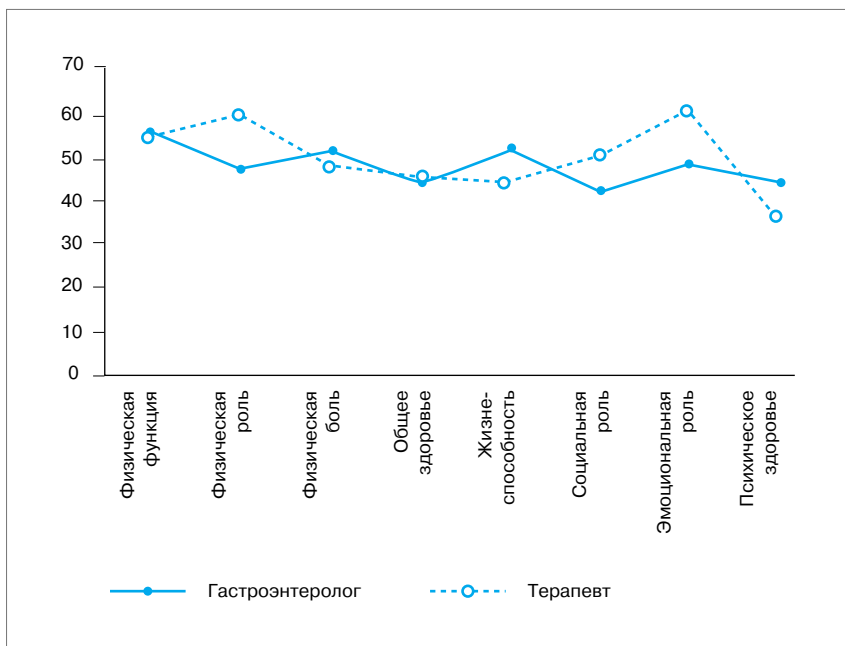


Рис. 5. Качество жизни больных хроническим панкреатитом (SF-36)

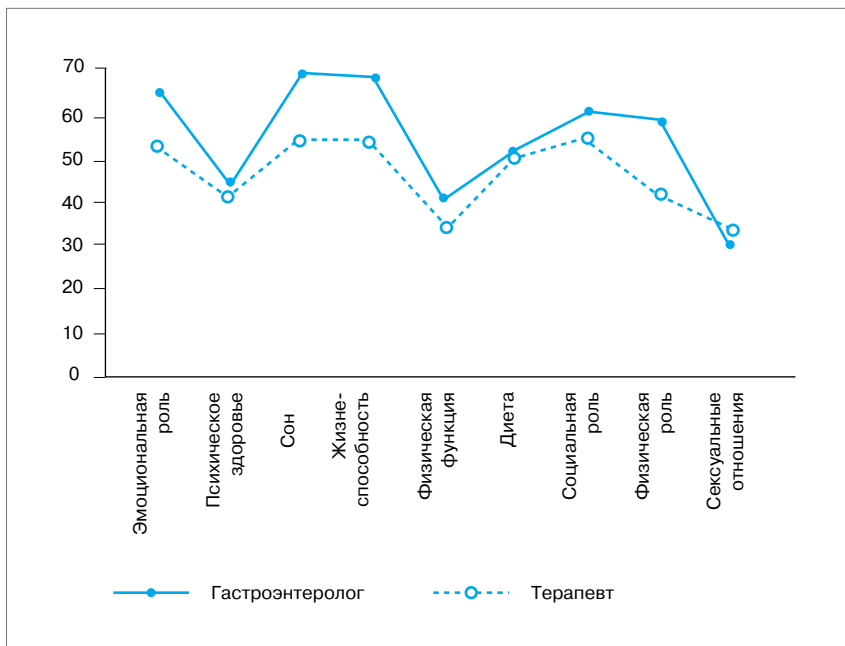


Рис. 6. Качество жизни больных с СРК (IBS QOL)

соким (рис. 5).

Наибольшие различия в КЖ больных при их ведении гастроэнтерологом и терапевтами выявлены при СРК. Практически по всем шкалам качество жизни пациентов, получающих лечение у гастроэнтеролога, оказалось выше, что отражено на рис. 6. А по таким показателям, как эмоциональная роль, сон,

жизнеспособность и физическая роль, различия у пациентов были достоверны.

Заключение

Проведенные исследования показали, что даже в условиях недостаточной оснащённости поликлиник всем необходимым для обследования больных (на-

пример, отсутствие возможности определения *Helicobacter pylori* и др.) врач-гастроэнтеролог максимально использует имеющиеся методы для постановки диагноза и правильного ведения больных. В терапевтических кабинетах диагностические возможности поликлиники используются не в полной мере, а иногда о необходимости проведения определенных исследований врачи просто не знают.

Диагностика основных заболеваний желудочно-кишечного тракта в гастроэнтерологических кабинетах проводится с применением современных рекомендаций и принятых стандартов в достаточно полном объеме. В терапевтических кабинетах частота использования необходимых диагностических методов существенно ниже и колеблется в интервале от 14 до 40%.

Применяемые гастроэнтерологами поликлиник методы лечения наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы в основном соответствуют международным и российским стандартам. Участковыми терапевтами современные лечебные схемы применяются крайне редко, в подавляющем большинстве случаев используются устаревшие малоэффективные препараты.

У больных, наблюдающихся гастроэнтерологами, значительно реже (в 1,6–2,3 раза) возникают рецидивы, чем у наблюдающихся терапевтами.

