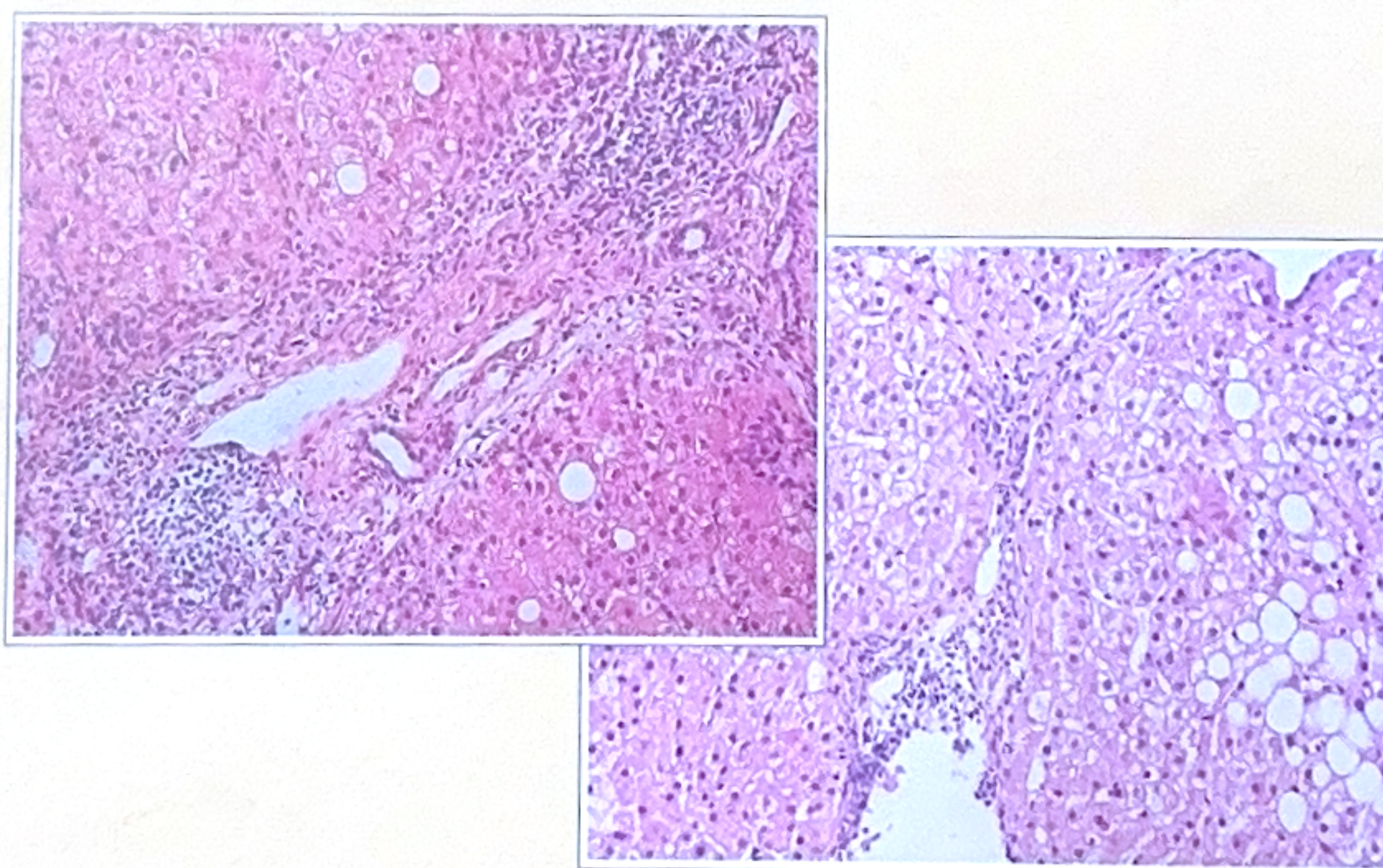


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии



Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина печени при хроническом гепатите С.
Пояснения на с. 72–78

№ 2

XVIII
Том

2008

Содержание

К 70-летию юбилею В.Т. Ивашкина поздравление от Президента Российской Федерации Д.А. Медведева	4
<i>В.Т. Ивашкин</i> Старайтесь жить интересно	5

Редакционная

<i>В.Т. Ивашкин</i> Механизмы иммунной толерантности и патологии печени	8
--	---

Лекции и обзоры

<i>М.В. Маевская, А.О. Буевров</i> Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии	14
---	----

Оригинальные исследования

<i>В.Т. Ивашкин, Г.И. Непомнящих, С.В. Айдагулова, Д.Л. Непомнящих, Г.А. Дюбанова, Н.П. Домникова, Е.И. Мигуськина</i> Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры	20
<i>С.А. Курилович, М.В. Кручинина, В.М. Генералов, Т.С. Бакиров, В.А. Рихтер, Д.В. Семенов</i> Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени	30
<i>Н.С. Тропская, Т.С. Попова</i> Тримебутин в коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ при экспериментальной эндотоксемии	37
<i>Ю.А. Степанова, Г.Г. Кармазановский</i> Возможности лучевых методов исследования в диагностике осложнений хронического панкреатита	43
<i>Н.Ю. Ивашкина, С.Г. Ботина</i> Оригинальный отечественный пробиотик аципол: молекулярно-биологические и метаболические характеристики	58

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Б.О. Мацукатова, С.И. Эрдес, М.А. Ратникова</i> Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей	65
--	----

Обмен опытом

<i>М.А. Ливзан</i> Современные принципы лечения запоров	70
<i>И.В. Маев, Н.Ю. Ивашкина, А.А. Самсонов, А.Н. Казюлин, Е.С. Вьючнова, А.М. Пустер, В.А. Мартыанов</i> Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых	75
<i>Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, И.Г. Пахомова</i> Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	79
<i>А.С. Трухманов, И.В. Маев, А.А. Самсонов</i> Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях	85

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России	90
--	----

Contents

Congratulation from the President of the Russian Federation D.A. Medvedev to the 70-th anniversary of V.T. Ivashkin's birthday	4
<i>V.T. Ivashkin</i> Try to live interestingly	5

Editorial

<i>V.T. Ivashkin</i> Mechanisms of immune tolerance and liver disease	8
--	---

The lectures and reviews

<i>M.V. Mayevskaya, A.O. Buyeverov</i> Cytokines in pathogenesis of alcohol-induced hepatitis and therapeutic options	14
---	----

Original investigations

<i>V.T. Ivashkin, G.I. Nepomnyaschikh, S.V. Aydagulova, D.L. Nepomnyaschikh, G.A. Dyubanova, N.P. Domnikova, Ye.I. Migus'kina</i> Drug-induced lesion of the liver: general-purpose morphological markers	20
<i>S.A. Kurilovich, M.V. Kruchinina, V.M. Generalov, T.S. Bakirov, V.A. Rikhter, D.V. Semenov</i> Electrical parameters and structure of membranes of erythrocytes at diffuse liver diseases	30
<i>N.S. Tropkaya, T.S. Popova</i> Trimebutine in the treatment of GIT electrical activity disorders at experimental endotoxemia	37
<i>Yu.A. Stepanova, G.G. Karmazanovsky</i> Potential of radiological investigation in diagnostics of chronic pancreatitis complications	43
<i>N.Yu. Ivashkina, S.G. Botina</i> Original Russian probiotic Acipol: molecular-biologic and metabolic characteristics	58

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>B.O. Matsukatova, S.I. Erdes, M.A. Ratnikova</i> Systemic manifestations of chronic inflammatory bowel diseases in children	65
---	----

Exchange of experience

<i>M.A. Livzan</i> Modern principles of constipation treatment	70
<i>I.V. Mayev, N.Yu. Ivashkina, A.A. Samsonov, A.N. Kazyulin, Ye.S. V'yuchnova, A.M. Shuster, V.A. Mart'yanov</i> Potentials of prophylaxis of idiopathic antibiotic-associated diarrhea in adults	75
<i>Yu.P. Uspensky, N.V. Baryshnikova, I.G. Pakhomova</i> Clinical prospects of application of alginate-based agents in the treatment of gastroesophageal reflux disease	79
<i>A.S. Trukhmanov, I.V. Mayev, A.A. Samsonov</i> Characteristics of prescription of modern antacid drugs at acid-related diseases	85

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	90
--	----

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

E-mail: mvinfo@m-vesti.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:

119146, г. Москва, а/я 31,
«ГАСТРО»,
Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

Телефон: 8 (499) 248-38-23
(E-mail: good.day@ru.net)

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

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

А.О.Буюверов

С.А.Булгаков

П.С.Ветшев

Г.И.Воробьев

А.В.Калинин

(зам. главного редактора)

З.А.Лемешко

А.Ф.Логинов

И.В.Маев

М.В.Маевская

(зам. главного редактора)

А.В.Охлобыстин

Ю.М.Панцырев

С.И.Рапопорт

Ю.В.Тельных

А.С.Трухманов

А.И.Хазанов

С.А.Чернякевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

С.А.Алексеев

О.Я.Бабак

Э.И.Белобородова

Э.Г.Григорян

А.К.Ерамышанцев

А.Р.Златкина

Г.Ф.Коротко

С.А.Курилович

В.А.Максимов

С.Н.Маммаев

Ю.Х.Мараховский

Г.А.Минасян

О.Н.Минушкин

И.А.Морозов

Ю.Г.Мухина

А.И.Пальцев

Л.К.Пархоменко

В.Д.Пасечников

С.Д.Подымова

Г.В.Римарчук

В.И.Симоненков

А.В.Ткачев

Е.Д.Федоров

И.Л.Халиф

Г.В.Цодиков

А.В.Шапошников

Хабаровск

Харьков

Томск

Ереван

Москва

Москва

Краснодар

Новосибирск

Москва

Махачкала

Минск

Ереван

Москва

Москва

Москва

Новосибирск

Харьков

Ставрополь

Москва

Москва

Санкт-Петербург

Ростов-на-Дону

Москва

Москва

Москва

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

A.O.Bueverov

S.A.Bulgakov

P.S.Vetshev

G.I.Vorobiev

A.V.Kalinin

(deputy editor-in-chief)

Z.A.Lemeshko

A.F.Loginov

I.V.Mayev

M.V.Mayevskaya

(deputy editor-in-chief)

A.V.Okhlobystin

Yu.M.Pantsyrev

S.I.Rapoport

Yu.V.Tel'nykh

A.S.Trukhmanov

A.I.Khazanov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

A.K.Yeramishantsev

A.R.Zlatkina

G.F.Korot'ko

S.A.Kurilovich

V.A.Maximov

S.N.Mammaev

Yu.Kh.Marakhovsky

G.A.Minasyan

O.N.Minushkin

I.A.Morozov

Yu.G.Mukhina

A.I.Pal'tsev

L.K.Parkhomenko

V.D.Pasyechnikov

S.D.Podymova

G.V.Rimarchuk

V.I.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Krasnodar

Novosibirsk

Moscow

Machachkala

Minsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Moscow

Novosibirsk

Kharkov

Stavropol

Moscow

Moscow

Saint-Petersburg

Rostov-on-Don

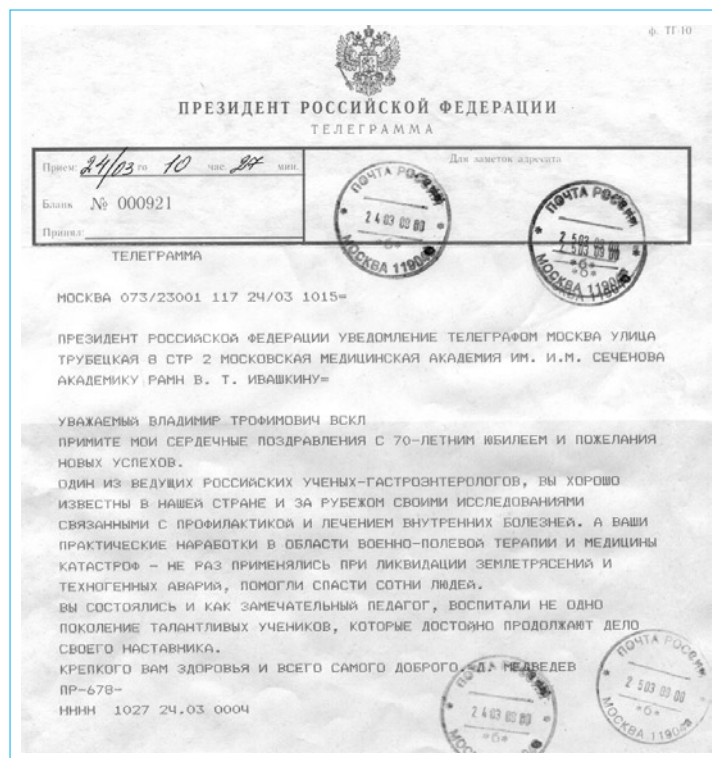
Moscow

Moscow

Moscow

Rostov-on-Don

К 70-летию юбилею В.Т. Ивашкина поздравление от Президента Российской Федерации Д.А. Медведева



МОСКВА 073/23001 117 24/03 1015==

ПРЕЗИДЕНТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. УВЕДОМЛЕНИЕ ТЕЛЕГРАФОМ.
МОСКВА, УЛИЦА ТРУБЕЦКАЯ, 8, СТР. 2, МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА, АКАДЕМИКУ РАМН В.Т. ИВАШКИНУ=

УВАЖАЕМЫЙ ВЛАДИМИР ТРОФИМОВИЧ!

ПРИМИТЕ МОИ СЕРДЕЧНЫЕ ПОЗДРАВЛЕНИЯ С 70-ЛЕТНИМ ЮБИЛЕЕМ
И ПОЖЕЛАНИЯ НОВЫХ УСПЕХОВ.

ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ РОССИЙСКИХ УЧЕНЫХ-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ, ВЫ ХОРОШО
ИЗВЕСТНЫ В НАШЕЙ СТРАНЕ И ЗА РУБЕЖОМ СВОИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ,
СВЯЗАННЫМИ С ПРОФИЛАКТИКОЙ И ЛЕЧЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ,
А ВАШИ ПРАКТИЧЕСКИЕ НАРАБОТКИ В ОБЛАСТИ ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ
И МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ НЕ РАЗ ПРИМЕНЯЛИСЬ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ
ЗЕМЛЕТРЯСЕНИЙ И ТЕХНОГЕННЫХ АВАРИЙ, ПОМОГЛИ СПАСТИ СОТНИ ЛЮДЕЙ.

ВЫ СОСТОЯЛИСЬ И КАК ЗАМЕЧАТЕЛЬНЫЙ ПЕДАГОГ, ВОСПИТАЛИ НЕ ОДНО
ПОКОЛЕНИЕ ТАЛАНТЛИВЫХ УЧЕНИКОВ, КОТОРЫЕ ДОСТОЙНО ПРОДОЛЖАЮТ ДЕЛО
СВОЕГО НАСТАВНИКА.КРЕПКОГО ВАМ ЗДОРОВЬЯ И ВСЕГО САМОГО ДОБРОГО.

Д. МЕДВЕДЕВ

ПР-678-

НННН1-1 1027 24,03 0004.



24 марта 2009 г. исполнилось 70 лет академику РАМН, профессору **Владимиру Трофимовичу Ивашкину** — заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней и директору клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Владимир Трофимович — президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, президент Российского общества по изучению печени, научный руководитель Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов, главный редактор «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», журналов «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» и «Российские медицинские вести».

Члены редакционной коллегии «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» горячо и сердечно поздравляют **Владимира Трофимовича Ивашкина** с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, большого счастья, новых творческих успехов на благо отечественной медицины.

Старайтесь жить интересно

Владимир Трофимович дал согласие ответить на вопросы клинических ординаторов и аспирантов, молодых врачей клиники им. В.Х. Василенко и опубликовать это интервью.

На что у Вас часто не хватает времени?

Мне не хватает времени на чтение современной художественной литературы и посещение драматических театров. Правда, время от времени я все-таки обращаюсь к Российской истории, благо сейчас такая возможность появилась, в частности к «Курсу русской истории» В.О. Ключевского. Стараюсь как можно чаще возвращаться к истокам истории религии, мои настольные книги — Ветхий и Новый Завет, а также произведения ряда богословских ученых, например блаженного Августина. Нередко перечитываю фрагменты из «Критики чистого разума» Канта и, когда удается, рассматриваю альбомы с репродукциями картин художников эпохи Ренессанса и импрессионистов.

Если бы у Вас появилась возможность вернуться назад, что бы Вы изменили в своей жизни?

Мне трудно было бы что-либо изменить, потому что моя жизнь была предопределена с девяти-

летнего возраста, когда я по своей охоте и с большим желанием поступил в Суворовское училище. В целом я находился в Вооруженных Силах в течение 45 лет: учеба в Суворовском училище и в Военно-медицинской академии, служба на флоте, работа в Военно-медицинской академии, затем в Центральном военно-медицинском управлении в Москве, руководство кафедрами. Если бы у меня появилась возможность что-либо изменить на этом пути, то, наверное, я был бы более требователен к себе, более строг в выборе ближайших друзей и знакомых, скорее всего, я не повторил бы ошибок, допущенные мною в молодости.

