

является главным источником активированных лимфоцитов. Снижение концентрации ФНО $\alpha$  в периферической крови также отражает системный противовоспалительный эффект терапии нимесулидом.

### Выводы

1. Регулярный прием нимесулида больными МВ сопровождается замедлением прогрессирования хронического бронхолегочного процесса.
2. Исследование маркеров воспаления позволяет обнаружить как системный, так и местный противовоспалительный эффект нимесулида.
3. Улучшение функции легких может сопровождаться существенным повышением активности эластазы в мокроте, однако такое повышение имеет, как правило, транзиторный характер.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов Н.И. и др. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей. Вестн. РАМН 2000; 5: 40—46.

2. Bolten W.W. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. J. Rheumatol. 1998; suppl.51: 2—7.
3. Botting J. Cox-2: Selective inhibitors in clinical trials. Drug News Perspect. 1996; 9: 123—128.
4. Dallegri F., Ottonello L., Dapino P., Sacchetti C. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the neutrophil promoted inactivation of  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor. J. Rheumatol. 1992; 19: 419—423.
5. Famaey J.P. *In vitro* and *in vivo* pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. Inflamm. Res. 1997; 46: 437—446.
6. Pukhalsky A.L., Kalashnikova E.A., Lyashko V.N., Pevnitsky L.A. Inhibition of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation by dexamethasone: mechanisms of individual susceptibility. Int. J. Immunopharmacol. 1990; 12: 657—663.
7. Pukhalsky A.L., Kapranov N.I., Kalashnikova E.A. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung *Pseudomonas aeruginosa* infection. Mediators Inflamm. 1999; 8: 159—167.
8. Rabasseda X. Nimesulide: A selective cyclooxygenase 2 inhibitor antiinflammatory drug. Drugs Today 1996; 32 (suppl.D): 1S—23S.
9. Stuhlmeier K.M., Li H., Kao J.J. Ibuprofen: New explanation for an old phenomenon. Biochem. Pharmacol. 1999; 57: 313—320.
10. Wanner G.A., Muller P., Ertel W. et al. Differential effect of cyclooxygenase metabolites on proinflammatory cytokine release by Kupfer cells after liver ischemia and reperfusion. Am. J. Surg. 1998; 175: 146—151.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.32-005.1]-02:[616.24-003.4-004-06:[616.36-004+616.149-008.341.1]

*М.Н.Сухов, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская, А.В.Дроздов, А.В.Кобяцкий,  
С.Ю.Семыкин, Т.Ю.Капустина*

## КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Отделение микрохирургии сосудов РДКБ;  
Отдел медицинской генетики РАМН, Москва

BLEEDING FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS  
AND PORTAL HYPERTENSION

*M.N.Sukhov, N.I.Kapranov, N.Yu.Kashirskaya, A.V.Drozhdov, A.V.Kobiatsky,  
S.Yu.Semykin, T.Yu.Kapustina*

### Summary

From 455 Cystic Fibrosis patients 10.2% has liver cirrhosis. In Russia we were the first to introduce surgical means of treatment for portal hypertension in CF patients with liver cirrhosis. Sclerotherapy and portal venous shunting are used if variceal haemorrhage occurs. It was shown that all of them were palliative manipulations: portocaval shunts provided good control of portal hypertension but intensified liver failure, sclerotherapy did not prevent a recurrence of bleeding. In the future liver transplantation will be introduced for Cystic Fibrosis patients in Russia.

### Резюме

Из 455 активно наблюдаемых больных муковисцидозом цирроз печени диагностирован у 10,2%. Основной причиной, вызывающей необходимость активного эндоскопического или хирургического вмешательства у детей с муковисцидозом, осложненным циррозом печени и синдромом портальной гипертензии, обычно является пищеводно-желудочное кровотечение или угроза его возникновения. Авторами показано, что все используемые методы — шунтирующие операции или склерозирование — являются паллиативными.