Работа врача гастроэнтерологического кабинета дает существенный экономический эффект, который выражается в уменьшении частоты (в 1,1–2,2–7 раз в зависимости от нозологии) и длительности временной нетрудоспособности (на 12–16–21 день) при лечении в поликлинике и значительно более редком направлении больных в стационар (в 2–9 раз реже).

Качество жизни у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим панкреатитом и

синдромом раздраженного кишечника, получающих лечение в гастроэнтерологическом кабинете, выше по всем основным показателям.

Сравнительный клинико-статистический анализ свидетельствует в пользу экономической целесообразности развития специализированной амбулаторной

помощи больным гастроэнтерологического профиля, а также о необходимости улучшения подготовки врачей-терапевтов по вопросам гастроэнтерологии.

Список литературы

1. Белоусова Е.А. Краткое руководство по гастроэнтерологии. — М., 2001. С. 326–332.
2. Валенкович Л.Н. Гастроэнтерология в гериатрии. — М.: Медицина, 1987. — 121с.
3. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 1997 г. // Здравоохран. Рос. Федерации. 1999. — № 2. — С. 7–19.
4. Грефф М. Европейский союз медицинских специалистов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 5. — С. 7–10.
5. Ивашкин В.Т., Нечаев В.М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Римские критерии II // Рос. мед. журн. «Болезни органов пищеварения». — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 20–22.
6. Качество жизни больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения / Гриневиц В.Б., Ганчо В.Ю., Успенский Ю.П. и соавт. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 5, прил. 15. — С. 121.
7. Салтман Р.Б., Фигейрас Дж. Реформы системы здравоохранения в Европе. — М.: Гоэтар, 2000. — 231 с.
8. Шейман И.М. Реформа управления и финансирования здравоохранения. — М.: Русь, 1998. — 335 с.
9. Talley N.J., O'Keefe E.A., Zinsmeister A.R., Melton L.J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 102. — P. 895–901.
10. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // Gut. — 1997. — Vol. 41. — P. 8–13.
11. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases: biology and treatment // Schetztor-Verlag D-Konanz, 1998. — P. 197–241.

Gastroenterologist at the outpatient stage: overall performance of the doctor and quality of life of patients

Byelousova Ye.A., Chernogorova M.V., Gurov A.N.

Analysis of 5-years polyclinic observation of 226 patients with the most widespread digestive diseases: peptic ulcer of the stomach and duodenum (PUS and PUD), chronic pancreatitis (CP), irritable bowel syndrome (IBS) was carried out. Patients were observed by gastroenterologists (168) and physicians (58). It was found, that management of the patients by the gastroenterologist significantly reduces hospital admission rate and duration of hospital stay in comparison to the patients observed by physician; and provides higher scores of quality of life (QOL).

Key words: gastroenterologist, polyclinic, peptic ulcer of the stomach and duodenum, chronic pancreatitis, irritable bowel syndrome, quality of life, medical care.

УДК 617.55-073.43 + 616.33/34-073.43

Современные ультразвуковые исследования в гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии

(По материалам 4-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине)

З.А. Лемешко

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

Представлены данные о современных ультразвуковых исследованиях (УЗИ) в области гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии по материалам 4-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, который проходил в Москве с 27 по 30 октября 2003 г. Приводятся сведения о стандартизации и необходимом объеме ультразвуковых исследований, возможностях изучения органов брюшной полости, включая печень, желчный пузырь, желчевыводящие пути, поджелудочную железу, селезенку, а также желудочно-кишечный тракт (видимые части пищевода, желудка, кишечника) и других структур как при трансабдоминальном исследовании, так и при использовании эндоскопического УЗИ. Отражены возможности дооперационной, интраоперационной и послеоперационной ультразвуковой диагностики как при классических, так и при лапароскопических операциях, малоинвазивных вмешательствах под УЗ-контролем. Рассмотрены особенности изучения сосудов брюшной полости, использования контрастных веществ, трехмерной реконструкции, пункционной биопсии и других современных технологий.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, гастроэнтерология, абдоминальная хирургия.

С 27 по 30 октября 2003 г. в Москве проходил 4-й съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. В работе съезда принимали участие около 2000 человек из различных регионов страны, иностранные гости. Обсуждались следующие направления ультразвуковой диагностики: 1) акушерство, гинекология, перинатология; 2) кардиология; 3) ангиология; 4) гастроэнтерология; 5) уронефрология; 6) заболевания эндокринных и молочных желез; 7) педиатрия; 8) травмы, заболева-

ния опорно-двигательной системы и мягких тканей; 9) неврология, офтальмология и другие направления ультразвуковой диагностики; 10) инвазивные вмешательства под контролем ультразвука; 11) организационные вопросы ультразвуковых исследований, разработка диагностической аппаратуры, биологические эффекты диагностического ультразвука. На заседаниях были прочитаны 2 пленарные и 81 тематическая лекции; сделано 145 устных и 16 стендовых докладов; 645 тезисов напечатано в трудах съезда. В рамках съезда проходил конкурс

молодых ученых. Наиболее активным членам Ассоциации О.Ю. Атькову, Ю.С. Соболю, С.Г. Миролобову, З.А. Лемешко, Г.И. Кунцевич, В.В. Митькову, М.А. Фуксу, С.А. Балтеру, Т.Я. Стручковой за заслуги в области ультразвуковой диагностики и большую организационную работу были вручены дипломы Почетного члена Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Состоялась выставка ультразвуковой аппаратуры, ведущие фирмы-изготовители провели симпозиумы с представлением современных

ультразвуковых приборов и новых разработок.