С кем из известных личностей Вы хотели бы пообщаться?

Больше всего меня привлекает мир музыкального искусства, поэтому, пожалуй, мне огромную радость доставили бы встреча и беседа с Валерием Гергиевым, Роландом Виллазоном, Анной Нетребко. Я бы встретился и побеседовал с выдающимися певцами, к сожалению, уже ушедшими из жизни, — Марией Калласс, Джузеппе ди Стефано.

Какое литературное произведение Вам наиболее близко?

Я назвал бы, наверное, три произведения. На первом месте, безусловно, «Библия» («Ветхий

Завет» и «Новый Завет»), затем «Преступление и наказание» Ф.М. Достоевского и «Анна Каренина» Л.Н. Толстого.

Кем Вы мечтали стать в детстве?

В детстве, как и многие мальчишки, мечтал быть летчиком или моряком, а осознанное желание стать врачом у меня появилось в последних классах Суворовского училища.

Кто был Вашим кумиром в юности?

Я много занимался спортом, поэтому спортивная жизнь мне была очень близка. Кумиров у меня было много, но в большей степени мое воображение захватывали великий чешский бегун Эмиль Затопек и первый российский чемпион по прыжкам в высоту Юрий Степанов.

Если бы у Вас была возможность обратиться с просьбой к золотой рыбке, какой бы она была?

Желание у меня простое — чтобы Господь Бог сохранил мне здоровье, что позволило бы выполнить определенную часть задуманного мною.

Каким творением природы Вы восхищаетесь?

Я восхищаюсь океаном и звездным небом!

Какое самое удивительное событие Вашей жизни?

Самым удивительным и самым желанным событием моей жизни было рождение сына. Вообще появление на свете нового человека — это каждый раз событие, которое вызывает удивление, граничащее с религиозным потрясением.

Многие люди не любят отмечать день своего рождения. А как Вы относитесь к этому празднику?

Я к этому дню отношусь совершенно спокойно. Иногда спохватываюсь буквально накануне или непосредственно в этот день с мыслью, что необходимо что-то предпринять. Чаще всего я отмечаю день рождения, если можно так выразиться, очень спокойно, в кругу близких друзей и родственников. К торжественному и пышному празднованию собственного дня рождения я отношусь с большим скепсисом. С моей точки зрения, это способ человека поднять уровень своей самооценки с помощью людей, большинство которых бывают абсолютно неискренними.

Кто из Ваших учителей оказал на Вас самое большое влияние?

Я назвал бы нескольких человек. В Суворовском училище огромное влияние на меня оказал начальник кабинета иностранных языков Лев Федорович Парпаров, в период учебы в Военно-медицинской академии — преподаватель по топографической хирургии профессор Ефим Анатольевич Дыскин. Во время службы на флоте я, безусловно, находился под влиянием командира корабля капитана II ранга Виктора Ивановича Бежана.

Когда я начал учиться клинике внутренних болезней, ближайшими учителями были доцент

Лев Иванович Казбинцев — врач с огромным клиническим опытом и профессор Владимир Иванович Максимов, который был виртуозом в проведении клинических разборов. Пожалуй, также очень большое влияние с точки зрения организации клинической медицины оказал на меня народный врач Советского Союза, генерал медицинской службы Константин Афанасьевич Новиков, бывший в то время заместителем начальника Военно-медицинской академии. Мое научное становление происходило во многом благодаря влиянию академика А.М. Уголева, с которым мы были в дружеских отношениях. Безусловно, в человеческом плане я многое почерпнул у моего предшественника — главного терапевта Министерства обороны профессора Евгения Владиславовича Гембицкого, и начальника Главного военно-медицинского управления Федора Ивановича Комарова. Я думаю, что они оба оказали самое большое влияние на становление меня как зрелого клинициста.

Диагноз, который принес чувство «правильно выполненного дела», чувство удовлетворения. Вспомните, пожалуйста, случай из практики.

Я был назначен заместителем начальника кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии, и это были буквально первые недели моей работы в новой должности. Эта работа предполагает очень внимательный контроль за клинической работой, состоянием собственно клинического дела. Как всегда бывает в подобных ситуациях, когда руководителем становится человек, до недавнего времени работавший на одном уровне со своими сослуживцами, у окружающих естественно возникает вопрос: «Насколько этот человек профессионален, насколько обосновано его назначение руководителем клинического дела?». Буквально через несколько дней после моего назначения в клинику поступили два пациента, один из них находился в отделении очень короткое время. За несколько часов до его смерти я делал обход вместе с врачами отделения, и для них мой диагноз — «миеломная болезнь» был неожиданным. Я поставил этот диагноз на основании лишь косвенных признаков. Пациент скончался от мозговой комы вследствие высокой вязкости крови.

Через несколько дней поступила девушка, которая «кочевала» из клиники в клинику с диагнозом «цирроз печени неустановленной этиологии». Она была крайне истощена. И опять-таки на основании косвенных данных я поставил диагноз «лимфома тонкой кишки». К сожалению, эта пациентка скончалась.

И в первом, и во втором случае диагноза на вскрытии точно подтвердились. После этого мне стало работать в клинике намного легче, потому что эти два правильно поставленных диагноза

стали подтверждением правильности моего назначения.

Должен ли врач отдыхать, и как это делать правильно, не в ущерб профессии?

С моей точки зрения, молодой врач должен отдыхать, меняя обстановку. Например, отпуск он может проводить, если предоставляется такая возможность, на курсах по изучению иностранных языков. Если говорить о врачах, уставших, предельно загруженных работой, то им необходимо отдыхать в полной мере. Отдых может быть разным, например с родными во время пребывания на даче, чтение художественной литературы.

Это может быть и поездка за рубеж, но в этих ситуациях я предпочел бы не лежать на пляже, не сидеть в пивном баре, а ходить, изучать, знакомиться с искусством и языком народов тех стран, в которые удастся попасть.

В заключение мне хотелось бы пожелать коллегам, в первую очередь молодым специалистам, ставить перед собой большие цели на перспективу. Важно найти свое призвание в жизни. Трудолюбие, усердие, пытливость в освоении выбранной профессии, интерес к тому, чем ты занимаешься и что тебя окружает, — обязательно дадут свои позитивные результаты. Старайтесь жить интересно.

УДК 616.36-008.64-036.72-002

Механизмы иммунной толерантности и патологии печени

В.Т. Ивашкин

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

Mechanisms of immune tolerance and liver disease

V.T. Ivashkin

Цель обзора. Антигенспецифические Т-лимфоциты служат главными детерминантами исходов острых и хронических заболеваний печени, поскольку, с одной стороны, они вовлекаются на ранней стадии заболевания в механизмы ограничения антигенной активности, с другой стороны, именно эти клетки определяют масштаб иммунопатологических реакций. Важно понимать клиническое значение этих иммунных механизмов.

Основные положения. Антигенпрезентирующие клетки печени включают дендритные клетки, клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки, stellatные (звездчатые) клетки, эпителиальные клетки (собственно гепатоциты). Эти антигенпрезентирующие клетки способны обеспечивать иммунную толерантность печени к инфекционным и неинфекционным антигенам посредством различных механизмов. CD8+ Т-клетки при персистирующих вирусных инфекциях изменяют свой фенотип, сохраняя при этом способность контроля над уровнем вирусной нагрузки. Антитела могут активировать CD8+ Т-клетки непосредственно, минуя антигенпрезентирующие клетки, и это сопровождается цитотоксическим повреждением печени непосредственно CD8+ Т-клетками, или посредством обусловленной ими активации купферовских клеток. Тромбоцитарный серотонин участвует в иммунопатологической реакции, развязываемой вирусиндуцируемыми CD8+ Т-лимфоцитами.

Заключение. На практике у постели больного необходимы постоянные клинико-иммунологические сопоставления для выработки адекватной стратегии лечения с целью ограничения масштаба иммунопатологических реакций. Синусоиды и микроциркуляция печени служат плацдармом и объектом иммунопатологических реакций.

Ключевые слова: печень, иммунологическая толерантность, иммунопатологические реакции, Т-клетки, тромбоцитарный серотонин.

The aim of review. Antigen-specific T lymphocytes act as the main determinants of outcomes of acute and chronic liver diseases as, on one hand, they are involved in the early stage of disease in mechanisms of restriction of antigenic activity, on the other hand, these cells determine degree of immunopathologic responses. It is important to perceive clinical value of these immune mechanisms.

Original positions. Antigen-presenting cell of the liver include dendritic cells, Kupffer's cells, sinusoidal endothelial cells, stellate cells, epithelial cells (hepatocytes themselves). These antigen-presenting cells are capable to provide immune tolerance of the liver to infectious and non-infectious antigens by various mechanisms. CD8 + T-cells at persistent viral infections change their phenotype, preserving ability of control over a grade of viral load. Antibodies can activate CD8+ T- cells directly, without antigen-presenting cells that is accompanied by cytotoxic damage of the liver directly by CD8 + T- cells, or mediated by Kupffer's cells activation. The platelet serotonin is involved in immunopathologic response, initiated by virus-induced CD8+ T-lymphocytes.

Conclusion. In practice, at the patient's bed, constant clinical-immunologic comparisons are essential for development of adequate treatment strategy to restrict the scale of immunopathological reactions. Sinusoids and microcirculation of liver act as springboard and target for immunopathological reactions.

Key words: liver, immunologic unresponsiveness, immunopathological reactions, T-cells, thrombocytic serotonin.

В декабре 2008 г. в Гамбурге (Германия) состоялась конференция, на которой были представлены материалы, касающиеся механизмов иммунного повреждения печени. В предлагаемом обзоре освещены результаты работ по изучению базисных основ иммунопатологических реакций и взаимодействия лимфоцитов в печени.

Имунопатологические реакции. Более 500 млн человек в мире хронически инфицированы вирусами гепатитов В или С. Оба вируса не обладают значительными цитопатическими характеристиками, однако персистенция любого из них в организме сопровождается хроническим воспалением печени, что в итоге приводит к стеатозу, циррозу — конечной стадии печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциноме.

Вирусоспецифические Т-лимфоциты служат главными детерминантами исхода вирусного гепатита. С одной стороны, они вовлекаются в механизмы ограничения вирусной активности на ранней стадии инфекции, с другой стороны, при персистирующей вирусной инфекции именно эти клетки определяют масштаб иммунопатологических реакций. Все более очевидным становится участие тромбоцитарного серотонина в иммунопатологической реакции, которую вызывают вирусиндуцируемые CD8⁺ Т-лимфоциты. Инфицирование вирусом способствует притоку тромбоцитов в печень. Согласно исследованию K. Lang, P. Lang, степень их активации коррелирует с выраженностью снижения микроциркуляции в синусоидах, величиной вирусной нагрузки и нарастанием глубины иммунопатологического повреждения гепатоцитов [3]. В эксперименте блокада выхода серотонина из тромбоцитов сопровождается восстановлением кровотока в синусоидах, ускоренным клиренсом вирусов из печени и снижением выраженности CD8⁺ Т-клеточно-зависимого повреждения гепатоцитов. В противоположность этим реакциям при введении инфицированным животным серотонина тормозится поступление в печень активированных CD8⁺ Т-лимфоцитов, возрастает репликативная активность вирусов и углубляется иммунопатологическое повреждение печени. Создается впечатление, что вазоактивный серотонин способствует персистенции вирусов и усиливает вирусиндуцируемые иммунопатологические реакции.

Важную роль в поддержании иммунного гомеостаза играет трансформирующий фактор роста β (TGF- β). В ряде работ обсуждается его участие в механизмах иммунной супрессии, инициируемой Foxp3⁺ регуляторными Т-лимфоцитами. Foxp3⁺ (forkhead box P3 — ген, вовлеченный в систему иммунного ответа) является представителем семейства факторов транскрипции, влияющим на развитие и функции регуляторных Т-клеток (Treg). Известно, что мутации в гене Foxp3⁺ [2]

вызывают сцепленный с X-хромосомой синдром: иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия (IPEX). У пациентов с этим синдромом чаще встречаются аутоиммунные и воспалительные заболевания. В работе E. Shevach [3] показано, что TGF- β совместно с *интерлейкином 2* (IL-2) выступает сильным индуктором дифференцировки Foxp3⁺ Treg-лимфоцитов из наивных Т-лимфоцитов-предшественников (рис. 1).

Поликлональные TGF- β — индуцированные Treg (iTreg) способны предупреждать развитие аутоиммунного синдрома у экспериментальных животных при дефиците у них Foxp3⁺ Treg. Как поликлональные, так и аутоантигенспецифические iTreg могут быть использованы для лечения аутоиммунных заболеваний, которые инициируются переносом наивных или праймированных Th-1-, Th2- и Th17-аутоантигенспецифических Т-клеток. У экспериментальных животных и у человека TGF- β в комплексе с *латентно-ассоциированным пептидом* (LAP) экспрессируется на поверхности активированных тимусом Treg-лимфоцитов. Идентифицирован поверхностный рецептор для комплекса TGF- β — LAP в качестве члена нового суперсемейства обогащенных лейцином рецепторов. Культура активированных Treg в сочетании с наивными Т-лимфоцитами генерирует *de novo* функциональные в полном объеме Foxp3⁺ Т-клетки как контакт-зависимым,

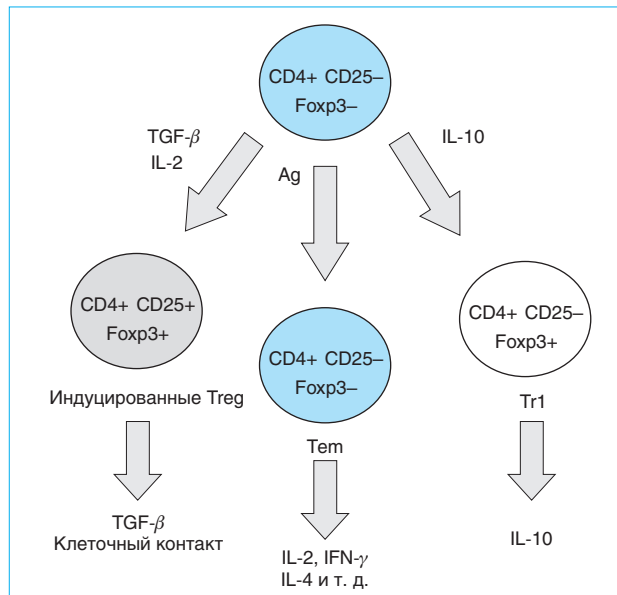


Рис. 1. Периферические клетки CD4⁺ CD25[—] под влиянием TGF- β или IL-10 приобретают супрессивные свойства, причем в присутствии TGF- β , но не IL-10, они начинают экспрессировать Foxp3 и CD25. Индуцированные Treg супрессируют иммунный ответ посредством цитокинозависимых механизмов. В присутствии антигена и ко-стимулирующих сигналов генерируются Т-клетки-эффекторы (Tem — Т-эффекторные клетки памяти).

так и TGF- β -зависимым механизмами. Продукция функционально активных Fox3+ Т-клеток подобным путем может отражать способность Treg формировать толерантность к инфекционным агентам, увеличивать свою численность и расширять свою специфичность.

При персистирующих вирусных инфекциях иммунная система организма находится в состоянии активности ввиду непрерывного взаимодействия с инфекционными антигенами. Для успешного сдерживания персистирующих вирусных инфекций требуется поддержание функционально активных CD8+ Т-лимфоцитов в течение неопределенно долгого времени, несмотря на значительный риск развития иммунопатологических реакций. Вместе с тем постоянно высокий уровень виремии часто сопровождается развитием функциональной недостаточности CD8+ Т-клеток или их делецией и соответственно потерей способности контролировать вирусную экспансию. В частности, длительная экспозиция антигена сопровождается расщеплением фенотипа CD8+ Т-клеток: сохраняются функции дегрануляции и цитотоксичности на клеточном уровне, тогда как продукция цитокинов серьезно угнетается ввиду селективности нарушения транслокации факторов транскрипции в ядро. Такое дифференцированное отключение эффекторных функций CD8+ Т-клеток (Р. Agnellini и соавт.) может отражать стремление организма сохранить контроль над уровнем вирусной нагрузки посредством механизма прямой цитотоксичности и в то же время ограничить избыточную иммунопатологию, вызываемую солибилизованными медиаторами [3].

Взаимодействие лимфоцитов. При хронических заболеваниях печени рекрутируемые из крови лейкоциты инициируют воспаление, фиброз и цирроз. Кровоток в печени обеспечивается воротной веной и печеночной артерией, терминальные ветви которых кровоснабжают паренхиму посредством синусоидов, обрамленных эндотелиальными клетками; последние интимно сопряжены с перипитами, называемыми стеллатными (звездчатыми) клетками. Кровь медленно движется по синусоидам, прежде чем возвратиться в циркуляцию через печеночные вены. Эндотелий синусоидов морфологически и функционально отличается от сосудистого эндотелия в других тканях; ему не присущи плотные контакты и базальная мембрана. Эти уникальные особенности указывают на возможность синусоидального трансэндотелиального транспорта лимфоцитов различными путями.