При шунтировании полностью предотвращается возможность кровотечения, но независимо от вида портокавального анастомоза возникает потеря портальной перфузии печени, ведущая к печеночной недостаточности. В случае склерозирования мы не нарушаем функции печени, однако у части больных сохраняется риск пищеводных кровотечений. В настоящее время радикальным методом является только трансплантация печени, возможности проведения которой разрабатываются совместно с сотрудниками отделения трансплантации печени Научного центра хирургии РАМН.

У больных муковисцидозом (МВ), осложненным циррозом печени (ЦП), редко развиваются клинические признаки печеночной недостаточности [1,14]. Грозным симптомом является варикозное расширение вен пищевода при синдроме портальной гипертензии (ПГ), которое со временем может привести к повторяющимся кровотечениям. Несмотря на то что признаки фиброза той или иной степени встречаются практически у всех больных МВ, однако эти изменения только у 10% больных приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии [9,14,19—21].

Варикозное кровотечение наиболее частое осложнение хронических заболеваний печени [5,8,10,14,15]; подход к его лечению разнообразен. При возможности эндоскопии являются предпочтительными инъекция склеропрепарата или лигирование. При отсутствии эндоскопии обычно используют консервативные методы, баллонные тампоны, вазоконстрикторные препараты, обеспечивающие временный гемостаз и позволяющие выиграть время для мобилизации ресурсов организма [2,3,5,10,16].

После первого эпизода варикозного кровотечения имеется большой риск последующего рецидива (60—80% в течение 2 лет) [13,14,19,21].

Хирургические технологии — шунтирование, “разобщающие” операции очень успешны для предотвращения повторных кровотечений, но тяжело переносятся пациентами при запущенных стадиях цирроза [1,3—7, 8,10,11,14,15,17,18,20,21].

Трансюгулярное транспеченочное портосистемное шунтирование дает возможность остановить кровотечение, не подвергая больного риску хирургического вмешательства, и позволяет выиграть время для последующей трансплантации печени [9,10,12,13,19].

Из 455 наших больных МВ цирроз наблюдался у 10,2%, большинство из которых имели варикозное расширение вен пищевода.

Основной причиной, вызывающей необходимость активного эндоскопического или хирургического вмешательства у детей больных МВ, осложненным ЦП и ПГ, обычно является пищеводно-желудочное кровотечение или угроза его возникновения [8,14,19—21].

Существует взаимосвязь сочетания флебэктазий и воспалительных изменений слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта с пищеводно-желудочными кровотечениями [2,8,14,16,21].

При анализе относительной частоты осложнений у детей различного возраста отмечена эволюция патологического процесса как при прогрессировании цирроза, так и при усилении ПГ [14,20].

Среди наблюдаемых нами больных рецидивы пищеводных кровотечений вызвали необходимость экстренной операции у 1 больного.

## Клинический пример

Мальчик 8 лет с МВ с тяжелым течением бронхолегочного процесса, с хроническим вирусным гепатитом В и С, ДНК-анализ: ΔF508, с резким отставанием физического развития, весоростовой индекс 88%. На протяжении последних 3 лет неоднократно поступал в отделение реанимации и интенсивной терапии РДКБ с признаками гастроэзофагеального кровотечения (ГЭК), которые сопровождались асцитом, гипопротеинемией, желтухой. В 1998 и 1999 гг. удавалось консервативно купировать пищеводные кровотечения и сопутствующую печеночную недостаточность. Родители в послекризисный период отказывались от инвазивных методов исследования и лечения. В крайне тяжелом состоянии больной вновь поступил в отделение реанимации в 2000 г. с продолжающимся кровотечением, выраженной печеночной недостаточностью, проявляющейся спорозным состоянием, гипербилирубинемией, асцитом, значительными изменениями практически всех биохимических показателей крови. На 3-и сутки от начала приступа кровотечения было остановлено, больной пришел в сознание. Однако через сутки кровотечение повторилось; констатирована кома 1—2 степени. Несмотря на тяжесть состояния, обусловленную основным заболеванием, печеночной недостаточностью, комой, истощением, тяжелым бронхолегочным процессом, решено было оперировать больного (рис.1).