В области гастроэнтерологии (ГЭ) много внимания было уделено определению адекватного объема и стандартизации ультразвуковых исследований. Рекомендовалось проводить комплексное методическое ультразвуковое исследование брюшной полости в полном объеме, который включает общий, прицельный осмотр, а также исследование отдельных органов. Кроме общепринятых органов — печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки — предлагается исследовать желудочно-кишечный тракт, в том числе видимые части пищевода, желудка и кишечника, которые до сих пор не входят в обязательный реестр органов, подлежащих УЗИ. Определены общие принципы исследования органов и структур в гастроэнтерологии, а также объем дополнительных сведений при изучении отдельных органов. Дискутировалось место рутинного и экспертных УЗИ. Особое внимание уделено функциональным УЗИ в гастроэнтерологии. Сделано заключение, что проведение адекватного объема и стандартизация УЗИ будут способствовать совершенствованию диагностики, сокращению до разумных пределов и удешевлению обследования гастроэнтерологических больных (З.А. Лемешко).

Возможности трансабдоминального УЗИ пищевода в распознавании заболеваний дистальной его трети отражены в работе Л.А. Атабековой, А.Т. Арутюновой и С.Г. Буркова. Показано, что эхография позволяет распознавать грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, ахалазию кардии, опухолевое поражение, варикозное расширение вен поддиафрагмального отдела пищевода с диагностической эффективностью 94, 93 и 88,5% соответственно.

Сделана попытка определе-

ния степени рефлюкс-эзофagита при эндосонографическом исследовании (эндоУЗИ) как путем прямого контакта со слизистой оболочкой, так и после введения в пищевод через канал фиброгастроскопа деаэрированной воды. Авторы пришли к выводу, что при эндоУЗИ более достоверно проводится дифференциальная диагностика между эрозивной и язвенной формами рефлюкс-эзофagита (Г.К. Жерлов, Н.С. Рудая, С.В. Козлов, Е.И. Маевский).

Изучены ультразвуковые признаки хронического гастрита. Установлено, что ультразвуковая картина имеет свои особенности при проведении исследования в естественных условиях и после заполнения желудка жидкостью. При сопоставлении ультразвуковой картины и данных морфологического изучения гастробиоптатов сделано заключение, что УЗИ может быть включено в комплекс диагностических методов при подозрении на хронический гастрит (З.А. Лемешко, С.А. Газимагомедова).

Ультразвуковая диагностика гастроэзофагеального и еюнодуоденального рефлюксов, по мнению Ш.Х. Омарова, К.Х. Омарова и Х.М. Омарова, более доступна по сравнению с другими методами исследования. Выявление причин возникновения рефлюксов, состояния вовлеченных клапанов сопоставимо с таковым при традиционном обследовании с применением манометрических, рентгенологических и эндоскопических методов.

Показана полезность применения УЗИ при хронической дуоденальной непроходимости (ХДН) для выявления специфических причин данной патологии, а также оценки эффективности лечения таких больных (Ш.Х. Омаров, И.Г. Ахмедов, К.Х. Омаров, Х.М. Омаров).

Ультразвуковой мониторинг при больших (от 1,5 до 3 см) язвах желудка провели Л.Р. Сафиуллина, Ф.М. Ахметова и Д.В. Бурба. Внимание уделялось

наличию периульцерозного отека, выявлению язвенной ниши и слезению за перистальтикой.

О возможностях эндоУЗИ в диагностике неэпителиальных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта говорилось в сообщении Ю.М. Панцырева, С.Ю. Орлова, Е.Д. Федорова, Л.М. Михайловой и В.А. Душкиной. При обследовании 102 больных с подслизистыми опухолями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки общая диагностическая точность составила 99%, чувствительность — 100%, специфичность — 97,2%. По мнению авторов, эндоУЗИ помогает установить наличие подслизистого образования, определить его локализацию и размеры, что необходимо для аргументированного выбора хирургической тактики.

При отсутствии средств эндоскопической эхографии предложено выполнять чрескожную эмиссионную эхографию с введением контраста (воды) через зонд, а также проводить локальную релаксацию двенадцатиперстной кишки. Информативность предложенных методов в диагностике рака желудка составляет, по данным А.Б. Эшпулатова, 80–91,5 и 97,5%.

Основным признаком неизменной стенки желудка при исследовании с заполнением его жидкостью является наличие ее пятислойного строения с определенным соотношением слоев, на чем основана ультразвуковая дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований (Е.Д. Яковлева).

На необходимость применения УЗИ в случае отрицательных или неясных рентгенологических и эндоскопических данных при раке выходного отдела желудка указывает З.М. Османова. Особенно важно это при инфильтративной форме рака и отрицательных данных морфологического исследования гастробиоптата.

Значение чрескожной эхографии в определении перехода рака желудка на пищевод продемонстрировано В.И. Казакевичем и Л.А. Митиной. Особенно важна ее роль при инфильтративном подслизистом росте опухоли. Чувствительность УЗИ в выявлении патологии пищевода у больных раком желудка составила 97,9%. Переход опухоли желудка на пищевод выявлен всеми методами у 26,4% больных, у 3,4% из них — только при применении УЗИ. Имелся один ложноотрицательный результат.

Л.А. Мититна и Н.С. Скрепцова изучали возможности УЗИ в выявлении местной распространенности рака желудка. Согласно полученным данным, чувствительность метода в обнаружении инвазии в прилежащие органы при исследовании натощак составила 78%, после заполнения желудка жидкостью определение протяженности процесса по стенке желудка увеличивается до 88%, инвазии в прилежащие петли кишки — до 94%, в головку поджелудочной железы — до 89%. Заполнение желудка жидкостью не влияло на точность определения инвазии опухоли желудка в тело поджелудочной железы, она составила в целом 74%.