Специфические комбинации адгезионных контактов, которые регулируют привлечение лимфоцитов в печень, определяются микроанатомией и архитектурой печеночных синусоидов. Так, низкие скорости синусоидального кровотока изменяют молекулярные условия захвата лейко-

цитов, а дискретное (разобценное) положение клеток синусоидального эндотелия меняет динамику трансэндотелиальной миграции. Более того, все эти процессы управляются паракринными сигналами с прилегающих клеток, включая эпителиальные клетки (гепатоциты), фибробласты (стеллатные клетки) и гемопоэтические клетки (купферовские клетки). В базальных условиях эти паракринные сигналы поддерживают фенотип и функцию синусоидального эндотелия и в ответ на воспаление настраивают (праймируют) эндотелий на привлечение эффекторных клеток, поддерживая тем самым хроническое воспаление.

Иммунная (врожденная, конституциональная) иммунная система представляет собой первую линию ответа организма на инфекцию, повреждение и воспаление. NKT-клетки служат значимым, но пока недостаточно изученным компонентом иннатного иммунного ответа, в процессе которого на их поверхности экспрессируются рецепторы как Т-клеток, так и NK-клеток. Более того, в печени человека NKT-клетки представлены 10% от общего пула лимфоцитов. Можно полагать, что NKT-клетки выполняют важную роль в организации и регулировании иммунного ответа в печени при инфицировании или повреждении. Эти клетки «патрулируют» печеночные синусоиды и активируются гликолипидными антигенами, презентуемыми MHC1-подобной молекулой CD1d. Активация NKT-клеток подобным образом сопровождается быстрой и значительной секрецией большого числа разнообразных типов иммуномодулирующих субстанций, включая все три группы лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17 (рис. 2 и 3).

Субстанции, секретируемые активированными NKT-клетками, могут взаимодействовать со многими другими иммунными и паренхиматозными типами клеток в пределах печени. В дополнение NKT-клетки способны участвовать в осуществлении широкого диапазона эффекторных функций в отношении других клеток посредством экспрессии на своей поверхности рецепторных и лигандных молекул (FASL, CD40L и др.) и секреции медиаторов (перфорин, гранзим), содержащихся в клеточных гранулах. Эти медиаторы, в свою очередь, могут активировать или разрушать другие клетки (иммунные или паренхиматозные), находящиеся в печени (рис. 4).

С учетом большого спектра возможностей NKT-клеток (M. Swain) становится все очевиднее, что они могут выполнять как полезные (клиренс инфицированных клеток), так и разрушительные (индукция аутоиммунитета) функции в патогенезе заболеваний печени [3].

Печень в отличие от других солидных органов выполняет иммунологические операции, связанные с индукцией Т-клеточной толерантности, хотя и не представляет собой лимфоидный орган. Эти свойства печени обнаруживаются в процессе

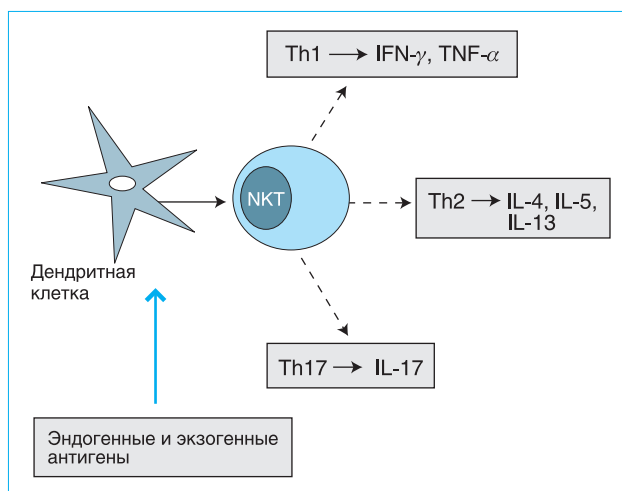


Рис. 2. Роль NKT-клеток в патогенезе заболеваний печени.

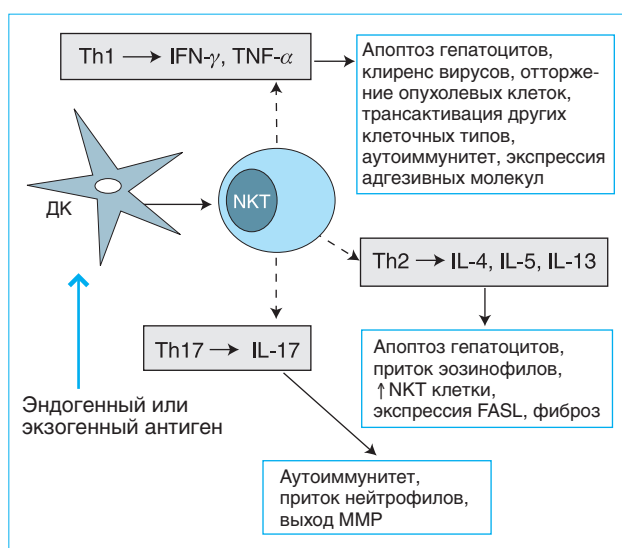


Рис. 3. NKT-клетки «патрулируют» печеночные синусоиды и активируются гликолипидными антигенами, презентуемыми МНСI – подобной молекулой CD1d. Активация NKT-клеток подобным образом сопровождается быстрой и значительной секрецией большого числа разнообразных типов иммуномодулирующих субстанций, включая все три группы лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17. Т-хелперы 17 характеризуются экспрессией интерлейкина-17 (IL-17A), IL-17F, интерлейкина-6 (IL-6), ФНО α (TNF- α) и интерлейкина-22 (IL-22). Функцией этих Т-хелперов является защита от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1-го и 2-го типов. Кроме того, Т-хелперы 17 часто ассоциированы с различными аутоиммунными процессами, в том числе и с аллергическими реакциями

гепатотропных вирусных инфекций, вызываемых HBV и HCV, а также при трансплантации. Исследователи пытались различными способами объяснить «эффект печеночной толерантности», однако молекулярные и клеточные механизмы, опосредующие этот феномен, остаются неизученными. Недавно было показано (Р. Bertolino), что гепатоциты и другие клетки печени способны

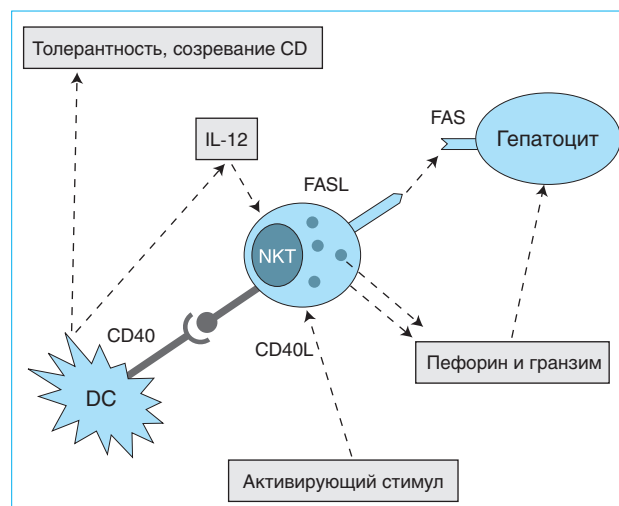


Рис. 4. NKT-клетки способны участвовать в осуществлении широкого диапазона эффекторных функций в отношении других клеток посредством экспрессии на своей поверхности рецепторных и лигандных молекул (FASL, CD40L и др.) и секреции медиаторов (перфорин, гранзим), содержащихся в клеточных гранулах. Эти медиаторы, в свою очередь, могут активировать или разрушать другие клетки (иммунные или паренхиматозные) в пределах печени

активировать Т-лимфоциты [3]; таким образом, печень служит альтернативной площадкой первичной активации CD8 Т-клеток. В процессе внутрипеченочной активации большинство наивных аутореактивных CD8 Т-клеток элиминируются посредством периферической делеции. Этот быстрый акт осуществляется в течение первых 22 ч: Т-клетки активно проникают в гепатоциты, перемещаются в лизосомальные компартменты и разрушаются неапоптотическим путем. Остаточная популяция Т-клеток (10–20%), переживающая процесс делеции, раскрывает уникальный преапоптотический фенотип, для которого характерна выраженная экспрессия проапоптотической молекулы Vim. Следовательно, указанный механизм толерантности базируется на быстром удалении из органа наивных высокоаффинных CD8+ Т-клеток после их встречи со своим антигеном в печени (рис. 5).

Иммунная регуляция в печени направлена предпочтительно на индукцию толерантности нежели иммунитета. Среди клеточных популяций, индуцирующих Т-клеточную толерантность, синусоидальным эндотелиоцитам принадлежит особая роль, поскольку в них сопряжены функции клеточных мусорщиков и антигенпрезентирующих клеток. В этом отношении синусоидальные эндотелиоциты напоминают незрелые *дендритные клетки* (ДК). В эксперименте было показано (Р. Knoll), что *патоген-ассоциированные молекулярные комплексы* (ПАМК) вызывают полное функциональное созревание *синусоидальных эндотелиоцитов* (СЭ) с последующим превращением их в иммуногенные антигенпрезентирующие клетки, несущие на своей

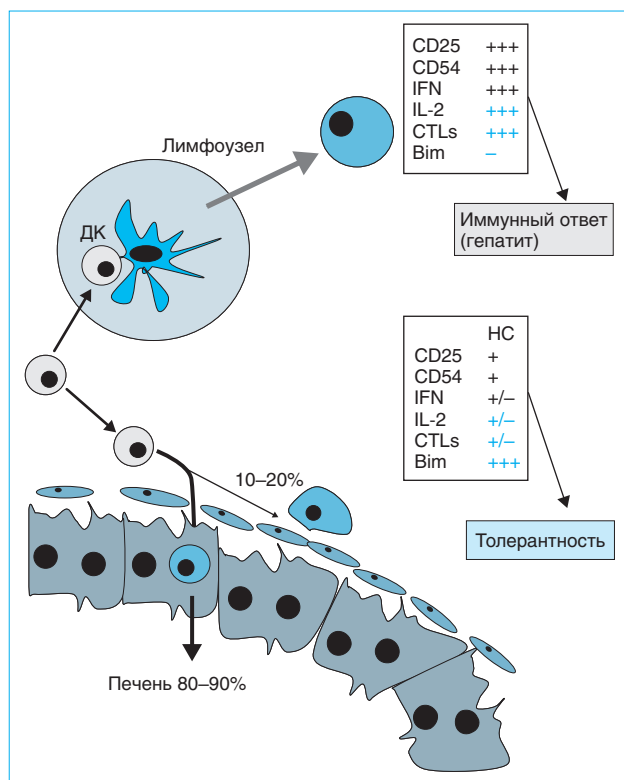


Рис. 5. Модель первичной активации Т-лимфоцитов гепатоцитами

поверхностной мембране и в цитоплазме разнообразные распознающие рецепторы. Связывание этих рецепторов с ПАМК сопровождается экспрессией CD106 и секрецией *интерлейкина 6* (IL-6) или *интерферона β* (IFN- β). Вместе с тем не происходит экспрессии ко-стимуляторных молекул и не формируется устойчивая функция толерогенности антигенпрезентирующих СЭ по отношению к CD8+ Т-клеткам.

Сравнение профилей генной экспрессии стимулированных липополисахаридами ДК и СЭ указывает на то, что функция последних определяется фундаментально отличающейся программой генной экспрессии. Инфицированные вирусом СЭ секретируют IFN- β , что препятствует репликации вируса, при этом вирусы не приобретают свойство иммунного ускользания (*immune escape*), поскольку клетки сохраняют механизм презентации с молекулами МНСI эндогенных, экзогенных и вирусэкспрессируемых антигенов. Вирусная инфекция СЭ усиливает антигенспецифическую стимуляцию Т-клеток, судя по увеличению пролиферации Т-лимфоцитов и пролонгированной экспрессии маркеров активации [3]. Следует отметить: вирусная инфекция вызывает созревание фенотипа СЭ, что доказывается полной отменой дифференциации CD8+ эффекторных Т-клеток. Такое переключение от состояния толерантности к статусу иммунного фенотипа происходит без повышенной экспрессии ко-стимуляторных молекул. Более того, функциональ-

ное созревание СЭ осуществляется автономно, при этом ведущую роль играет комплексная регуляция генной экспрессии, а не экспрессия единичных ко-стимуляторных молекул. В целом приведенные данные указывают на возможность нового принципа дифференциации CD8 Т-клеток в условиях отсутствия хорошо известных ко-стимулирующих сигналов и позволяют с альтернативных позиций оценивать формирование органоспецифического иммунитета.

Исследование I. Crispe проливает свет на возможные последствия непосредственной презентации антигена CD8+ Т-клеткам, минуя фазу опосредования костномозговыми профессиональными антигенпрезентирующими клетками. Такой механизм активации Т-клеток сопровождается праймированием CD8+, но не CD4+ клеток; дефицит CD4+ Т-клеток в этих условиях «преодолевается» посредством увеличения числа CD8+ Т-клеток, которые в последующем функционируют автономно. Активированные CD4 Т-клетки вызывают повреждение печени, что манифестирует появлением очагов воспаления, повышением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и синтезом провоспалительных цитокинов. Помимо прямого Т-клеточного повреждения возможен непрямой «коллатеральный» путь повреждения печени. В этом случае Т-клетки посредством IFN- γ активируют купферовские клетки, которые, в свою очередь, синтезируют IFN- α . Однако поврежденные клетки не связаны прямо с продукцией IFN- α , который действует преимущественно как аутокринный фактор активации купферовских клеток. Непосредственный механизм повреждающего действия купферовских клеток требует дальнейшей расшифровки [3].

Печень обладает набором различных типов антигенпрезентирующих клеток, способных взаимодействовать с CD4+ Т-клетками. В этот набор входят дендритные клетки, клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки, stellate (звездчатые) клетки и, по меньшей мере в зонах воспаления, гепатоциты. Полагают, что стимуляция CD4 Т-клеток этими печеночными антигенпрезентирующими клетками обеспечивает иммунную толерантность печени. Действительно, стимуляция CD4 Т-клеток печеночными синусоидальными клетками или гепатоцитами сопровождается иммунной девиацией, заключающейся в селективном формировании Th2-ответа и ингибировании Th1-ответа [5]. В других работах (например, J. Herkel) также показано, что стимуляция CD4 Т-клеток печеночными СЭ не ведет к выраженному Th1-ответу. Более того, СЭ активно угнетают секрецию IFN- γ CD4 Т-клетками, стимулированными дендритными клетками. Эта способность СЭ накладывать вето на активность Th1-клеток сохраняется и при наличии лигандов толл-подобных рецепторов и не обусловлена

нарушениями функции ДК, как это видно по секреции IL-12. Вместе с тем функция вето СЭ в отношении активности Th1 зависит от предшествующей инкубации СЭ с IL-10 [3]. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными о способности СЭ блокировать стимуляцию дендритными клетками CD8 Т-клеток [4].

Вместе с тем, по-видимому, существуют и другие механизмы, способствующие иммунной толерантности печени. Недавно было показано, что обычные CD4 Т-клетки способны превращаться в печени в CD4+ CD25+ Foxp3+ регуляторные Т-клетки [3]. Treg-клетки служат важными медиаторами иммунной толерантности по отношению к аутоантигенам, их инактивация может сопровождаться развитием аутоиммунной болезни. В эксперименте на трансгенных мышах показано, что антигенспецифические Treg-клетки генерируются в печени, экспрессирующей эктопический нейронный аутоантиген — базовый протеин миелиновой оболочки. Защита от аутоиммунного воспаления достигается продукцией специфических по отношению к эктопическому аутоантигену CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg-клеток. Эти данные указывают, что экспрессия аутоантигенов в печени может сопровождаться генерированием аутоантигенспецифических Treg-клеток. Генерирование Treg-клеток в печени представляет важный компонент печеночной толерантности. Необходимы дальнейшие исследования для идентификации типов клеток и молекулярных механизмов, участвующих в превращениях Treg-клеток.

Заключение

Печень обладает набором различных типов антигенпрезентирующих клеток, включающим дендритные клетки, клетки Купфера, синусоидальные эндотелиоциты, stellate (звездчатые) клетки и эпителиальные клетки (собственно гепатоциты). Иммунная толерантность печени обеспечивается следующими факторами: стимуляцией антигенпрезентирующими клетками CD4 Т-клеток и формированием преимущественно Th2-ответа и ингибированием Th1-ответа; блокированием синусоидальными эндотелиоцитами стимуляции провоспалительных CD8+ Т-клеток дендритными клетками; генерированием аутоантигенспецифических Treg-клеток; быстрым удалением CD8+ Т-

клеток посредством поглощения их гепатоцитами и последующего разрушения в лизосомальных компартментах (неапоптотический путь элиминации CD8+ Т-клеток).

TGF- β совместно с IL-2 способен индуцировать дифференцировку Foxp3+ Treg из наивных Т-лимфоцитов-предшественников, что способствует формированию толерантности к инфекционным агентам.