Мальчику была проведена операция Сугиура без спленэктомии в надежде на последующую трансплантацию печени.

Кровотечение было купировано. Проводились парентеральное питание, мощная антибактериальная терапия. Состояние улучшилось, вернулось сознание. Однако на 14-е послеоперационные сутки отмечено резкое ухудшение состояния, вызванное несостоятельностью шва желудка. Больной повторно оперирован. Дефект желудка ушит, сформирована гастростома. На 2-е сутки после повторной операции больной умер.

Радикальное решение лечения больных ЦП и ПГ — это трансплантация [14,19,21]. Однако в России проведение трансплантации печени больным МВ практически пока невозможно.

В связи с этим встает вопрос о разработке наиболее приемлемой схемы лечения развившегося синдрома ПГ. Нами использовались методики по созданию селективных шунтов, к которым относят операции с формированием анастомозов малых размеров, а также операция Уоррена [(1,3,6—8,10,11,15,17,18)].

С 1995 по 1997 г. оперированы 5 детей с внутривенной формой ПГ на фоне ЦП.

У всех больных были выявлены выраженное варикозное расширение вен пищевода и гепатоспленоме-



Рис.1. Операция Сугиура.

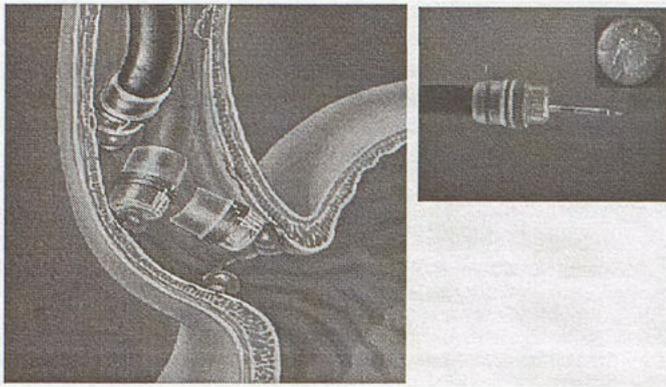


Рис.2. Склерозирование вен пищевода.

галия, явления гиперспленизма, проявляющиеся анемией и тромбоцитопенией. Четверо детей перенесли в анамнезе одно и более ГЭК.

Нами выполнено спленоренальное шунтирование 1 больному. Операция Уоррена, относящаяся к селективным шунтированиям, проведена 3 больным. Она заключается в перевязке левой желудочной вены и создании дистального спленоренального анастомоза. Проксимальное мезентерикокавальное шунтирование — 1 больному.

### Клинический пример

Мальчик 13 лет с МВ с тяжелым течением бронхолегочного процесса, дыхательной недостаточностью, отставанием в массе тела, хроническим носительством синегнойной палочки, ДНК-анализ: ΔF508/G542X.

В 1996 г. ребенку была произведена этапная склеротерапия (ЭСТ) вен пищевода. Несмотря на уменьшение степени варикоза с 3—4 до 2 степени, через месяц развилось ГЭК. В тяжелом состоянии он поступил в больницу по месту жительства, где кровотечение было консервативно остановлено.

Через месяц кровотечение вновь повторилось, в связи с чем ему была проведена паллиативная операция — спленэктомия. Больной находился в стационаре по месту жительства. В ближайшие после спленэктомии 6 мес было отмечено еще 2 ГЭК. При контрольном обследовании у нас через 6 мес вновь констатировали рецидив варикоза до 4 степени. Проведена операция ПМКШ. Варикоз сократился до 0—1 степени, кровотечения в анамнезе не повторялись.

У всех оперированных нами детей ПСШ было успешным. Рецидива кровотечения в отдаленном периоде не отмечено. В ближайшем послеоперационном периоде у двух больных отмечена гипопротейнемия с сопутствующим ей асцитом, которые купировали введением растворов альбумина, верошпирона с фуросемидом и назначением элементного питания.