Сочетанное трансабдоминальное и интраоперационное УЗИ для диагностики опухолевой инвазии сосудов при раке желудка применила С.Б. Марданова, которая, а также А.Б. Эшпулатов показали, что интраоперационные исследования позволяют детализировать изменения, выявленные на дооперационном этапе.

На диагностическую эффективность трансабдоминального УЗИ в оценке результатов пилорусмоделирующих операций после дистальной резекции желудка по Бильрот-I обращают внимание С.А. Соколов, Т.Г. Разаренова, В.В. Нестеров и Р.С. Нустафаев. Авторы разработали ультразвуковые модели

трех разновидностей гастродуоденоанастомозов: пилорусмоделирующего жома, клапана «створки» и полного инвагинационного клапана. С.А. Соколов, Г.К. Жерлов, Н.С. Рудая, Р.С. Лобачев и А.С. Медведев с той же целью использовали эндоскопическую ультрасонографию и разработали УЗ-критерии органической состоятельности гастродуоденального перехода. При этом, кроме других параметров, имелась возможность измерять объем мышечной муфты пилорусмоделирующего жома.

Показана возможность ультразвуковой регистрации интенсивности перистальтики и описаны признаки нормальной перистальтики тонкой кишки с использованием В-режима и режима цветного доплеровского картирования (С.А. Соколов, Г.К. Жерлов).

Проведя сравнительную оценку эффективности УЗИ и рентгенологического исследования на ранних и поздних этапах острой механической тонкокишечной непроходимости И.С. Попова, Г.И. Жидовинов, И.М. Шварцман, Н.К. Корнеев, М.С. Бдеуи установили, что оба метода высокоспецифичны, но УЗИ имеет преимущества на ранних этапах, когда рентгенологическая симптоматика крайне скудна.

Обоснован способ дифференциальной диагностики механической и динамической кишечной непроходимости, что может определить тактику ведения этих больных и снизить цифры общей летальности. Обращено внимание на то, что признаки острой кишечной непроходимости (независимо от ее вида) при УЗИ выявляются на 10–12 ч раньше, чем те же признаки при рентгенологическом исследовании (Т.И. Тамм, А.Я. Бардюк, Е.А. Богун).

При ультразвуковом мониторинге внутривенного кровотока тонкой кишки, проведенном в послеоперационный период у па-

циентов с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью (при использовании дуплексного сканирования), статистически достоверным было увеличение индекса периферического сопротивления на 3-и сутки после хирургического вмешательства. В результате оказалось возможным выделять группу с высоким риском развития послеоперационных осложнений (С.Е. Ларичев, И.В. Бабкова, Л.Б. Мишукова, С.В. Гончаров).

И.С. Попова, Г.И. Жидовинов, Н.К. Корнилов, В.В. Матюхин, М.С. Бдеуи описали ультразвуковые признаки разрешения острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в послеоперационный период в зависимости от наличия кишечной гипертензии или кишечной недостаточности. По мнению авторов, для этого необходимо применять динамическое УЗИ, исследования с «водной нагрузкой», а также рентгенологический контроль пассажа бария по тонкой кишке.

Большое внимание было уделено ультразвуковой диагностике рака толстой кишки. Возможности скрининговой ультразвуковой диагностики рака ободочной кишки (РОК) в процессе рутинного УЗИ органов брюшной полости при обследовании 21 268 пациентов отражены в работе С.И. Пиманова, З.А. Лемешко, Е.В. Вергасовой, Ю.В. Крылова, В.И. Орезова, А.В. Нестеренко, А.А. Рященко, А.В. Ковалева, В.А. Костюченко и Н.А. Михайлова. В целом чувствительность УЗИ при РОК составила 64,4%, предсказуемая ценность положительного результата — 74,2%. При T1 скрининговая диагностика РОК была безуспешной, при T2 чувствительность составила 20,2%, при T3 — 91,3%, при T4 — 96,1%.

К выводу о возможности использования УЗИ в качестве скринингового метода при подозрении на объемный процесс в толстой кишке пришел также

Б.Б. Богданович. Однако, как показало исследование, при размерах опухоли до 3 см УЗИ неинформативно.

Дифференциальная ультразвуковая диагностика воспалительных и опухолевых поражений толстой кишки представлена Л.П. Орловой. По данным автора, с помощью трансабдоминального УЗИ можно диагностировать перифокальное воспаление, осложняющее течение рака толстой кишки, а также воспалительные инфильтраты, сопутствующие болезни Крона и дивертикулезу.

Л.Э. Брежнева, А.В. Важенни и Е.А. Надвикова для оценки распространенности рака прямой кишки используют УЗИ через переднюю брюшную стенку и эндоректальное исследование. При сопоставлении результатов УЗИ и оперативных вмешательств показаны высокая точность методов (82–96%), чувствительность (85–97%) и специфичность (75–94%).

Эндоректальная УЗ-томография как метод определения степени местного распространения опухолевого процесса у больных раком прямой кишки применена В.Ю. Тороповым, В.Н. Шолоховым и В.Ф. Царюком. Авторы рекомендуют использовать ее в первую очередь у больных с первично выявленным процессом, особенно при стадиях T1–T3.

Значение лапароскопического УЗИ в хирургии рака толстой кишки отмечено в докладе Г.И. Воробьева, Ю.А. Шелыгина, Л.П. Орловой и Ю.Л. Трубачевой. Установлено, что данный метод может способствовать изменению объема оперативного вмешательства, так как дает возможность изучения тех участков органов и тканей, исследование которых затруднительно и неинформативно при трансабдоминальном УЗИ и лапароскопической ревизии.