В печени человека NKT-клетки представляют 10% общего пула лимфоцитов. Они могут выполнять как полезную (клиренс инфицированных клеток), так и разрушительную (индукция аутоиммунитета) функции в патогенезе заболеваний печени.

Эндотелий синусоидов печени отличается от сосудистого эндотелия других тканей тем, что ему не присущи плотные контакты и базальная мембрана; эти уникальные особенности обеспечивают трансэндотелиальный перенос лимфоцитов посредством различных механизмов. Тромбоцитарный серотонин участвует в иммунопатологической реакции, которая инициируется вирусиндуцируемыми CD8+ Т-лимфоцитами; на фоне вирусной инфекции число тромбоцитов в печени и степень их активности коррелируют с выраженностью снижения микроциркуляции в синусоидах, величиной вирусной нагрузки и глубиной иммунопатологического повреждения гепатоцитов.

При персистирующих вирусных инфекциях происходит расщепление фенотипа CD8 Т-клеток, необходимых для контроля вирусной экспансии: сохраняются функции дегрануляции и цитотоксичности, но угнетается продукция цитокинов. Организм ограничивает тем самым потенциал системной иммунопатологии, вызываемой клеточными медиаторами, и одновременно сохраняет контроль над уровнем вирусной нагрузки посредством механизма прямой цитотоксичности. Непосредственный контакт антитела с CD8 Т-клетками, минуя антигенпрезентирующие клетки, сопровождается активированием CD8+ Т-клеток и их атакой на гепатоциты (прямое Т-клеточное повреждение), что манифестирует появлением очагов воспаления, подъемом активности АЛАТ и синтезом провоспалительных цитокинов. Помимо этого возможен коллатеральный путь повреждения печени Т-клетками за счет активации ими купферовских клеток и выделения последними TNF- α .

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–13.
2. Иммунология / Под ред. Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Ром, А. Роузм: Пер с англ. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
3. Monothematic conference: immune mediated liver injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.

4. Schildberg F.A., Hegenbarth S.I., Schumak B. et al. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen-presenting dendritic cells // Eur. J. Immunol. — 2008. — Vol. 38. — P. 957–967.
5. Wiegand C., Wolint P., Frenzel C. et al. Defective T helper response of hepatocyte — stimulated CD4 T cells impairs antiviral CD8 response and viral clearance // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 2010–2018.

УДК 616.36-008.64-036.1-02

Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии

М.В. Маевская, А.О. Бугверов

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

Cytokines in pathogenesis of alcohol-induced hepatitis and therapeutic options

M.V. Mayevskaya, A.O. Buyeverov

Цель обзора. Раскрыть роль цитокинов в патогенезе алкогольного гепатита тяжелого течения и показать направления для терапевтического воздействия.

Основные положения. Цитокины – собирательное понятие, включающее различные группы биологически активных веществ: интерлейкины, семейство фактора некроза опухоли α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), интерфероны, хемокины, ростовые факторы, например трансформирующий фактор роста β (*transforming growth factor β* – TGF- β), колониестимулирующие факторы и т. д.

В настоящее время доказана ключевая роль ряда цитокинов в алкогольном повреждении печени. Именно с их действием связывают такие клинические признаки заболевания, как потеря массы тела, холестаз, фиброз, гипергаммаглобулинемия, синтез острофазовых белков. Интерлейкин-6 и TNF- α вовлечены в развитие холестаза и синтез острофазовых белков. Первое патофизиологическое событие при алкогольном повреждении печени – это продукция TNF- α , который стимулирует выработку других цитокинов. Последние участвуют в привлечении воспалительных клеток в зону повреждения, что в результате приводит к гибели гепатоцитов. Вместе с тем инициируются репаративные процессы, к которым относится и фиброгенез.

У пациентов с прогрессирующим повреждением печени баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами изменяется в пользу первых, что препятствует естественному контролю организма над воспалением и фиброгенезом. Предложена гипотеза «двойного удара» в прогрессировании жировой болезни печени, включая ее алкогольную этиологию.

В лечении алкогольного гепатита тяжелого течения с целью подавления избыточной продукции провоспалительных цитокинов применяются глюкокортикостероиды, ингибиторы синтеза цитокинов и антитела к ним, урсодезоксихолевая кислота.

The aim of review. To discover the role of cytokines in pathogenesis of severe alcohol-induced hepatitis and to show directions for therapeutic action.

Original positions. Cytokines is aggregative term including various groups of biologically active substances: interleukins, tumor necrosis factor- α family (TNF- α), interferons, chemokines, growth factors, for example, transforming growth factor- β (TGF- β), colony-stimulating factors, etc.

Now the key role of some cytokines in alcohol-induced damage of liver is proved. Such clinical signs of disease, as loss of body weight, cholestasis, fibrosis, hypergammaglobulinemia, production of acute-phase proteins are attributed to cytokines action. Interleukin-6 and TNF- α are involved in development of cholestasis and synthesis of acute-phase proteins. The first pathophysiological event at alcoholic damage of liver is TNF- α production which stimulates synthesis of other cytokines. The latter participate in recruitment of inflammatory cells to damage zone that results in hepatocytes destruction. At the same time reparative processes including fibrogenesis are initiated as well.

In patients with progressing damage of the liver the balance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines shifts towards the first, that interferes with natural body control over inflammation and fibrogenesis. The hypothesis of “double impact” in progression of fatty liver disease, including its alcoholic variant is proposed.

In treatment of severe alcohol-induced hepatitis glucocorticosteroids, inhibitors of cytokine synthesis and anti-cytokine antibodies, ursodeoxycholic acid are applied to suppress redundant production of proinflammatory cytokines. Clinical case demonstrating efficacy of combined treatment of the patient with severe alcoholic hepatitis is presented.

Conclusion. Alcohol-induced hepatitis with disorders of liver function is related to one of the most severe forms of alcoholic liver disease associated to high intra-hospital mortality. The leading part in its pathogenesis

Приводится клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность комплексного лечения пациента с тяжелым алкогольным гепатитом.

Заключение. Алкогольный гепатит с нарушением функции печени относится к одной из наиболее тяжелых форм алкогольной болезни печени, сопряженной с высокой госпитальной летальностью. Ведущая роль в его патогенезе принадлежит провоспалительным цитокинам, в первую очередь $\text{TNF-}\alpha$. Лечение данной формы повреждения печени предполагает воздействие на основные звенья ее патогенеза.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, цитокины, лечение.

belongs to proinflammatory cytokines, first of all – to $\text{TNF-}\alpha$. Treatment of this liver damage assumes influence on basic pathogenic links.

Key words: alcohol-induced hepatitis, cytokines, treatment.

Алкогольная болезнь печени (АБП) в большинстве стран, в том числе в России, конкурирует по распространенности и социальной значимости с вирусными гепатитами. Известно, что длительное употребление алкоголя приводит к разнообразным нарушениям структуры и функции печени, представленным стеатозом, стеатогепатитом, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой [1, 2, 4]. Стеатоз печени, как правило, протекает бессимптомно и разрешается в течение нескольких недель после прекращения приема спиртного. Клинически значимое повреждение печени имеет очень небольшое количество лиц, злоупотребляющих алкоголем (15–20%), что предполагает роль определенных особенностей организма и/или влияния внешней среды в развитии тяжелых форм АБП.

К числу установленных факторов, помимо злоупотребления спиртным как таковым, относят полиморфизм метаболизирующих алкоголь ферментов, ожирение, поступление в организм других потенциальных гепатотоксинов, инфицирование вирусом гепатита С. Однако у большинства пациентов специфический фактор риска выявить не удастся. Вместе с тем существует большое количество сообщений, касающихся связи между эпизодами гастроинтестинальных кровотечений и развитием септических осложнений либо быстрой декомпенсацией АБП, что четко указывает на роль эндотоксемии в этом процессе. Клиническое значение данного факта весьма велико. Летальность пациентов в течение месяца после госпитализации по поводу острой декомпенсации печеночной функции на фоне алкогольного гепатита составляет 40–50%. Цирроз печени у выживших формируется в 50% случаев в течение ближайших 5 лет [1, 3, 4].

По современным представлениям, в патогенезе прогрессирующего воспаления при алкогольном гепатите с развитием печеночной недостаточности и тяжелого холестаза основная роль отводится цитокинам.

Цитокины представляют собой регуляторные белки с разнообразными биологическими функ-

циями, которые могут продуцироваться любой ядерной клеткой человеческого организма, включая большинство клеток печени. Цитокины – собирательное понятие, включающее различные группы биологически активных веществ: интерлейкины, семейство фактора некроза опухоли α (*tumor necrosis factor α* – $\text{TNF-}\alpha$), интерфероны, хемокины, ростовые факторы, например трансформирующий фактор роста β (*transforming growth factor β* – $\text{TGF-}\beta$), колониестимулирующие факторы и т. д. В клетках большинства тканей, включая печень, фоновая продукция цитокинов минимальна или отсутствует вообще. В то же время постоянный приток эндотоксина – липополисахарида грамотрицательных бактерий кишечного происхождения – поддерживает «в тонусе» купферовские клетки печени, постоянно секретирующие небольшие количества $\text{TNF-}\alpha$. Различные как физиологические, так и патологические стимулы могут активировать клетки, продуцирующие цитокины, которые, в свою очередь, определяют реакцию ткани на стимул [1, 7].

В настоящее время доказана ведущая роль ряда цитокинов в алкогольном повреждении печени. Именно с их действием связывают такие клинические признаки заболевания, как потеря массы тела, холестаз, фиброз, гипергаммаглобулинемия, синтез острофазовых белков. Интерлейкин-6 и $\text{TNF-}\alpha$ вовлечены в развитие холестаза и синтез острофазовых белков.

На ранних стадиях хронического заболевания печени выработку цитокинов стимулирует сам повреждающий агент (алкоголь, вирус и т. д.), на более поздних стадиях эту роль в основном берут на себя эндотоксины. Первое патофизиологическое событие при алкогольном повреждении печени – это продукция $\text{TNF-}\alpha$, который стимулирует выработку других цитокинов. Последние участвуют в привлечении воспалительных клеток в зону повреждения, что в результате приводит к гибели гепатоцитов. Вместе с тем инициируются репаративные процессы, к которым относится и фиброгенез. Большинство типов печеночных клеток, включая купферовские, stellate, гепа-

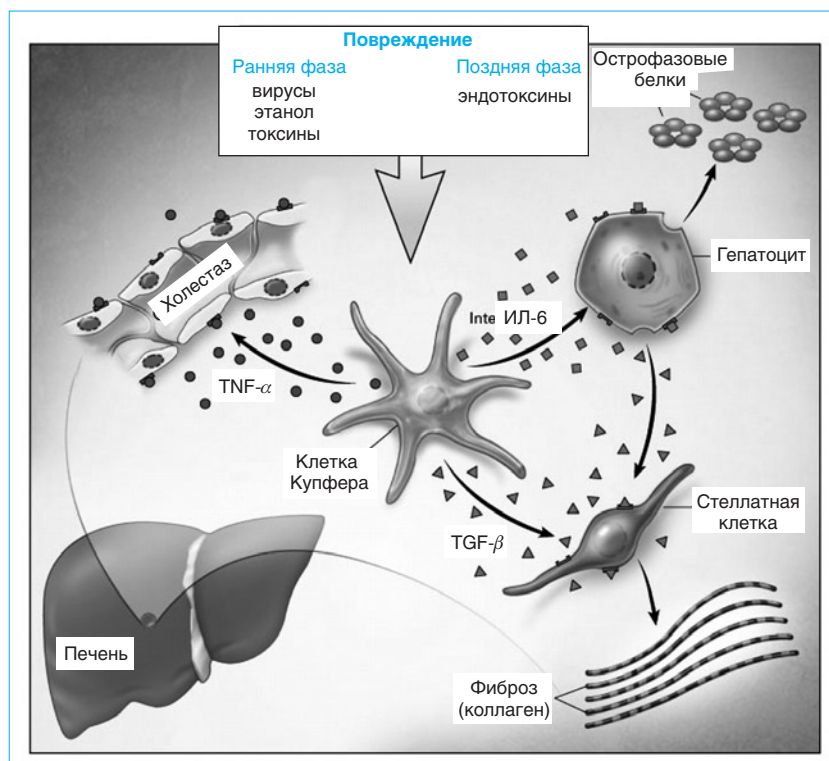


Рис. 1. Место цитокинов в патогенезе хронических заболеваний печени [7]

тоциты, либо сами синтезируют цитокины, либо отвечают на их стимулы изменением метаболизма. В процессах фиброгенеза центральную роль играет TGF- β , высвобождаемый активированными купферовскими клетками и гепатоцитами (рис. 1). У пациентов с прогрессирующим повреждением печени баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами изменяется в пользу первых, что препятствует естественному контролю организма над воспалением и фиброгенезом.

Предложена гипотеза «двойного удара» в прогрессировании жировой болезни печени, включая ее алкогольную этиологию (рис. 2). На ранних стадиях алкогольного повреждения печени наблюдается интенсивное воздействие TNF- α на гепатоциты, инициирующие различные клеточные сигналы, которые повышают проницаемость митохондриальной мембраны. Это приводит к высвобождению активных форм кислорода и индуцирует апоптоз гепатоцитов — «первый удар». Большинство интактных гепатоцитов используют «потенциально летальные» сигналы для активации множества ответных адаптивных разнонаправленных ответов, что позволяет клеткам выжить. «Второй удар» подавляет эту адаптационную способность и тоже приводит к апоптозу. Однако даже в том случае, когда адаптация к «первому удару» успешна и гепатоцитам удается выжить, они становятся весьма уязвимыми к различным патогенным воздействиям. Это приводит к час-

тичной деполяризации внутренней митохондриальной мембраны, и в случае нарушения трансмембранных ионных градиентов клетка погибает путем некроза.

У больных, длительно принимающих алкоголь, повышается проницаемость кишечной стенки, что сопровождается транслокацией бактериальных продуктов в мезентериальный кровоток и стимулирует региональную и системную продукцию TNF- α и других провоспалительных цитокинов. Продemonстрировано, что сыровоточный уровень TNF- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8 повышен у пациентов с алкогольным стеатогепатитом в момент госпитализации и постепенно снижается по мере улучшения состояния. Сыровоточная концентрация TNF- α и растворимых TNF-рецепторов коррелирует со степенью эндотоксемии, стадией алкогольной болезни печени и госпитальной летальностью [1, 7].

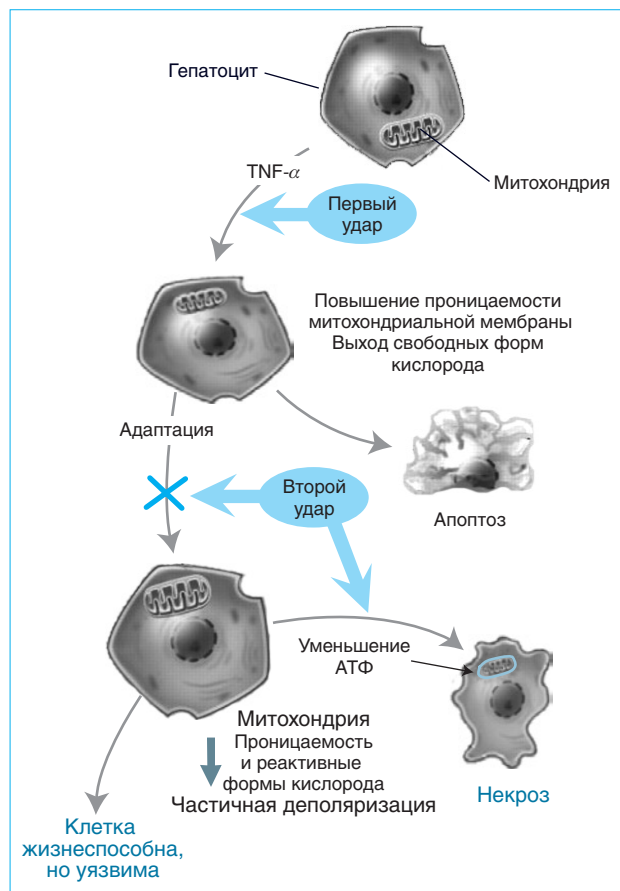


Рис. 2. Модель «двойного удара» в механизме прогрессирования жировой болезни печени [7]

Лечебные мероприятия при АБП, в первую очередь, направлены на полное воздержание от приема алкоголя, что улучшает выживаемость больных на любой стадии заболевания, в том числе при циррозе, но в то же время полностью не исключает прогрессирование поражения печени. Получены данные об улучшении ее регенераторной способности на фоне абстиненции у пациентов на стадии цирроза. Однако в большинстве случаев сформировавшийся алкогольный цирроз персистирует [1–4, 7].