Обратной стороной шунтирующих операций является депортализация печени, ведущая к появлению печеночной недостаточности. В связи с этим мы сочли, что проведение эндоскопического склерозирования может быть предпочтительным, так как оно не перестраивает портоспеченочное кровоснабжение и отрицательно не влияет на функциональное состояние клеток печени [1—4,5,8,9,14,16]; рис.2.

С 1997 г. 5 детей подвергались ЭСТ вен пищевода (в 1 или 2 этапа). Эндоскопическое воздействие на флехэктазии пищевода возможно двумя путями: склерозированием и лигированием. Мы использовали метод

склерозирования, т.е. введение тромбовара в венозный просвет. Однако широко применяемое за рубежом лигирование или эндоскопическая перевязка эктазированных узлов является предпочтительным. В этом случае снижается риск кровотечения в момент проведения манипуляции [14,16].

При этапном склерозировании у 2 больных отмечалось восстановление степени варикоза, а еще у одного — повторные пищеводные кровотечения.

Таким образом, мы показали, что ни один из использованных нами методов (шунтирующие операции или склерозирование) не является радикальным. При шунтировании полностью предотвращается возможность кровотечения, но независимо от вида портокавального анастомоза возникает потеря портальной перфузии печени, ассоциированная с начальными признаками печеночной недостаточности. В случае склерозирования мы не нарушаем функции печени, однако у части больных сохраняется риск пищеводных кровотечений.

Итак, единственным радикальным методом является трансплантация печени. Мы рады сообщить, что в настоящее время совместно с сотрудниками отделения трансплантации печени Научного центра хирургии нами разрабатываются возможности таких операций у больных МВ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Береснев А.В. и др. Прогнозирование печеночной недостаточности у больных с циррозом печени при хирургическом лечении портальной гипертензии. *Клин. хир.* 1993; 11: 38—40.
2. Буланов К.И. и др. Эндоскопическое склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени с портальной гипертензией. Там же 1995; 4: 38—40.
3. Гогичайшвили С.Ш. Влияние хирургических методов лечения на центральную и портокавальную гемодинамику у больных с портальной гипертензией: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 1990.
4. Ерамышанцев А.К. и др. Центральная и подпеченочная гемодинамика при хирургическом лечении больных с циррозом печени и портальной гипертензией. *Клин. мед.* 1991; 69 (2): 81—83.
5. Калина Н.Я., Котенко О.Г. Выбор способа оперативного лечения варикозных кровотечений при циррозе печени с учетом сосудистой портогемодинамики и энцефалопатии. В кн.: *Материалы 3 Конференции хирургов-гепатологов.* Владивосток; 1995. 187—188.
6. Лебезев В.Н. Порто-кавальное шунтирование у больных с портальной гипертензией: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М.; 1994.
7. Сепливый В.А., Береснев А.В. Дистальное сплено-ренальное шунтирование у больных с циррозом печени. В кн.: *Материалы 3 Конференции хирургов-гепатологов.* Владивосток; 1995. 206—208.
8. Фейгельсон Ж. и др. Хирургические аспекты муковисцидоза. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1995; 40 (2): 32—34.
9. Berger K.J., Schreiber R.A., Tchervenkov J. Decompression of portal hypertension in a child with cystic fibrosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1994; 19 (3): 322—325.
10. Colombo C., Petroni M.L. Prevention and treatment of liver disease in cystic fibrosis. In: Dodge I. et al., eds. *Cystic fibrosis - current topics.* Chichester: J. Wiley and Sons Ltd; 1994; Vol.2; 328—342.
11. Darling R.C., Shah D.M., Chang B.B. Long-term follow-up of port-risk patients undergoing small-diameter portocaval shunt. *Am. J. Surg.* 1992; 164 (3): 225—227; discuss. 227—228.
12. Huppert P.E., Astfalk W., Brams H.J. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children. Initial clinical experiences and literature review. *Rofa* 1998; 168 (6): 595—603.