На роли ультразвукового мониторинга в оценке эффективности комплексного лечения больных колоректальным раком

с синхронными метастазами в печень остановились Б.А. Бердов, И.В. Звягина, Т.П. Почуев. Авторы предлагают использовать архив изображений, что снижает фактор субъективной погрешности исследования.

Комплексной лучевой диагностике очаговых изменений печени на амбулаторном этапе обследования больных посвящена работа И.В. Мирошниченко, Н.В. Мартыновой, Н.В. Нуднова, Е.В. Стрельцовой, Е.В. Атясовой, считающих, что в случаях типичной УЗ-картины и отсутствия показаний к хирургическому вмешательству УЗИ может быть необходимым и достаточным методом диагностики различных очаговых поражений печени. Комплексное применение УЗИ и КТ позволило в 82% поставить правильный диагноз. При наличии жирового гепатоза рекомендуется применять МРТ, поскольку разрешающая возможность КТ при этом снижена.

В двух лекциях была продемонстрирована необходимость использования контрастных веществ при проведении УЗИ брюшной полости. О перфузионной ангиоэхографии в диагностике опухолей печени речь шла в докладе Л. Болонди (Италия), по мнению которого при выявлении метастатического поражения органа обязательным является применение контрастных веществ. Без их введения выявляется не более 20% метастазов. Однако пригодными являются только контрастные вещества последнего поколения; при использовании контрастов первого поколения может наблюдаться токсическое поражение гепатоцитов, что было показано К. Ито (Япония) при исследованиях на животных.

Применение УЗИ и КТ в сочетании с пункционной биопсией может помочь при дифференциальной диагностике кавернозных гемангиом и метастатического поражения печени (Т.А. Семенова).

Трехмерную эхографию при

очаговых образованиях печени применили П.М. Котляров и Е.В. Шадури. Авторы получили дополнительную информацию в 21,6% наблюдений по отношению к стандартному режиму серой шкалы и в 45% по отношению к цветовому доплеровскому картированию.

На основании данных обследования 3246 больных А.В. Шиленок, О.В. Бычкова, С.В. Гирса и Е.А. Соболевская полагают, что применение трехмерного УЗИ в различных режимах улучшает визуализацию структур печени, их анатомические взаимоотношения, делает возможным исследовать объекты в горизонтальной плоскости (что невозможно при двумерном УЗИ), а также повышает точность измерения очаговых образований.

Малоинвазивное лечение последствий травматических повреждений печени под контролем ультрасонографии проводили Н.А. Николаева, Д.П. Винокуров, а также Е.Э. Тюрюмина, В.А. Шантуров, Е.А. Чинова, А.Б. Мальцев, Р.Р. Гумеров. Своевременное проведение пункций и дренирование гематом и гемобилом способствовало эффективной контракции внутрипеченочных повреждений, препятствовало их абсцедированию и позволяло добиться скорейшего наступления репаративных процессов.

Малоинвазивные технологии под ультразвуковым контролем при очаговых поражениях печени отражены в лекции А.В. Борсукова. Им предложены оригинальные методы пунктирования очагов и определения достаточности полученного материала, способы малоинвазивного лечения метастазов злокачественных опухолей и представлены результаты динамического наблюдения в ближайший и отдаленный периоды.

Чрескожная радиочастотная термоабляция под ультразвуковым контролем в лечении метастатических поражений печени

проводилась А.В. Гаврилиным, В.А. Вишневым, Г.И. Кунцевич, Д.А. Ионкиным, О.Н. Сергеевой и Е.В. Ереминой. Авторы считают данный метод перспективным, малотравматичным и безопасным; подчеркивают необходимость дальнейшего накопления клинического опыта для оценки его эффективности.

Первым опытом применения интраоперационного ультразвукового мониторинга радиочастотной абляции (РА) колоректальных метастазов печени поделились Е.П. Фисенко, Ю.Р. Камалов, С.В. Козаков, Н.Н. Багмет и С.В. Гармаева. По мнению авторов, этот метод важен и безопасен при определении адекватности выполнения РА.

А.В. Борсуков, В.В. Ковалькова, Е.Н. Зубов и А.И. Гасси-нец считают, что имеются четкие ультразвуковые периоды развития метастаза после малоинвазивного лечения. Каждый тип остаточного очага в печени после малоинвазивных манипуляций при патологических объемных поражениях имеет специфические периоды визуализационных изменений с последующим воздействием на структуру и функцию органа и может быть выделен в новую клиническую группу очаговых поражений печени.

Проведение инвазивных вмешательств на печени и желчевыводящих путях с использованием трехмерной эхографии предложено А.В. Шиленком. Автор полагает, что получение трехмерного изображения облегчает оценку пространственных взаимоотношений, позволяет осуществлять высокоточные манипуляции, но значительно усложняет процесс их проведения и требует освоения дополнительных технических приемов.

Г.Х. Мусаевым показаны возможности ультразвукового метода в выявлении и дифференциальной диагностике эхинококкоза печени, способы малоинвазивного лечения данного заболевания, продемонстрирована ультразвуковая семиотика

эхинококковых кист. Отражены особенности цистографии кист под ультразвуковым и рентгенологическим контролем.

А.Б. Эшпулатов и М.Р. Куватов для разрушения хитиновой эхинококковой оболочки предлагают вводить в ее полость суспензии альбендазола в сочетании с 96% этанолом. Для увеличения биодоступности альбендазола рекомендуется суспензия в подсолнечном масле.