Ключевая роль TNF- α в развитии алкогольного гепатита дает основание рассматривать его в качестве мишени для терапевтического воздействия. Следовательно, патогенетически обосновано применение средств, либо уменьшающих абсорбцию эндотоксинов из тонкой кишки (лактолоза, антибактериальные препараты), либо подавляющих активность TNF- α . Много внимания уделяется изучению лекарственных средств, обладающих антицитокиновой активностью: пентоксифиллин (неселективный ингибитор фосфодиэстераз) и инфликсимаб (химерные анти-TNF-антитела). Глюкокортикостероиды широко используются в лечении алкогольного гепатита с тяжелым нарушением функции печени (индекс Маддрей более 32), однако их применение целесообразно лишь в пределах короткого интервала времени (в среднем 4 нед) и ограничено такими побочными эффектами, как повышенный риск развития кровотечения и инфекционных осложнений. Изучается возможность применения у таких больных антиоксидантов (табл. 1). Результаты рандомизированного исследования М. Phillips и соавт., опубликованные в 2006 г., показали, что на фоне лечения глюкокортикостероидами (преднизолон 30 мг/день в течение месяца) внутригоспитальная летальность составила 30%, а на фоне применения антиоксидантного коктейля — 46%. Тем не менее, общее количество микробиологически доказанных инфекционных осложнений было выше на фоне приема кортикостероидов. Через год среди выживших пациентов обеих групп показатели летальности достоверно не различались [6].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) успешно применяется в лечении алкогольного гепатита, поскольку обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием, что проявляется способностью подавлять высвобождение цитохрома С. Последний принимает участие в переносе электронов по митохондриальной дыхательной цепи и предотвращает проницаемость наружной мембраны митохондрий [5–7]. Спектр действия УДХК представлен на рис. 3.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больной Х., 25 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость, сонливость, желтуху, кожный зуд. Из анамнеза: на протяжении последних 5 лет злоупотребляет алкоголем, что связывает со сменой профессии (работает менеджером в частной компании). В течение последних 6 мес ежедневно употребляет 2 стакана водки (в пересчете на этанол 128 г). В апреле 2008 г. впервые появились желтуха, слабость, сонливость. В начале мая 2008 г. был госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова. Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое, сонливость днем, бессонница ночью, на вопросы отвечает правильно, но замедленно. Кожа и видимые слизистые оболочки ярко-желтого цвета, имеются следы расчесов. Сердечный ритм правильный, тахикардия (пульс 120 ударов в минуту), тоны сердца приглушены, АД 100/70 мм рт. ст. Живот округлой формы, деформирован увеличенной печенью, которая выполняет практически всю правую половину брюшной полости, имеет плотноэластическую консистенцию, гладкую поверхность, закругленный край (пальпация болезненна).

Среди лабораторных показателей (табл. 2) следует отметить макроцитарную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, высокий коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ), повышение уровня сывороточного билирубина в 18 раз. Снижение концентрации сывороточного альбумина, удлинение протромбинового времени отражали нарушение синтетической функции

Таблица 1

Потенциально успешные методы лечения алкогольного гепатита по результатам клинических и экспериментальных исследований

Лечение	Цель
Антибиотики, лактулоза	Предупреждают транслокацию эндотоксинов через кишечную стенку
Анти-TNF-антитела, антагонисты TNF-рецепторов	Подавляют активность TNF- α
Кортикостероиды	Уменьшают воспаление
Предшественники глутатиона (S-аденозилметионин, холин и т.д.)	Уменьшают продукцию реактивных форм кислорода
Урсодезоксихолевая кислота	Уменьшает количество липидов в печени, оказывает антиапоптотическое и антиоксидантное действие

Таблица 2

Лабораторные данные больного Х., 25 лет

Клинический анализ крови	Биохимические тесты	Иммунологические показатели
Эритроциты $2,7 \times 10^{12}/л$	АлАТ — 80 ед/л (N 10–40 ед/л)	IgA — 750 мг/дл (N 50–300 мг/дл) IgM — 350 мг/дл (N 40–200 мг/дл) IgG — 2000 мг/дл (N 600–2000 мг/дл)
НЬ 102 г/л	АсАТ — 650 ед/л (N 10–40 ед/л) Коэффициент де Ритиса — 8,1	Гамма-глобулины — 16,0 отн % (N 11,0 — 18,0 отн %)
Цветной показатель — 1,2	ГГТП — 252 ед/л (N 11–61 ед/л) ЩФ — 270 ед/л (N 32–92 ед/л)	
Лейкоциты $15,0 \times 10^9/л$ Нейтрофилы (п. — 6% с. — 76%) Лимфоциты — 14% Моноциты — 4% Эозинофилы — 0%	Общий билирубин — 18,2 мг/дл (N 0,2–1,0 мг/дл) Прямой билирубин — 7,8 мг/дл	
Тромбоциты — $232 \times 10^9/л$ СОЭ — 36 мм/ч	Альбумин — 2,2 г% (N 10–40 ед/л) Протромбиновый индекс — 65% (N 85–110%) ПВ — 21,4 с (ПВ контроля — 16,0 с)-	

печени. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости продемонстрировало увеличение размеров печени, ее диффузные изменения; признаков портальной гипертензии не обнаружено.

Анализ клинического течения заболевания и данных лабораторно-инструментальных исследований позволяет выделить синдромы печеночной недостаточности (печеночная энцефалопатия, гипоальбуминемия, удлинение *протромбинового времени* — ПВ), холестаза (желтуха, кожный зуд, рост показателей ЩФ, ГГТП, билирубина), цитолиза (повышение активности АлАТ, АсАТ) и системного воспаления (лейкоцитоз, увеличение СОЭ). Злоупотребление спиртными напитками в течение длительного времени, отсутствие каких-либо других причин развившегося заболевания печени (отрицательные маркеры вирусов гепатитов А, В, С, D; отсутствие антинуклеарного фактора, антигладкомышечных, антимиохондриальных антител, нормальные показатели обмена железа и меди) дают основание для установления диагноза алкогольного гепатита, тяжесть которого оценивается индексом Маддрей. Индекс Маддрей представляет собой *дискриминантную функцию* (ДФ) и рассчитывается следующим образом:

$ДФ = 4,6 \times (\text{протромбиновое время пациента} - \text{протромбиновое время контроля}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл)}.$

У больных со значением ДФ более 32 вероятность летального исхода в течение месяца состав-

ляет приблизительно 50%. Данный показатель у наблюдавшегося пациента составил 42,6.

Клинический диагноз сформулирован следующим образом: алкогольный гепатит тяжелого течения (индекс Маддрей 42,6); печеночная энцефалопатия 1 стадии; холестатический синдром; макроцитарная анемия.

Лечение пациента включало следующие мероприятия.

1. С целью подавления тяжелой воспалительной реакции назначен преднизолон 40 мг/сут в течение месяца с постепенным снижением дозы и последующей отменой препарата. Следует обратить внимание, что эффективность преднизолона оценивается по динамике билирубина в течение первой недели приема препарата. Если уровень билирубина снижается не менее чем на 25% от исходного, как это констатировано у нашего пациента, то прием преднизолона продолжается до 4–6 нед. Если через неделю показатель остается прежним, то прием преднизолона прекращается.

2. В качестве антиапоптотического и антиоксидантного средства, с учетом выраженного холестатического компонента заболевания, пациенту назначена урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в дозе 1000 мг/сут в три приема — из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в сутки.

3. Для уменьшения продукции эндотоксинов в кишечнике применялись лактулоза 30 мл ежедневно утром и рифаксимин 1200 мг/сут в три приема на 10 дней.



Рис. 3. Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты [5]

4. Учитывая низкий уровень сывороточного альбумина, для профилактики развития гепаторенального синдрома внутривенно вводился 20% раствор альбумина — 200 мл (40 г активного вещества) ежедневно в течение 5 дней.

5. Гиперхромная макроцитарная анемия послужила показанием для назначения витаминов группы В и фолиевой кислоты.

На фоне проведенного лечения и абстиненции отмечалось постепенное улучшение состояния больного с полной компенсацией функции печени и разрешением желтухи через 3 мес от момента манифестации болезни.

В настоящее время больной чувствует себя удовлетворительно, сохраняются нормальные показатели клинического анализа крови и сывороточных трансаминаз, ведет активный образ жизни. Прогноз заболевания при условии полной абстиненции можно рассматривать как благоприятный.

Заключение

Алкогольный стеатогепатит с нарушением функции печени относится к одной из наиболее тяжелых форм алкогольной болезни печени, сопряженной с высокой госпитальной летальностью. Ключевая роль в его патогенезе принадлежит провоспалительным цитокинам, в первую очередь $\text{TNF-}\alpha$. Именно с действием цитокинов связывают такие клинические признаки заболевания, как похудание, холестаз, фиброз, гипергаммаглобулинемия, синтез острофазовых белков. На ранних стадиях заболевания выработку цитокинов стимулирует непосредственно повреждающий агент — алкоголь, на более поздних стадиях эту роль в основном берут на себя эндотоксины, проникающие через кишечную стенку в мезентериальную циркуляцию.

Лечебные мероприятия при алкогольном гепатите, в первую очередь, направлены на полное воздержание от приема спиртных напитков, что улучшает выживаемость пациентов на любой стадии АБП. Важная роль в лечении таких больных отводится лекарственным препаратам, обладающим антицитокиновой активностью: пентоксифиллин (неселективный ингибитор фосфодиэстраз) и инфликсимаб (анти- TNF антитела). Глюкокортикостероиды широко используются при тяжелых нарушениях функции печени, однако их применение ограничено побочными эффектами. УДХК также используется в комплексном лечении алкогольного гепатита, поскольку обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием (рис. 3). Продолжает изучаться комбинация кортикостероидов с препаратами, характеризующимися антиоксидантной активностью (включая УДХК), что представляется наиболее перспективным для клинической практики.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. Буевров А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 4–10.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — С. 85–118.
4. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вестн. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 18–24.
5. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid: mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35. — P. 134–146.
6. Phillips M., Curtis H., Portmann B. et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomized clinical trial // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 633–636.
7. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1467–1476.

УДК 612.017.4/. 359: 616.36-002-052

Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры

В.Т. Ивашкин¹, Г.И. Непомнящих², С.В. Айдагулова²,
Д.Л. Непомнящих², Г.А. Дюбанова³, Н.П. Домникова^{2,3}, Е.И. Мигуськина³

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

² Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения РАМН,

³ Государственная областная клиническая больница, Новосибирск)

Drug-induced lesion of the liver: general-purpose morphological markers

V.T. Ivashkin, G.I. Nepomnyaschikh, S.V. Aydagulova, D.L. Nepomnyaschikh,
G.A. Dyubanova, N.P. Domnikova, Ye.I. Migus'kina

Цель исследования. Определить структурные маркеры гепатотоксического воздействия наркотических веществ при наркозависимости и влияние некоторых групп лекарственных препаратов у пациентов с хронической патологией печени и почек при наличии положительных маркеров HCV- и HBV-инфекций.

Материал и методы. Проведены ретроспективный анализ 4 групп пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций, ассоциированных с различными гепатотоксическими воздействиями – наркотические вещества, билтрицид (антигельминтный препарат) при хроническом описторхозе, длительная программная полихимиотерапия гемобластозов, иммуносупрессивная терапия «хронической болезни почек».

Результаты. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия – макроvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаз, центролобулярные некрозы, центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз. Внутриклеточная перестройка гепатоцитов включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента. Выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и гранулярной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков, «автономизация» гепатоцитов с увеличением

Aim of investigation. To determine morphological markers of hepatotoxic effect of narcotics at drug addiction and effect of some groups of drugs at patients with chronic liver and kidneys diseases at positive markers HCV-and HBV-infections.

Materials and methods. Retrospective analysis of 4 groups of patients with HCV-and the HBV-infection markers with various hepatotoxic injuries: by narcotic drugs, biltricid (antihelminthic) at chronic opisthorchiasis, long programmed polychemotherapy of hemoblastoses, immune suppressive therapy for «chronic renal disease» was carried out.

Results. General morphological markers of hepatotoxic damage – macrovesicular lipid infiltration of hepatocytes, intrahepatocellular cholestasis, centrilobular necroses, central (metabolic) and perisinusoidal fibrosis. Endocellular remodeling of hepatocytes includes hyperplasia of agranular cytoplasmic reticulum associated with reduction of protein-synthesizing organelles, as well as destruction and compensatory hyperplasia of mitochondrial compartment. New ultrastructural phenomena of hepatotoxicity were defined which can be related to compensatory and adaptive responses of hepatocytes: interaction of smooth and granular cytoplasmic reticulum aimed on increased metabolism of xenobiotics, «autonomism» of hepatocytes with increase of cytolemma surface, providing parenchymatous – sinusoidal balance in conditions of perisinusoidal fibrosis.

Conclusion. Application of cytotoxic drugs results in the significant lesion of liver starting with centrilobular zone, – dystrophias, hepatocyte necrosis and reactive fibrosis.

площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза.

Заключение. Применение цитотоксичных лекарственных препаратов приводит к значительному поражению печени, начинающемуся с центрально-булярной зоны, – дистрофии, некрозу гепатоцитов и реактивно развивающемуся фиброзу.

Ключевые слова: HCV- и HBV-инфекции, описторхоз, гемобластозы, нефропатии, наркомания, лекарственные препараты, гепатотоксичность, биопсия и аутопсия печени.

Key words: HCV-and HBV-infection, opisthorchiasis, hemoblastoses, nephropathies, drug addiction, drugs, hepatotoxic, biopsy and autopsy of the liver.

Гепатотоксичность является значимым осложнением лекарственной терапии [2, 4, 11] и может имитировать различные формы поражения печени, вследствие чего диагноз лекарственно-индуцированного заболевания печени нередко чрезвычайно сложен.

Лекарственно-индуцированная гепатотоксичность реализуется двумя путями: *во-первых*, непосредственным действием лекарства или его реактивным метаболитом, формирующимся с участием системы биотрансформации ксенобиотиков, *во-вторых*, активацией Т-клеточного иммунного ответа [9]. К ключевым звеньям патогенеза лекарственно-индуцированного процесса относят нарушения кальциевого гомеостаза, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию с последующей инициацией повреждения и гибели гепатоцитов. Деструкция паренхиматозных клеток печени является, вероятно, триггером активации других клеточных популяций, которые могут инициировать воспалительную реакцию и/или адаптивный иммунный ответ и препятствовать регенерации печени [9].

Клинический диагноз и прогноз лекарственно-индуцированного поражения печени представляют трудноразрешимую задачу в связи с предшествующим заболеванием печени, множественной лекарственной нагрузкой и, что наиболее важно, отсутствием диагностических стандартов.

Литература, посвященная гепатотоксичности лекарственных препаратов, подтверждает сложность этой проблемы. Значительную роль в данной ситуации играет большое разнообразие клинического материала, в том числе сочетанность и взаимосвязанность различных патологических процессов у одного и того же пациента, нередко наличие полипрагмазии, а также особенности генетического полиморфизма системы метаболизма ксенобиотиков, которая определяет существование быстрых, средних и медленных ацетиляторов – «метаболизеров» и связанного с этим варианта фармакологического ответа.

В статье анализируется биопсийный и аутопсийный материал различных групп пациентов,

у которых хронические HCV- и HBV-инфекции сочетались с патологией печени невирусного генеза (опухолевая, паразитарная) или патологией почек (хронические гломерулонефриты и нефропатии) в условиях длительного воздействия цитотоксичных лекарственных препаратов, изучались также биоптаты наркозависимых пациентов, инфицированных вирусами гепатитов С и В. Сделан акцент на универсальных структурных маркерах гепатотоксичности; часть маркеров, особенно относящихся к компенсаторно-приспособительным реакциям, выделены нами в процессе комплексного структурного анализа.

Целью исследования было определение структурных маркеров гепатотоксического воздействия наркотических веществ при наркозависимости и влияния некоторых групп лекарственных препаратов у пациентов с хронической патологией печени и почек при наличии положительных маркеров HCV- и HBV-инфекций.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 4 групп пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций в сочетании с различными гепатотоксическими воздействиями. *Первую группу* составили 53 пациента (49 мужчин и 4 женщины в возрасте от 16 до 49 лет, в их числе 90% составляли люди молодого возраста – до 30 лет) с маркерами HCV- и HBV-инфекций. Источником заражения больных явилось употребление наркотических веществ. В 40 случаях по клинико-серологическим и морфологическим данным верифицирован хронический гепатит С, в 13 – хронический гепатит С+В. Все пациенты употребляли наркотические вещества группы опиатов (синтетические либо кустарного производства – героин, опий), большинство – внутривенно, один – назально. Некоторые использовали другие психотропные вещества – амфетамины, кодеин, гашиш.