13. Johnson S.P., Leyendecker I.R., Joseph E.B. et al. Transugular portosystemic shunts in paediatric patients awaiting liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1178—1181.
14. Kelly D.A., Tuddemham E. Haemostatic problems in liver disease. *Gut* 1986; 27: 339—349.
15. Langer B. Partial portal decompression—partially proven. (Hepatology Elsevere). *Hepatology* 1987; 7: 793—794.
16. Lilly J.R. Endoscopic sclerosis of esophageal varices in children. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1981; 152: 513—517.
17. Mailard J.N., Flamant Y.N., Hay J.M. Selectivity of the distal spleno-renal shunt. *Surgery* 1979; 86: 663—671.
18. Mercado M.A., Granados-Garcia J., Barradas F. et al. Small-diameter portosystemic shunts: indications and limitations. *Gac. Med. Mex.* 1998; 134 (2): 135—143; discuss. 143—144.
19. Noble-Jamieson G., Barnes N. et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J. Roy. Soc. Med.* 1996; 89: 31—37.
20. O'Brien S., Keogan M., Casey M. Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut* 1992; 33 (3): 387—391.
21. Patriquin H., Lenaerts C., Smith L. Liver disease in children with cystic fibrosis: US- biochemical comparison. *Radiology* 1999; 211(1): 229—232.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]+616.24-036.12+616.233-018.7-092

*А.Г.Черменский, Т.Е.Гембицкая, Т.С.Сологуб, А.В.Орлов, Е.Н.Миткина,  
Л.А.Желенина, М.Е.Фаустова, В.В.Шабалин*

## ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИИ РЕСНИЧАТОГО ЭПИТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ<sup>1</sup>

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,  
Санкт-Петербургская детская городская больница Св.Ольги, Санкт-Петербургский НИИЛОП

STUDY OF THE CILIARY EPITELIUM FUNCTION IN THE PATIENTS WITH CF AND COPD BY LIFETIME  
TELEVISION MICROSCOPY

*A.G.Tchermensky, T.E.Gembitskaya, T.S.Sologub, A.V.Orlov, E.N.Mitkina, L.A.Jelenina, M.E.Faustova,  
V.V.Shabalin*

### Summary

25 patients with CF and 20 with others of COPD were examined. Ciliary beat was measured by a lifetime TV microscopy of bioplates of respiratory mucous. Material was obtained with the help of brush biopsy during fiberoptic bronchoscopy. The image of ciliary beat from a light microscope was recorded on the hard disk of the personal computer. The specially created program estimated ciliary beat frequency (CBF) and amplitude of ciliary beating. CBF into bronchi of the CF patients have made at impact phase —  $6.3 \pm 0.33$  Hz, raising phase —  $5.7 \pm 0.36$  Hz; in the patients with COPD:  $6.5 \pm 0.32$  Hz and  $6.2 \pm 0.33$  Hz accordingly. The precise tendency to a drop of CBF and amplitude of ciliary beating in the patients with CF on a comparison with the patients with COPD and literary datas was marked. Also, the drop of indexes of beating in the patients with *Ps.aeruginosae* mucoid were marked.

### Резюме

Нарушение мукоцилиарного клиренса играет важную роль в патогенезе поражений легких при муковисцидозе. Было обследовано 20 больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 25 больных муковисцидозом (МВ) с различным генотипом и высеваемой флорой. Браш-биоптаты слизистой бронхов и носа исследовали методом прижизненной телевизионной микроскопии при помощи специально созданной компьютерной программы. Частота биения ресничек мерцательного эпителия бронхов больных МВ в фазе удара составляла  $6,3 \pm 0,33$  Гц, замаха —  $5,7 \pm 0,3$  Гц, у больных ХОБЛ —  $6,5 \pm 0,32$  и  $6,2 \pm 0,33$  Гц соответственно. Отмечалась четкая тенденция к снижению показателей биения ресничек мерцательного эпителия у больных МВ по сравнению с больными ХОБЛ и данными литературы. Также было обнаружено снижение показателей биения у больных, выделяющих мукоидный штамм синегнойной палочки.

<sup>1</sup> Представлено на конкурсе молодых ученых 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания 31 октября — 1 ноября 2000 г., Санкт-Петербург.