Об особенностях абдоминального комплексного ультразвукового исследования при родственной трансплантации правой доли печени (РТПДП) доложили Ю.Р. Камалов, В.А. Сандриков, С.В. Готье, О.М. Цирульникова, А.В. Филин и Е.Ю. Крыжановская. Авторы пришли к выводу, что РТПДП — основной и в большинстве случаев достаточный инструментальный метод при обследовании потенциальных реципиентов и доноров, а также при мониторинговании их состояния в послеоперационный период.

По данным Т.И. Федяниной и Н.И. Дюдина, использование цветового доплеровского картирования и энергетического доплера является надежным способом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику синдрома портальной гипертензии, не прибегая к сложным методам исследования, а также определять характер гемодинамических нарушений, осуществлять отбор пациентов, нуждающихся в хирургической коррекции, планировать варианты сосудистого анастомоза и контролировать его в динамике.

Изучение особенностей портальной гемодинамики в зависимости от возраста показало, что с годами увеличивается венозный застой в печени и снижается артериальная перфузия крови (Н.С. Степанова). Тем же автором доказано, что курение снижает общий печеночный объемный кровоток и увеличивает артериальную перфузию крови.

При изучении гемодинамиче-

ских изменений у больных циррозом печени выявлено нарушение гемодинамики в сосудах порто-печеночной зоны, что проявляется усилением афферентного притока к печени, значительным повышением артериального сопротивления на фоне снижения ретроградной перфузии по печеночным венам (С.И. Жестовская, В.Б. Якимова, Е.В. Шинкаренко).

В ходе исследования почечного кровотока у больных хроническими диффузными заболеваниями печени отмечены повышение сопротивления артериального русла, ускорение более чем на 30% кровотока в мелких сосудах при значительном расширении диаметра почечных сосудов всех калибров (И.А. Воробьева, Б.А. Гринберг, Б.Н. Левитан, А.В. Дедов). По мнению авторов, указанные изменения свидетельствуют о дисфункции микроциркуляторного русла и повышают риск развития у таких больных гепаторенального синдрома.

Обращено внимание на своеобразии портальной гемодинамики и структуры печени у больных с хронической сердечной недостаточностью, что имеет значение для выбора схемы лечения и прогнозирования его результатов (М.Л. Кинзерская).

Изучены ультразвуковые показатели селезеночного кровотока, в том числе количественные характеристики кровотока в селезеночной артерии и селезеночной вене (Е.Г. Наумович).

Проведена ультразвуковая оценка портального кровотока у больных со спленоренальными анастомозами. Использование УЗИ позволило прогнозировать форму и степень выраженности портальной гипертензии, вероятность развития кровотечения, вести мониторинг послеоперационного наблюдения за пациентами (В.В. Загайнов, П.И. Рыхтик, Е.Н. Буянова).

Значение ультразвукового мониторинга в оптимизации тактики ведения пациентов с

полипами желчного пузыря осветили в своем докладе М.Н. Никитина, С.И. Пиманов, Н.Г. Луд, И.Г. Семенько, А.П. Пилант, А.М. Стояков. Отмечено, что 80% полиповидных образований желчного пузыря представлено доброкачественными, ненеопластическими формами, 14% — аденомами. По данным динамического наблюдения (от 1 года до 17 лет) полипы желчного пузыря не имеют тенденции к росту или она незначительна.

На роли комплексного УЗИ в диагностике некоторых редких аномалий и заболеваний желчевыводящих протоков (неполное удвоение общего желчного протока или своеобразие строения протоковой системы, опухоли Клацкина, новообразования общего печеночного протока и др.) сосредоточили внимание Г.М. Кондратова и Ю.А. Брюховецкий. Проведенные исследования помогли определить причину развития синдрома механической желтухи уже при первичном УЗИ, полученные результаты в дальнейшем были верифицированы при оперативных вмешательствах.

На трудности распознавания при УЗИ холангиокарцином указывает П.М. Котляров на основании обследования 39 больных с верифицированным диагнозом. Автор считает УЗИ высокоэффективным методом скрининга в выявлении опухолей, определении их распространенности, а также при проведении дифференциальной диагностики.

Для оценки состояния желчевыводящих путей у больных с хроническим калькулезным холециститом применена эндоскопическая ультрасонография. Метод дает возможность при минимальной инвазивности выявлять скрытые формы холедохолитиаза и стенозирующих изменений большого дуоденального соска, позволяя отказаться от выполнения неоправданной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (Ю.М. Панцырев,

А.Г. Мыльников, А.Г. Паньков, С.Ю. Орлов, И.В. Бабкова, Д.А. Фрейдович).

Как видно из сообщения В.Т. Самсонова, А.А. Гуляева, А.А. Бунина и А.В. Скворцовой, УЗИ является основополагающим методом в определении показаний к чрескожной чреспеченочной микрохолецистостомии, а также в установлении степени готовности к видеолaparоскопической холецистэктомии и сроков ее выполнения.

Значение УЗИ в выявлении подпеченочных билом после холецистэктомии отражено в докладе М.В. Яковлевой, О.И. Охотникова и В.В. Машенцевой, которые отмечают возникновение данного осложнения в 81% случаев после традиционного хирургического вмешательства и в 19% — после видеолaparоскопического. Авторы считают УЗИ адекватным способом санации билом.

Рекомендуется проводить отбор пациентов для УЗИ желчного пузыря путем изучения морфологической картины сыворотки крови. При этом учитываются неравномерное сгущение пигмента, различная интенсивность пигментации и т. д. (Т.В. Щербина, С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин).

На примере клинического случая хронического калькулезного панкреатита показана роль эхографии в комплексной оценке состояния поджелудочной железы и ее протоковой системы в динамике (Т.А. Семенова).