Достоверные данные о давности и регулярности употребления наркотиков получить крайне затруднительно; по доступным сведениям, боль-

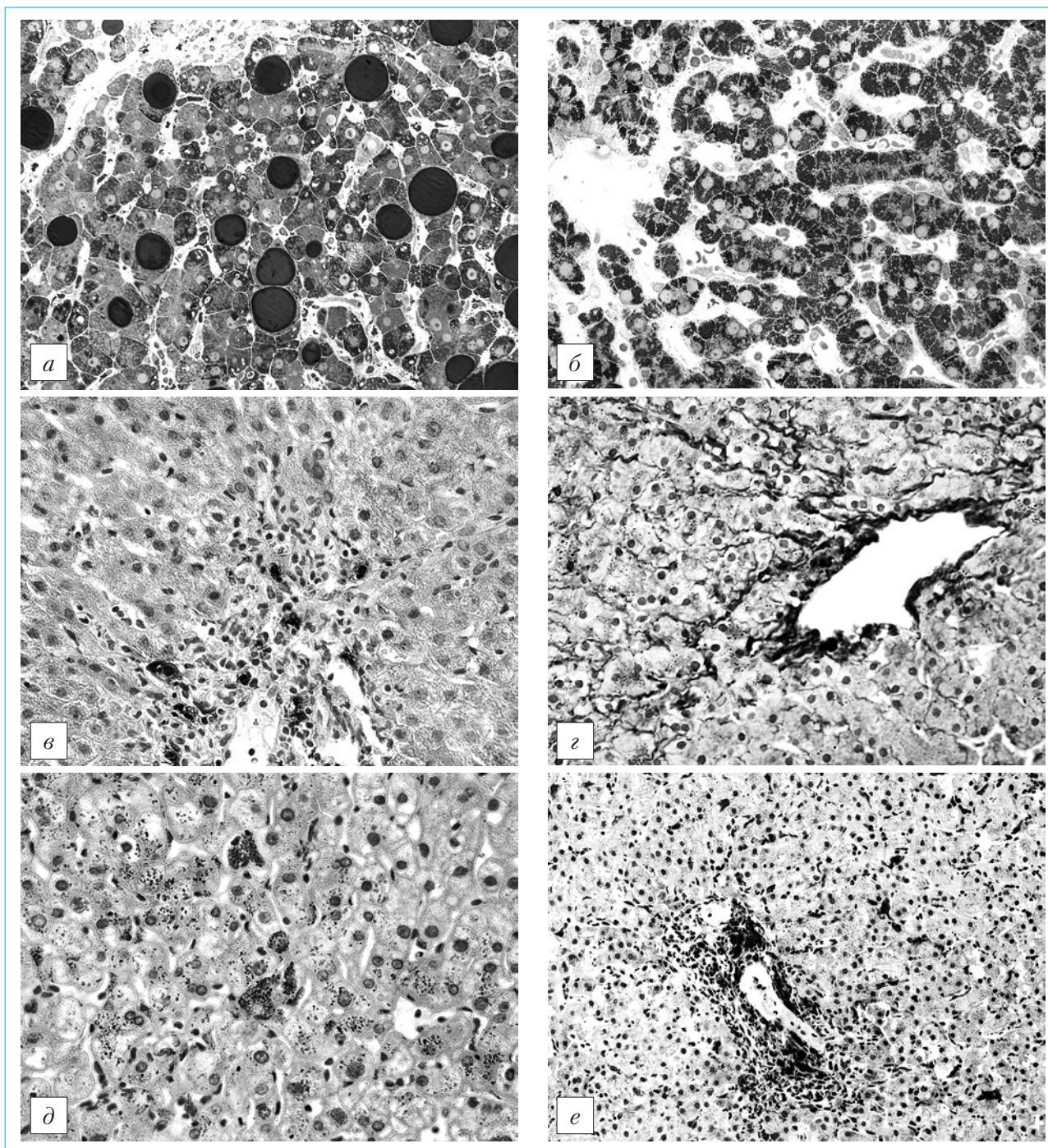


Рис. 1. Светооптическая характеристика структурных изменений в биоптатах печени при токсических воздействиях в сочетании с хронической HCV- и HBV-инфекцией: *а–в* — опийная наркомания; *г* — хронический описторхоз, лечение бильтрицидом; *г* — гемобластоз, полихимиотерапия; *е* — трансплантационная нефропатия, иммуносупрессивная терапия, программный гемодиализ.

а — макровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов; *б* — расширение синусоидов в центролобулярной зоне; *в* — многочисленные эозинофилы в клеточном инфильтрате портального тракта; *г* — фиброз центральной вены и перисинусоидальный фиброз (метаболический); *г* — внутриклеточный холестаз; *е* — множество сидерофагов в портальной строме и в синусоидах.

а, б — полутонкие срезы, окраска реактивом Шиффа и азуром II; *в, г, е* — окраска гематоксилином и эозином; *г* — окраска по ван Гизону. Увеличение: *а, б, г* — $\times 200$; *в, г* — $\times 300$; *е* — $\times 150$.

шинство пациентов в возрасте от 16 до 30 лет использовали их от нескольких месяцев до 4 лет (чаще 1–3 года), старше 30 лет — 10 и даже 20 лет. Варьировали также показатели частоты инъекций наркотических веществ — от отдельных эпизодов до ежедневного использования. В группу сравнения вошли 56 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, не имевших наркозависимости.

Вторая группа — 60 наблюдений (45 мужчин, 15 женщин) с хроническими вирусными гепатитами С (42 случая), В (11) и С+В (7) в сочетании с хронической описторхозной инвазией. Диагностика паразитоза включала клинические, биохимические и иммунологические методы, в первую очередь копроовоскопию и микроскопию желчи. Биологические свойства гельминта, прочные межпопуляционные отношения хозяина и паразита формируют персистирующий характер описторхоза. Всем пациентам проведена антигельминтная терапия билтрицидом, количество курсов колебалось от одного до трех. Преимуществами препарата являлись однократный прием и высокая активность по отношению к неполовозрелым особям гельминта, но одновременно он обладает выраженной токсичностью и многочисленными противопоказаниями. Дегельминтизации предшествовала желчегонная, десенсибилизирующая и дезинтоксикационная терапия. При снижении уровня АлАТ до нормальных значений проводился второй этап лечения — курс антигельминтных препаратов с последующей желчегонной и дезинтоксикационной терапией.

В *третью группу* вошли 39 пациентов с гемобластомами (29 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 18 до 77 лет, из них 15 с острыми лейкозами и 24 с лимфопролиферативными заболеваниями. При наличии серологических маркеров HCV- и HBV-инфекций морфологические маркеры обнаружены в 25 случаях, из них в 22 — HBV и в 3 — HCV. Тотальная опухолевая инфильтрация печени исключала возможность выявления структурных маркеров вирусных инфекций. Для лечения пациентов с острыми лейкозами использовались антрациклиновые антибиотики, цитарабин, а также циклофосфамид, винкристин и преднизолон; при неагрессивных вариантах лимфопролиферативных заболеваний (неходжкинскими лейкозами и хроническим лимфолейкозом) в курс терапии входили преднизолон, алкилирующие препараты (циклофосфамид, лейкеран), растительные алкалоиды (винкристин или винбластин); при более интенсивных режимах применялись схемы с включением цисплатины, этопозида и митоксантирона.

Четвертая группа — 42 человека (31 мужчина, 11 женщин) в возрасте от 17 до 67 лет с серологическими маркерами HCV- и HBV-инфекций (HBV — у 16, HCV — у 18 и HCV+HBV — у

8 больных) и наличием «хронической болезни почек» I–V стадий, из них 1 пациент с хронической нефропатией почечного аллотрансплантата. При активном течении нефропатии проводилась интенсивная терапия глюкокортикоидами и цитостатическими препаратами. Циклофосфан назначали в виде ежемесячных пульсовых внутривенных введений в течение 3–6 мес в суммарной дозе от 2 до 6 г. Симптоматическая терапия включала гипотензивные, диуретические и противоанемические препараты. Всем пациентам проведена пункционная нефробиопсия, в 16 случаях (в том числе у 6 опийных наркоманов) — пункционная биопсия печени в целях определения показаний к антивирусной терапии и возможности включения в лист ожидания почечного аллотрансплантата (у 4 диализных пациентов).

Диагностический комплекс включал клинические, биохимические, иммуносерологические методы. Тестировали HBsAg, HBeAg, HBcAb, HBsAb, HBeAb, суммарные HCVAb, антитела к Core- и NS-антигенам вируса гепатита С; проводили полимеразную цепную реакцию на RNA HCV и DNA HBV в сыворотке крови.

Во всех наблюдениях выполнялось патоморфологическое исследование печени, преимущественно по данным пункционной биопсии, лишь у больных с гемобластомами в большинстве случаев (в 35 из 39) исследовали аутопсийный и в 4 случаях — биопсийный материал печени. Биопсия всегда предшествовала антивирусной терапии. Изучали парафиновые, полутонкие и ультратонкие срезы. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали азуром II и реактивом Шиффа. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 1010.

Результаты исследования и их обсуждение

Опийсодержащие препараты при наркомании

Значительную долю HCV- и HBV-инфицированных лиц составляют наркозависимые пациенты с внутривенным введением наркотиков. Как специфические (прямой цитопатический и иммуноопосредованный) эффекты вируса гепатитов С и В, так и токсические воздействия наркотических веществ реализуются преимущественно в структур-

ных изменениях паренхиматозных клеток. Один из важных феноменов, присущих HCV-инфекции, — микровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов с характерной субплазмолеммальной локализацией, обнаруженная как при светооптическом (особенно на полутонких срезах), так и при электронно-микроскопическом исследовании (в 95% биопсийных материалов — при гепатите С и в 77% — при микст-гепатите С+В).

В половине образцов на фоне микровезикулярной липидной инфильтрации обнаружена также макровезикулярная липидная дистрофия гепатоцитов (рис. 1, а), которую мы связываем, в первую очередь, с токсическим поражением, обусловленным употреблением опийсодержащих веществ, а в ряде случаев — и алкоголя. Однако нельзя исключить и дополнительное влияние выявленного у 10 человек генотипа 3а HCV, вызывающего выраженный стеатоз печени [15].

У всех пациентов с хроническим гепатитом С и в меньшей степени с гепатитом С+В, ассоциированными с наркоманией, развивалась клеточно-инволютивная, преимущественно центрлобулярная, дистрофия гепатоцитов, подробно описанная нами ранее при моноинфекции HCV [3]. Она проявлялась парциальной или почти тотальной «опустошенностью» цитоплазмы гепатоцитов с участками полной электронной прозрачности цитоплазматического матрикса, обусловленной деструкцией цитоскелета и редукцией мембранных органелл, свободных рибосом, полисом и гликогена. Компенсаторная внутриклеточная регенерация гепатоцитов встречалась значительно реже, чем в популяции гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах без опийного воздействия.

В морфогенезе поражений гепатоцитов у наркозависимых пациентов с хроническим гепатитом С+В большую роль, чем в группе сравнения, играла ацидофильная дегенерация гепатоцитов перипортальных и перицентральных зон. В 12 биоптатах печени выявлены альтернативные изменения гепатоцитов — очаги некробиоза, постнекротические гранулемы и в единичных биоптатах — постнекротические узлы-регенераты по типу нодулярной регенераторной гиперплазии. В трети образцов отмечено значительное расширение просветов центрлобулярных синусоидов, аналогичное пелиозу (рис. 1, б).

Особенность биоптатов печени наркозависимых пациентов с маркерами хронического гепатита С и С+В — выраженная гиперплазия лимфоидной ткани с формированием крупных лимфоидных агрегатов и фолликулов в портальной строме (80% случаев). При этом в общей популяции больных гепатитом С лимфоидные фолликулы обнаруживаются реже — примерно в половине наблюдений. Возможно, это связано с многократным реинфицированием наркозависимых пациентов вирусом гепатита С, отличающимся генотипическим раз-

нообразием. В 60% в составе клеточного инфильтрата портальных зон и в просветах синусоидов встречались эозинофилы (рис. 1, в), присутствие которых относят к маркерам лекарственного либо паразитарного поражения печени [6].

Важно отметить также развитие центрлобулярного фиброза, во многих случаях превалирующее над портальным и перипортальным фиброзом, значительный склероз стенок центральных вен, формирование пучков коллагеновых волокон в перивенулярной области по ходу синусоидов. При длительном употреблении наркотических веществ и, по-видимому, давнем инфицировании вирусом гепатита обнаружен выраженный фиброз с образованием портопортальных и портоцентральных септ с тенденцией к трансформации в цирроз печени.

Антигельминтный препарат бильтрицид при хроническом описторхозе

Описторхоз — важнейшая составляющая в структуре краевой патологии населения Западной Сибири, где в силу природных и социальных условий существует самый напряженный в мире очаг этой инвазии. В низовьях Иртыша и среднего течения Оби инвазивность населения достигает 76–100% [1]. Как правило, заболевание является результатом многократных заражений, и манифестация клинических проявлений описторхоза может возникать через годы и даже десятилетия, сопровождаясь сенсibilизацией организма антигенами описторхисов, а также токсическим воздействием продуктов их жизнедеятельности.

Проведенный нами сравнительный клинкоморфологический анализ включал следующие три группы пациентов: хронический вирусный гепатит, хронический гепатит с описторхозной инвазией и сочетанная патология после антигельминтной терапии бильтрицидом.

У больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с описторхозом ведущими клиническими синдромами являлись астеновегетативный, абдоминальный болевой, холестатический и аллергический; отмечена высокая частота поражения других органов пищеварительной системы — желчевыводящих путей, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки. Обращал внимание часто выявляемый синдром холестаза (39% случаев, что в 2 раза превышало показатели группы с вирусными гепатитами без описторхоза), который проявлялся сильным кожным зудом и желтухой, а также высокой активностью щелочной фосфатазы и гипербилирубинемией. После приема бильтрицида развивался выраженный астеновегетативный синдром, усиливался абдоминальный болевой, появлялись биохимические маркеры цитолиза (повышение уровня аминотрансфераз). В дальнейшем в динамике УЗИ обнаруживались призна-

ки диффузного фиброза печени и поджелудочной железы, что отражало фиброгенный эффект препарата, ассоциированный с его гепатотоксическими свойствами.

В результате сравнительного патоморфологического исследования выделены ведущие структурные особенности, характерные для хронического вирусного гепатита, сочетанного с хроническим описторхозом, в условиях антигельминтной терапии: увеличение степени внутри- и внеклеточного холестаза, заметная тенденция к альтернативным реакциям (некробиозы, некрозы, постнекротические и лекарственные гранулемы), а также холангит с деструкцией эпителиоцитов и перидуктальной полиморфной инфильтрацией с присутствием эозинофилов. Следует подчеркнуть, что после курсов антигельминтной терапии бильтрицидом, особенно повторных, имелась отчетливая тенденция к развитию центрального, перисинусоидального и мультилобулярного фиброза (рис. 1, з) с последующей трансформацией в цирроз печени.

Программная полихимиотерапия при гемобластозах

К основным причинам поражения печени у онкогематологических больных относят токсическое воздействие химиотерапии и других лекарственных препаратов, опухолевую инфильтрацию, интоксикацию, патогенетически обусловленные течением гемобластоза и его инфекционных осложнений, а также высокую частоту инфицирования вирусами гепатита вследствие большого количества парентеральных вмешательств на фоне иммуносупрессивного состояния [12].

При опухолевой инфильтрации печени (29 случаев из 39) превалировали клинические синдромы, связанные с прогрессированием основного заболевания: опухолевая интоксикация, гиперпластический и геморрагический синдромы, гепатоспленомегалия, повышенный уровень билирубина и aminотрансфераз, а также снижение синтетической функции печени. Цитолитический синдром, отмеченный до начала противоопухолевой терапии, в 20% наблюдений прогрессировал после введения цитостатических препаратов. Возможно, одним из механизмов прогрессирования является реактивация вирусной инфекции, индуцируемая кортикостероидами [8]. Повышение содержания билирубина и активности aminотрансфераз в динамике противоопухолевой терапии расценивалось как маркер лекарственно-индуцированного токсического повреждения печени в результате полихимиотерапии.

Исследование образцов печени позволило выделить два варианта поражения — без опухолевой инфильтрации печени (10 случаев) и с ее наличием (29 наблюдений, из них в 9 — тотальная опухолевая инфильтрация). При тотальном опухолевом поражении отмечены интенсивное

распространение бластных клеток в портальных трактах, синусоидах, формирование крупных очагов в паренхиме и перивенулярных «муфт». В динамике полихимиотерапии опухолевая инфильтрация значительно редуцировалась. У пациентов без опухолевого поражения печени выявлялась скудная или умеренная лимфомакрофагальная инфильтрация портальных зон.

Во всех случаях развивалась выраженная диффузная дистрофия паренхиматозных клеток печени, обычно смешанного генеза, доминировала макроvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов. Более выраженный стеатоз наблюдался у пациентов, получавших цитостатическую терапию.

Во всех образцах печени имелись признаки холестаза. У пациентов без ее опухолевого поражения он ограничивался внутриклеточной локализацией (рис. 1, д). На фоне опухолевой инфильтрации холестаз был выраженным и сочетанным — внутри- и внеклеточным, с расширением желчных капилляров и наличием в их просветах желчных тромбов. В патогенезе внутриклеточного и каналикулярного холестаза, вероятно, играет роль не только эффект цитостатической терапии, инициирующей прогрессирующую деструкцию эпителия желчных протоков и гибель гепатоцитов, но и опухолевая обструкция желчных капилляров и холангиол.