Ультразвуковой мониторинг, используемый для диагностики и контроля течения острого панкреатита позволил снизить число летальных исходов при осложненных формах болезни с 56 до 29% (Т.И. Тамм, В.В. Непомнящий, А. Атик).

Изучением регионарной гемодинамики у больных острым панкреатитом занималась О.В. Молчанова, которая рекомендует проводить дуплексную сонографию для ранней диагностики патологических изменений

поджелудочной железы, определения адекватности проводимого лечения, а также для выявления осложнений заболевания (С.Б. Борейко, Д.Б. Бортник, Е.А. Галенчик, Д.Г. Плакса, Е.В. Саматья).

Поэтапная диагностика панкреонекроза и перспективы УЗИ этих состояний представлены в докладе А.Н. Лотова, Г.Х. Мусаева и С.С. Харнаса, которые имеют многолетний опыт использования данного метода при острых панкреатитах.

Пункционная биопсия поджелудочной железы под ультразвуковым контролем с получением материала для микробиологических исследований позволяет оптимизировать выбор рациональной антибактериальной терапии, а также обосновать тактическую позицию в хирургическом лечении различных форм деструктивного панкреатита при затруднениях в постановке диагноза (А.В. Мамошин).

В сравнительном исследовании Н.А. Кузнецов, С.В. Харитонов, А.Т. Бронтвейн, Д.В. Плоткин, О.А. Поварихина показали, что УЗИ не уступает КТ в выявлении прямых и косвенных признаков острого панкреатита и считают его методом выбора ургентной панкреатологии.

Комплексное УЗИ с определением регионарной гемодинамики в первые часы от начала заболевания, а также в процессе консервативного лечения применено О.В. Молчановой, И.П. Зайчук и Ю.А. Приваловым. Авторы полагают, что при этом возможны контроль за состоянием поджелудочной железы, определение преимущественной зоны поражения органа и объема хирургического вмешательства.

В случае невозможности визуализации поджелудочной железы при УЗИ и подозрения на секвестрацию ее тканей рекомендуется проводить рентгеновскую компьютерную или магнитнорезонансную томографию (С.И. Жестовская, Е.Ю. Евдокимова).

Выполнение интраоперационного УЗИ для оценки состояния поджелудочной железы при панкреонекрозе способствует уточнению объема необходимого вмешательства, дает возможность прогнозировать развитие осложнений и оптимизировать тактику ведения больного (О.В. Молчанова, И.П. Зайчук).

Методика и значение цистовирсунгографии (ЦВГ) были темой доклада В.В. Архангельского, К.И. Крышталёва, Т.М. Харинной и В.Г. Абалмасова. Показанием к применению ЦВГ являлось отсутствие эффекта от пункционного лечения псевдокист. Исследование выполнялось в рентгенооперационной. При пункции под контролем УЗИ, кроме того, осуществлялся забор материала для цитологического, бактериологического и биохимического исследований. Отражено также значение ЦВГ в диагностике осложнений острого панкреатита для определения оптимальных методов лечения.

Допплерографические характеристики патологического процесса при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы продемонстрированы И.К. Бойко, Ю.К. Батороевым, Е.А. Ильичевой, С.П. Чикотеевым и Д.И. Максиковым. Авторы отмечают, что морфологические изменения паренхимы поджелудочной железы при пролиферативных процессах ее эпителия и стромы коррелируют с характеристиками печеночно-мезентериального кровотока. Установлено также, что УЗИ позволяет оценить состояние гепатопанкреатодуоденальной зоны и определить вовлечение магистральных сосудов и окружающих структур в опухолевый процесс (Ю.И. Патютко, И.А. Титова, Г.Т. Синюкова).

Для дифференциальной диагностики объемной патологии поджелудочной железы В.И. Чисов и С.О. Степанов предлагают использовать пункционную биопсию под контролем соно-

графии, что, по их мнению, может значительно сократить время и материальные затраты на диагностический этап и избежать ненужного хирургического вмешательства.

На основании применения разработанного стандартизованного протокола показаны возможности комплексного УЗИ в определении развития опухоли при неоперабельном раке поджелудочной железы (С. Сидоренко, В.Р. Рубцов, Е.А. Толмачева).

Е.Ю. Трофимовой подробно изложены возможности ультразвуковой диагностики при заболеваниях лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Внедрение современных технологий эходопплерографии открыло новые перспективы в уточняющей диагностике онкологической патологии и проведении мониторинга эффективности лечения. По наблюдениям А.А. Фазылова точность чрескожного УЗИ в дифференциальной и топической диагностике опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства находится в пределах 52,5–97,2%.

Г.А. Зикирходжаева и Г.Т. Синюкова считают, что УЗИ является высокоинформативным методом не только для обнаружения неорганных опухолей забрюшинного пространства, но и для проведения их дифференциальной диагностики. УЗИ с пункционной биопсией также дает возможность диагностировать местный рецидив неорганных забрюшинных опухолей (В.В. Фокеева, П.Д. Беспалов, С.О. Степанов).

Изучены особенности изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у гастроэнтерологических больных при применении ультразвуковой эхоостеометрии. У пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и перенесших гастрэктомию, МПКТ существенно снижена, что требует разработки мероприятий, направ-

ленных на нормализацию костного ремоделирования (Л.Р. Мухамеджанова).

Роль ультразвуковых технологий в диагностике грыжевых образований передней брюшной стенки, а также в выборе хирургического лечения паховых грыж подчеркивается в работах групп авторов: Н.А. Кузнецов, С.В. Харитонов, М.В. Зинякова, И.Ч. Гон, И.М. Титкова и А.Г. Хитарьян, Е.В. Гущина, А.В. Кузнецов, Х.И. Эль-Сахли. Показано, что в трудных для клинической диагностики наблюдениях УЗИ помогает подтвердить диагноз «ущемленной грыжи», прогнозировать степень ишемии ущемленного органа, определить срочность проведения операции, а также обеспечивает индивидуальный подбор метода хирургического вмешательства, позволяющий предотвратить послеоперационные осложнения, уменьшить число койко-дней и снизить процент рецидивов.

Большое внимание в выступлениях и материалах съезда уделено интраоперационным ультразвуковым исследованиям. Ультразвуковая ревизия органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки при классических операциях отражена в докладе Ю.В. Кулезневой, которая считает, что данная методика является вполне доступной для освоения, а время, затраченное на проведение исследования, несравнимо с той пользой, которую оно приносит.

Интраоперационные исследования при лапароскопических операциях обеспечивают новый качественный уровень диагностики очаговых поражений печени и поджелудочной железы, изменений желчных протоков, позволяют установить топографоанатомические взаимоотношения в операционном поле, достоверно определить распространенность патологического процесса, характер взаимоотношения опухоли с магистральными сосудами, оценить резектабельность пораженных органов

и др. (Ю.Г. Старков, К.В. Шишин, Т.А. Кобесова).

По сообщению Т.Я. Стручковой, УЗИ позволяет определить показания и противопоказания к лапароскопической холецистэктомии, выбрать технику и тактику хирургического лечения и вести наблюдение в послеоперационный период для своевременного выявления осложнений.

Динамическую ультрасонографию у больных с распространенным перитонитом провели Ю.В. Стручков и И.В. Горбачева. Согласно полученным ими данным, достоверность УЗИ у больных с лапаростомами составляет 96%. Авторы считают, что после закрытия лапаростомы необходимо продолжить ультразвуковой контроль еще в течение 4–5 дней.

Довольно распространенными являются малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем, которые отвечают принципу достижения максимального эффекта при минимальных затратах. Показана высокая эффективность малоинвазивных вмешательств под ультразвуковым и рентгенотелевизионным контролем при жидкостных образованиях брюшной полости, особенно у тяжелобольных, которые не могут перенести традиционное хи-

рургическое лечение и анестезиологическое пособие (Е.В. Гущина, Я.П. Киртанасов).

Чрескожные вмешательства под контролем ультразвука достаточно распространены в настоящее время в абдоминальной хирургии. А.И. Борисов, Л.Б. Артемьева, Н.Е. Поляева, А.В. Мазоха и О.И. Стаханова имеют опыт лечения 225 больных, в том числе с острым холециститом, механической желтухой бластоматозного генеза, постхолецистэктомическим холедохолитиазом, несформированными псевдокистами поджелудочной железы, абсцессами брюшной полости, эхинококкозом печени.

О малоинвазивных трансбилиарных диагностических вмешательствах под контролем УЗИ сообщили М.А. Алиев, Р.Т. Меджидов и Э.Р. Хабибулаева. По их наблюдениям применение декомпрессии билиарного тракта под контролем УЗИ наиболее оправданно при тяжелой форме механической желтухи, холангите с выраженной печеночной недостаточностью у пациентов, перенесших в прошлом операцию на желчных путях и с высокой степенью сложности выполнения эндоскопических трансбилиарных вмешательств на желчных путях, а также при остром холецистите у

лиц с высоким операционно-анестезиологическим риском.

Эхография в диагностике операционных осложнений в абдоминальной хирургии может служить скринингом при малейших подозрениях на их развитие. Данный метод не имеет противопоказаний, высоко информативен, доступен, может использоваться при динамическом контроле за больными (Р.К. Воропаева, В.П. Хан, В.В. Хан, В.Д. Воропаев).

Применению ультразвука в дифференциальной диагностике послеоперационных гнойных осложнений посвящена работа Е.Ю. Евдокимовой и С.И. Жестовской. Показана возможность определения эффективности чрескожного дренирования путем определения характера содержимого гнойной полости. Отсутствие секвестров или инородных тел не требует в дальнейшем хирургической коррекции.

Ультразвуковая диагностика распространенного и отграниченного острого перитонита проводилась Э.Я. Дубровым и В.Ю. Василенко. Авторы считают УЗИ высокоинформативным методом, обеспечивающим необходимый объем информации о развитии этого тяжелого заболевания и эффективности проводимого лечения.

Modern methods of ultrasound diagnostics in gastroenterology and abdominal surgery

(Proceedings of The 4th Congress of the Russian association of experts of ultrasonic diagnostics in medicine)

Lemeshko Z.A.

Review of modern methods of ultrasound diagnostics (US) in the field of gastroenterology and abdominal surgery according to proceedings of the 4th congress of The Russian association of experts of ultrasonic diagnostics in medicine (Moscow, October, 27–30, 2003) is presented. Data on standardization and necessary range of ultrasound investigations, options for studying of abdominal organs, including liver, gallbladder and biliary tract, pancreas, spleen, and gastrointestinal tract (available parts of esophagus, stomach, intestine) and other structures are considered. Transabdominal method as well as endoscopic US, preoperative, intraoperative and postoperative diagnostics at classical and laparoscopic surgery, uninvase interventions under the US-control are discussed. Issues of abdominal vessels visualization, application of contrast agents, three-dimensional reconstruction, needle biopsy and other modern techniques are presented.

Key words: ultrasound diagnostics, gastroenterology, abdominal surgery.