Обращало внимание накопление железосодержащего пигмента в цитоплазме гепатоцитов, портальных и интрасинусоидальных макрофагах и эндотелиоцитах, более выраженное у пациентов, которым проводилась интенсивная заместительная терапия — многочисленные гемотрансфузии. В одном из наблюдений обнаружен почти тотальный гемосидероз гепатоцитов с деградацией части клеток, а также внутридольковые скопления сидерофагов, формирующие гранулемы.

У многих больных выявлены различные по размерам очаги некробиоза, как правило, без перифокальной воспалительно-клеточной реакции, а в условиях интенсивной полихимиотерапии — обширные колликвационные центрлобулярные некрозы и склероз центральных вен с формированием перивенулярного и диффузного перисинусоидального фиброза, характерного для токсического повреждения печени.

В целом при гемобластозах цитостатическая терапия, опухолевая интоксикация и в большинстве случаев опухолевая инфильтрация печени определяют развитие стеатоза, сочетанного внутри- и внеклеточного холестаза, центрлобулярного некроза гепатоцитов и метаболического фиброза.

Иммуносупрессивная терапия хронического гломерулонефрита

Выраженные клинические проявления хронического гепатита часто отсутствовали; повышение

уровня аминотрансфераз, обычно в пределах 2–3 норм, тестировано у 25% пациентов. Поражение почек чаще проявлялось нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией (20 человек), у остальных имел место мочевого синдром, также преимущественно (15 случаев) в сочетании с артериальной гипертензией.

Патология почек у HCV- и HBV-инфицированных больных может рассматриваться с позиций системного инфекционного процесса как составляющие его пато- и морфогенеза (что подтверждается в том числе данными исследования биоптатов печени и почек у одного и того же пациента).

В половине биоптатов почек больных с серологическими маркерами гепатита С формировались лимфоидные агрегаты и фолликулы. При проведении в этих случаях иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к NS3-антигену HCV в тубулярных эпителиоцитах обнаружена отчетливая положительная реакция. При наличии серологических маркеров HBV-инфекции в части образцов выявлялась перстневидная трансформация ядер подоцитов и тубулярных эпителиоцитов (структурный маркер HBsAg). В целом в нефробиоптатах пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций доминировала дистрофия с последующей атрофией канальцевого эпителия в сочетании с прогрессирующим фиброзом интерстиция. Вероятно, токсический эффект иммуносупрессивной терапии ассоциирован преимущественно с дегенеративно-дистрофическими изменениями гломерулярного компартмента, а вирусопосредованный эффект — с тубулярной системой.

При исследовании биоптатов печени привлекала внимание морфологическая монотонность популяции гепатоцитов, что позволяет говорить о снижении реактивности органа в результате не только хронической болезни почек, но и лекарственно-индуцированного патоморфоза. К ведущим патоморфологическим изменениям, обнаруженным в биоптатах печени, относятся дистрофия гепатоцитов, различная степень выраженности клеточной инфильтрации и фиброзных изменений.

Среди дистрофических изменений доминировали липидная инфильтрация гепатоцитов, преимущественно макровезикулярная, а в условиях HCV-инфекции — и микровезикулярная. Обращал внимание внутриклеточный холестаз с преимущественной локализацией в перипортальных гепатоцитах. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в биоптатах печени отмечен выраженный гемосидероз — гранулы гемосидерина в большом числе гепатоцитов, особенно в перипортальной зоне, и сидерофагах (рис. 1, *е*). На месте дегенерирующих гемосидеринсодержащих гепатоцитов формировались гранулемоподобные скопления мононуклеарных клеток.

Во всех исследованных биоптатах имела место слабо выраженная мононуклеарная (преимущественно лимфоцитарная, иногда с небольшим количеством эозинофилов) клеточная инфильтрация портальных трактов, в некоторых случаях — с распространением в паренхиме. Фиброз в большинстве случаев носил умеренный характер, при этом всегда доминировал центральный фиброз, затем перисинусоидальный и в меньшей степени портальный и перипортальный. Цирроз печени диагностирован у одного больного (опийзависимого), признаки трансформации в цирроз печени обнаружены также у одного.

При наличии серологических маркеров HBV-инфекции в биоптатах печени отмечались значительная анизокария, единичные клетки с перстневидными и вакуолизированными ядрами, а также двуядерные гепатоциты; кроме того, в 4 случаях выявлены тельца Каунсильмена. В 4 наблюдениях при положительной реакции на РНК HCV формировались лимфоидные агрегаты и фолликулы. Редкая выявляемость в ткани печени морфологических маркеров HCV- и HBV-инфекций обусловлена, по-видимому, внепеченочной репликацией вирусов гепатита и/или иммуносупрессией.

В целом значительная часть структурно-функциональных изменений печени вызвана, вероятно, комплексом проводимых лечебных мероприятий, в том числе иммуносупрессивной терапией и программным гемодиализом. С этим связаны, в первую очередь, следующие проявления: отсутствие присущей популяции гепатоцитов фенотипической гетерогенности; макровезикулярная липидная инфильтрация; внутриклеточный холестаз, который вызывает непосредственное повреждение гепатоцитов, создавая порочный круг в синтезе и экскреции желчи; гемосидероз печени с последующей деструкцией гепатоцитов как результат гемотрансфузий и применения железосодержащих препаратов, а также фиброз центральных вен и перисинусоидальный фиброз, являющиеся универсальными маркерами токсического воздействия.

Ультроструктурный анализ гепатоцитов

При ультроструктурном анализе биоптатов печени пациентов всех групп отмечены достаточно стереотипные изменения ультроструктурной организации паренхиматозных клеток, лишь часть из которых сохраняла нормальную внутриклеточную структуру; доминировали клетки с признаками дистрофии. К особенностям ультроструктурной реорганизации гепатоцитов относились редукция белоксинтезирующего компартмента и увеличение структурной плотности гладкой цитоплазматической сети, представленной полиморфными везикулами или узкими извилистыми канальцами (рис. 2, *а*), что отражает напряжение метаболических процессов биотрансформации ксенобиотиков.

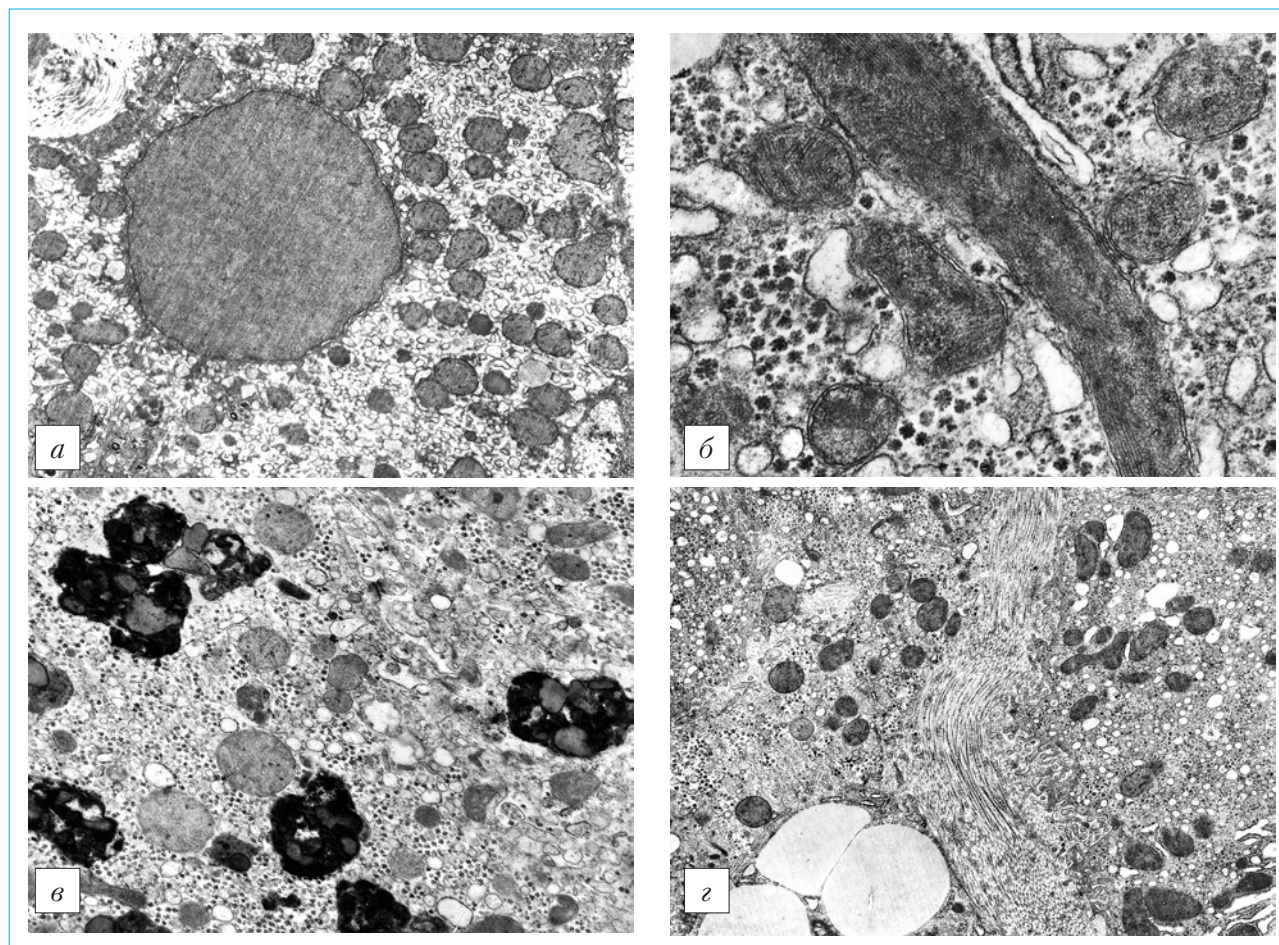


Рис. 2. Ультраструктурная характеристика гепатоцитов при токсических воздействиях в сочетании с хронической HCV- и HBV-инфекцией: а, б — опийная наркомания; в, г — хронический описторхоз, лечение бильтрицидом. Электронограммы.

а — гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети, $\times 6000$; б — фрагмент мегамитохондрии, $\times 15\,000$; в — крупные аутофагосомы, содержащие компоненты желчи, $\times 10\,000$; г — коллагеновые фибриллы в пространстве Диссе, многочисленные складки цитолемм гепатоцитов, $\times 4000$.

Среди стереотипных изменений ультраструктуры гепатоцитов важная роль принадлежит повреждению митохондрий (значительное уменьшение плотности крист и их деформация, снижение электронной плотности матрикса с его очаговым или тотальным лизисом, а также вакуолизация с последующим формированием осмиофильных резидуальных структур). Выявление полиморфных мегамитохондрий (рис. 2, б), иногда с параллельными, плотно упакованными кристами, свидетельствует об индукции компенсаторных реакций. Кроме того, необходимо отметить структурный контакт наружной мембраны некоторых митохондрий и липидных капель, обнаруживаемый во всех гепатоцитах — как с микро-, так и с макровезикулярной липидной инфильтрацией, отражающий, видимо, активные внутриклеточные метаболически-энергетические взаимодействия.

При развитии холестатического синдрома в цитоплазме гепатоцитов обнаруживались компоненты желчи — крупные гранулы с гетерогенным хлопьевидным содержимым, расположенные не

только вблизи билиарных полюсов, но и диффузно в цитоплазме клеток. При нарушении эвакуации желчесодержащих гранул с участием лизосом формировались вторичные фагосомы в виде крупных осмиофильных конгломератов (рис. 2, в), которые затем трансформировались в гетерогенные резидуальные тельца.

Коллагенизация пространств Диссе — перисинусоидальный фиброз (рис. 2, г) — сочеталась с фиброгенной трансформацией звездчатых клеток. При выраженном перигепатоцеллюлярном фиброзе привлекали внимание гепатоциты с особым фенотипом — округлой формы, с многочисленными микроворсинками латеральных плазмолемм, увеличивающими площадь поверхности гепатоцита, с большим количеством α -гликогена в перинуклеарной и центральной части цитоплазмы и гиперплазией митохондрий. Эти ультраструктурные признаки соответствуют особенностям фетального фенотипа гепатоцитов и отражают, по-видимому, компенсаторную перестройку клетки с определенной структурно-функциональной

«автономизацией» в условиях модификации межклеточного матрикса.

Заключение

Печень — мультифункциональный орган, играющий основную роль в метаболизме, биосинтезе, экскреции, секреции и детоксикации, которые требуют больших энергетических затрат, в связи с чем печень является высокоаэробной, кислородзависимой тканью, весьма чувствительной к аноксии и восприимчивой к ишемии [14]. В большинстве случаев нарушений печеночной гемодинамики ишемия развивается в центростремительных зонах, что сопровождается повреждением центростремительных гепатоцитов и формированием центрального (метаболического) фиброза, включающего фиброз стенок центральной вены, перивентрикулярный и перисинусоидальный фиброз.

Липидная инфильтрация, особенно макрофагальная, — один из универсальных маркеров токсического воздействия (алкоголь, лекарственные препараты, токсические вещества), метаболических нарушений (сахарный диабет, болезнь Вильсона). С одной стороны, липидная инфильтрация цитоплазмы сопровождается минимизацией функции гепатоцита и при длительном воздействии повреждающего фактора приводит к гибели гепатоцитов, с другой стороны, это может быть аварийной репаративной реакцией клетки, обеспечивающей сохранение клеточной популяции и геометрии органа. Показано, что даже при выраженной жировой дистрофии гепатоцита сохраняется достаточно высокий уровень биосинтетических реакций в ядерном и цитоплазматическом компартментах [5].

Различные ксенобиотики, в том числе лекарственные препараты, метаболизируются в печени, при этом ведущую роль играет гладкая цитоплазматическая сеть, содержащая систему микросомальных ферментов, поэтому гиперплазия этой цитоплазматической органеллы является маркером усиленного метаболизма чужеродных веществ. Нередко гиперплазия гладкой цитоплазматической сети ассоциирована с редукцией белоксинтезирующего компартмента, что можно рассматривать как адаптивную перестройку биосинтетической функции для активации метаболической.

Исследование механизмов гепатотоксичности различных лекарственных препаратов и этанола [7, 13] свидетельствует о свободнорадикальном повреждении внутренней мембраны митохондрий, разобщении окисления и фосфорилирования и нарушении I комплекса дыхательной цепи, что приводит к уменьшению синтеза АТФ. Важная роль оксидативного стресса продемонстрирована также на модели ацетаминофеновой гепатотоксичности [10]: реактивные метаболиты ацетаминофена вначале истощают глутатион, а затем

связываются с клеточными протеинами, в том числе митохондриальными, что приводит к подавлению митохондриального дыхания, истощению АТФ, некрозу гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов. Таким образом, предполагается, что формирование реактивных метаболитов ацетаминофена и связывание протеинов инициируют процесс повреждения, который в последующем может нарастать вследствие митохондриальной дисфункции.

В связи с этим наиболее патогномичным морфологическим маркером токсического поражения гепатоцитов являются ультраструктурные модификации митохондриального компартмента — нами выявлены деформация и деструкция крист, набухание матрикса и, как компенсаторная реакция, — образование мегамитохондрий. Появление гигантских митохондрий ранее описано при алкогольном поражении печени [6] и может также рассматриваться как маркер оксидативного стресса в результате токсического воздействия этанола, наркотических веществ и лекарственных препаратов.

Важно подчеркнуть, что в отличие от вирусассоциированного (преимущественно перипортального) поражения печени структурное выражение токсического влияния лекарственных препаратов и наркотических веществ реализуется в центростремительной зоне. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия — макрофагальная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаз, центростремительные некрозы, присутствие эозинофилов в клеточных инфильтратах и центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз (см. таблицу). Внутриклеточная перестройка включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента.

Особенностями структурной перестройки печени у наркозависимых пациентов являлись значительное снижение уровня внутриклеточной регенерации гепатоцитов, наиболее частое формирование лимфоидных агрегатов и развитие центростремительного пелиоза. Применение билирубина для лечения хронической описторхозной инвазии обуславливало значительный внутри- и внеклеточный холестаз, развитие холангита и дистрофически-некротических реакций. При гемобластозах в печени доминировали некротическая компонента, диффузный макрофагальный стезоз, клеточный и внеклеточный холестаз, деструкция дуктулоцитов и гемосидероз вследствие многочисленных гемотрансфузий. При хронической патологии почек в биоптатах печени отмечены структурные изменения, аналогичные предыдущей группе. Характерной особенностью является

Универсальные структурные маркеры лекарственно-индуцированного поражения печени

Мишени и основные феномены	Структурные маркеры
Гепатоциты	Стеатоз — макровезикулярный Холестаз — интрагепатоцеллюлярный и/или канальцевый Некробиоз и некроз централобулярный Ультраструктурные маркеры: • гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированная с редукцией белоксинтезирующих органелл • деструкция и компенсаторная гиперплазия митохондрий, формирование мегамитохондрий • «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза
Клеточная инфильтрация	Присутствие эозинофилов в клеточных инфильтратах портальных трактов и в синусоидах Гранулемы лекарственные: • постнекротические, • с многоядерными клетками, • сидерофагальные
Фиброз	Фиброз центральных вен (метаболический) Перицентральный фиброз Перисинусоидальный фиброз Цирроз печени
Синусоиды	Пелиоз (резкое расширение синусоидов) Накопление желче- и/или железосодержащих пигментов в клетках Купфера
Желчные протоки	Холангит (деструкция дуктального эпителия с перифокальной лимфоидной и эозинофильной инфильтрацией)

утрата полиморфизма клеток паренхимы в связи с цитотоксически обусловленным торможением биосинтетических процессов.

Выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и грануляр-

ной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков, и «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза.

Список литературы

1. Белобородова Э.И., Калюжина М.И., Тиличенко Ю.А. и др. Хронический описторхоз и пищеварительная система. — Томск, 1996. — 118 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Фисенко В.П. Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 2. — С. 83–88.
3. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Айдагулова С.В. и др. Ультраструктурные реакции клеточных популяций печени при действии РНК- и ДНК-геномных вирусов гепатита С+В // Бюл. eksper. биол. — 1999. — Т. 128, № 7. — С. 101–105.
4. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буверов А.О. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М. Вест», — 2005. — С. 217–223.
5. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. — М.: Медицина, 1993. — 512 с.
6. Серов В.В., Лапши К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
7. Ширяева А.П., Байдюк Е.В., Аркадьева А.В. и др. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 2. — С. 125–132.
8. Barth C., Bosse A., Andus T. Severe acute cholestatic hepatitis by infiltration of monoclonal plasma cells in multiple myeloma // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 43, N 10. — P. 1129–1132.
9. Holt M.P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury // AAPS J. — 2006. — Vol. 8, N 1. — P. 48–54.
10. Jaeschke H., Knight T.R., Bajt M.L. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity // Toxicol. Lett. — 2003. — Vol. 144, N 3. — P. 279–288.
11. Kasper H.-U., Drebber U., Hirsch I., Dienes H. Morphologische Veränderungen der medikamenteninduzierten Leberschädigung // Pathologie. — 2006. — Vol. 27. — P. 175–181.
12. Lasure T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al. Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // Virchows Arch. — 2007. — Vol. 450, N 1. — P. 127–129.
13. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N 5. — P. 474–485.
14. Malhi H., Gores G.J., Lemasters J.J. Apoptosis and necrosis in the liver: A tale of two deaths? // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 31–44.
15. Rubbia-Brandt L., Leandro G., Spahr L. et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3 // Histopathology. — 2001. — Vol. 39. — P. 119–124.

УДК 616.36-008.12-036.72

Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени

С.А. Курилович¹, М.В. Кручинина¹, В.М. Генералов², Т.С. Бакиров²,
В.А. Рикхтер³, Д.В. Семенов³

¹ГУ НИИ терапии СО РАМН,

²ФГУН ГНЦ ВБ Вектор Роспотребнадзора,

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН)

Electrical parameters and structure of membranes of erythrocytes at diffuse liver diseases

S.A. Kurilovich, M.V. Kruchinina, V.M. Generalov, T.S. Bakirov, V.A. Rikhter, D.V. Semenov

Цель исследования. Сопоставить электрические характеристики эритроцитов со структурными изменениями их мембран при диффузной патологии печени (ДПП).

Материал и методы. Обследовано 130 мужчин 35–60 лет с ДПП (хронический гепатит и цирроз) и 33 практически здоровых лица сопоставимого возраста. Параметры красной крови определяли стандартными методами, структуру мембран эритроцитов исследовали методом тонкослойной хроматографии, электрические свойства – методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле в частотном диапазоне $0,05 \cdot 10^6$ – $1 \cdot 10^6$ Гц.

Результаты. У больных с ДПП электрическая проводимость мембраны, индексы агрегации, деструкции, емкость мембран эритроцитов выше, а скорость движения клеток к электродам – ниже, чем в контроле ($p < 0,0001$ – $0,05$). Эти отклонения нарастают по мере утяжеления заболевания и тесно связаны с изменениями липидного состава мембран эритроцитов – увеличением относительного содержания фракции холестерина (ХС) на фоне снижения уровня общих липидов, относительного содержания фосфолипидов (ФЛ), триглицеридов и эфиров холестерина ($p < 0,002$ – $0,05$). Соотношение ХС/ФЛ возрастает за счет снижения уровня общих ФЛ и увеличения относительного содержания лизофракций ФЛ. Параллельно возрастает индекс деструкции эритроцитов.

Выводы. Полученные изменения электрических характеристик эритроцитов и структурных компонентов их мембран могут быть использованы для оценки тяжести диффузных заболеваний печени и определения эффективности лечения.

Ключевые слова: диффузная патология печени, эритроциты, структура мембран, электрические параметры.

Aim of investigation. To compare electrical characteristics of erythrocytes to structural changes of their membranes at *diffuse liver disease* (DLD).

Materials and methods. One hundred and thirty men 35–60 year old with DLD (chronic hepatitis and cirrhosis) and 33 practically healthy persons of comparable age were investigated. Parameters of red blood cells were assessed by standard methods, structure of erythrocyte membranes was investigated by thin-layer chromatography method, electrical properties by dielectrophoresis method in heterogeneous variable electrical field in $0,05 \cdot 10^6$ – $1 \cdot 10^6$ Hz frequency range.

Results. In DLD patients electrical conduction of membrane, scores of aggregation, destruction, capacity of membranes of erythrocytes is higher, and migration speed of cells to electrodes – is lower, than in control ($p < 0,0001$ – $0,05$). These disorders grow along with severity of disease and are intimately linked to changes of lipid composition of erythrocyte membranes – increase of cholesterol fraction relative content with decrease of level of total lipids, relative content of *phospholipids* (PL), triglycerides and cholesterol aethers ($p < 0,002$ – $0,05$). Cholesterol to PL ratio grows due to decrease of total PLs level and increase of PL lysofractions relative content. The score of erythrocyte destruction grows respectively.

Conclusions. Obtained changes of erythrocyte electrical characteristics and structural components of their membranes can be used for evaluation of severity of diffuse liver diseases and assessment of treatment efficacy.

Key words: diffuse liver disease, erythrocytes, structure of membranes, electrical parameters.

Хронические диффузные заболевания печени являются широко распространенной патологией с тенденцией к дальнейшему росту [1, 7]. Поэтому вопросы о их своевременной и качественной диагностике, рисках, стадии и прогнозе являются весьма актуальными. Решение данных вопросов возможно только на базе знаний патогенетических механизмов развития болезни под действием разных этиологических факторов, основными из которых остаются вирусы и алкоголь.

Известно, что на фоне прогрессирования *диффузной патологии печени* (ДПП) происходят значительные сдвиги в показателях красной крови [6–8]. Это определяется как изменениями на уровне костного мозга (синтез эритроцитов со сниженной резистентностью, с измененным липидным, белковым составом), так и воздействием на эритроциты на периферии продуктами эндо- и экзогенной интоксикации. Выраженные сдвиги в структуре эритроцитов на фоне ДПП приводят к изменению их электрических характеристик [3, 15]. Очевидно, эти процессы будут усиливать агрегацию и деструкцию клеток, что, в свою очередь, способствует прогрессированию патологии печени, т. е. создается порочный круг. Однако в указанных взаимосвязях остается много неясного, поэтому требуются дальнейшие исследования.

Цель работы — сопоставить электрические характеристики эритроцитов со структурными изменениями их мембран при диффузной патологии печени.

Материал и методы исследования

Обследовано 130 мужчин в возрасте от 35 до 60 лет с диффузной патологией печени. В зависимости от стадии заболевания они были разделены на две группы. Стадия болезни определялась на основании клинических, биохимических и инструментальных исследований. У 19 пациентов (5 — с гепатитом, 14 — с циррозом) выполнена биопсия печени. Этиологическая структура патологии печени у включенных в исследование больных представлена в табл. 1.

В *первую группу* вошли 97 больных *хроническим гепатитом* (ХГ) вирусного, алкогольного и смешанного генеза (с минимальной активностью процесса — 25, умеренной активностью — 67 и высокой — 5). Во *вторую группу* включены

33 больных *циррозом печени* (ЦП) класса А и В по Чайлд–Пью (преимущественно класса В — 81,8%). *Группу сравнения* составили практически здоровые лица (33) в возрасте 35–60 лет, ведущие здоровый образ жизни и употребляющие алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в умеренных дозах, у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном исследованиях не выявлено признаков заболевания печени.

Обследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики ГУ НИИ терапии СО РАМН (протокол заседания от 14.09.2002 г.). Все обследуемые заполняли стандартные анкеты: 1) информированное согласие на участие в исследовании; 2) стандартную анкету о частоте и дозах потребляемого алкоголя. У больных с верифицированными диагнозами, а также у мужчин группы сравнения, помимо рутинных методов оценки эритроцитов, исследовали их структурно-функциональные параметры методом *диэлектрофореза* (ДЭФ) в *неоднородном переменном электрическом поле* (НПЭП). Кроме того, исследовали липидный состав мембран эритроцитов с применением тонкослойной хроматографии.

Количество эритроцитов в 1 мкл измеряли унифицированным методом автоматического подсчета эритроцитов на анализаторе «Лаборскель» (ВНР, фирма «Медикор»). Общее содержание гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом фотометрически с помощью стандартных наборов «Реахим» (СССР), цветовой показатель — по стандартным формулам, подсчет количества ретикулоцитов осуществлялся при помощи люминесцентной микроскопии [5].

Для проведения ДЭФ кровь объемом 2 мл забирали вокутайнерами в 3,7% цитратный буфер в соотношении 9:1, через 1 ч кровь вносили в 0,3 М раствор сахарозы (рН 7,36) в соотношении 1:20. Измерение изучаемых характеристик эритроцитов проводили сразу после разведения. В измерительной ячейке на клетки воздействовали НПЭП со следующими параметрами: напряженность электрического поля 10^5 В/м, градиент напряженности электрического поля 10^{11} В/м², частотный диапазон $5 \cdot 10^4$ – 10^6 Гц. Оценивали электропроводность мембран, индексы агрегации и деструкции эритроцитов, емкость мембран клеток, скорость движения эритроцитов к электродам, положение равновесной частоты.

Таблица 1

Этиологическая структура диффузной патологии печени у обследованных больных

Диагноз	Этиология				
	HCV	HBV	HCV+HBV (HDV+HBV)	В том числе вирус + алкоголь	Алкоголь
Хронический гепатит (n=97)	18	23	10 (+1)	21	45
Цирроз печени (n=33)	10	8	7	13	8

Определение *фосфолипидов* (ФЛ) в эритроцитах проводили путем двухмерной тонкослойной хроматографии по методу Э. Шталь (1965) на пластинках Kissellgell «Merck» F₂₅₄ (Германия) в системе растворителей хлороформ:метанол:28% водный аммиак (50:35:5 мл). При оценке результатов учитывали величину относительной подвижности отдельных фракций ФЛ на пластине. Их количественное определение проводили по содержанию неорганического фосфора (P_n) после сжигания органической части. Для определения P_n использовали унифицированный метод (Меньшиков В.В., 1987). Содержание *холестерина* (ХС) мембран эритроцитов исследовали методом Златкиса—Зака. Липиды мембран, полученные трехкратным гемолизом эритроцитов дистиллированной водой, выделяли методом J. Folsh и соавт. Общее содержание липидов в мембранах эритроцитов определяли по методу W. Bloog в модификации J. Brandon. Спектр нейтральных липидов оценивали методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Sorbfil» (Россия) в системе гептан:диэтиловый эфир:этилацетат (80:20:1,5 мл). Идентификацию фракций липидов проводили с помощью соответствующих стандартов («Sigma», США).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver. 10. Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона — в случае, когда распределение подчинялось нормальному закону. При отклонении распределения от нормального использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна—Уитни, Колмогорова—Смирнова).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели красной крови у больных с диффузной патологией печени в объединенной группе отличались достоверно более низкими количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина по сравнению с группой контроля. При этом у больных ЦП те же показатели были достоверно ниже, чем на стадии гепатита. Цветовой показатель и коли-

чество ретикулоцитов в общей группе не отличались от контроля, но при циррозе были также значительно ниже (табл. 2).

Исследование электрических характеристик эритроцитов методом ДЭФ показало более высокую электропроводность мембран эритроцитов и более низкую скорость движения эритроцитов к электродам у обследованных больных по сравнению с контролем с тенденцией к более выраженным отличиям при ЦП (табл. 3). При этом электропроводность мембран эритроцитов обратно и высоко достоверно коррелировала с количеством эритроцитов, уровнем гемоглобина и величиной цветового показателя как в общей группе больных, так и отдельно при гепатитах и циррозах (в подгруппе больных ЦП отмечена наибольшая сила связи: $r = -0,856$, $p < 0,014$ для количества эритроцитов; $r = -0,957$, $p < 0,001$ для уровня гемоглобина и $r = -0,850$, $p < 0,01$ для цветового показателя).

Емкость клеточной мембраны, индексы агрегации, деструкции имели наибольшие значения при циррозах печени, достоверно отличаясь от аналогичных характеристик как у пациентов с гепатитами ($p < 0,0001-0,02$), так и в группе сравнения ($p < 0,0001-0,05$). Равновесная частота у пациентов с диффузной патологией печени оказалась сдвинутой в высокочастотный диапазон, увеличиваясь по величине от стадии гепатита к стадии цирроза ($p < 0,02$). Получены обратные корреляции величин индексов агрегации и деструкции на высоких частотах (10^6 , $5 \cdot 10^5$ Гц) с количеством эритроцитов (при частоте 10^6 Гц $r = -0,612$, $p < 0,02$ для индекса агрегации и $r = -0,504$, $p < 0,001$ для индекса деструкции в общей группе больных с ДПП), уровнем гемоглобина (при частоте 10^6 Гц $r = -0,423$, $p < 0,05$ для индекса агрегации и $r = -0,395$, $p < 0,01$ для индекса деструкции соответственно) и прямые корреляции с уровнем ретикулоцитов, особенно в подгруппе пациентов с ЦП (при частоте 10^6 Гц $r = +0,531$, $p < 0,03$ для индекса агрегации и $r = +0,494$, $p < 0,01$ для индекса деструкции).

Исследование мембран эритроцитов показало достоверно большее относительное содержание

Таблица 2

Показатели красной крови у больных с ДПП и лиц группы сравнения ($\bar{x} \pm m_x$)

Группа	Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Концентрация гемоглобина, г/л	Цветовой показатель	Процент ретикулоцитов в объеме, ‰
Группа сравнения ($n=33$)	$4,51 \pm 0,045$	$147,9 \pm 1,80$	$0,96 \pm 0,0062$	$7,8 \pm 0,22$
Больные с ДПП ($n=130$)	$4,26 \pm 0,041^*$	$135,1 \pm 1,69^e$	$0,95 \pm 0,0061$	$6,5 \pm 0,90$
Больные ХГ ($n=97$)	$4,39 \pm 0,044^*$	$140,35 \pm 1,61^*$	$0,96 \pm 0,0047$	$6,91 \pm 0,27^{\#}$
Больные ЦП ($n=33$)	$3,97 \pm 0,08^{e@}$	$123,31 \pm 3,99^{e@}$	$0,92 \pm 0,016^{\Delta}$	$5,63 \pm 0,31^{e\Delta}$

Достоверность отличия от группы сравнения:

* $p < 0,05$, # $p < 0,02$, $^e p < 0,01$, $^{\Delta} p < 0,0001$.

Достоверность отличия от группы больных ХГ:

$^{\Delta} p < 0,05$, $^{\Delta} p < 0,02$, $^{\Delta} p < 0,01$, $^{e\Delta} p < 0,0001$.

Таблица 3

Электрические характеристики эритроцитов у больных гепатитами и циррозами печени ($\bar{x} \pm m_x$)

Группа	Электро-проводность, см/м	Скорость движения эритроцитов к электродам, мкм/с	Емкость клеточной мембраны, Ф	Положение равновесной частоты, Гц	Индекс агрегации эритроцитов, усл. ед.	Индекс деструкции эритроцитов, %
Группа сравнения	$2,91 \cdot 10^{-5} \pm 3,0 \cdot 10^{-6}$	$14,70 \pm 2,34$	$3,18 \cdot 10^{-14} \pm 2,23 \cdot 10^{-15}$	$4,65 \cdot 10^5 \pm 4,63 \cdot 10^6$	$0,42 \pm 0,011$	$1,09 \pm 0,72$
Больные ХГ	$5,61 \cdot 10^{-5} \pm 1,12 \cdot 10^{-5\#}$	$9,45 \pm 1,71^*$	$6,12 \cdot 10^{-14} \pm 4,29 \cdot 10^{-15\epsilon}$	$6,87 \cdot 10^5 \pm 3,61 \cdot 10^{6\epsilon}$	$0,64 \pm 0,03^\epsilon$	$3,24 \pm 0,68^*$
Больные ЦП	$7,18 \cdot 10^{-5} \pm 3,4 \cdot 10^{-5*}$	$6,79 \pm 2,08^*$	$12,10 \cdot 10^{-14} \pm 3,39 \cdot 10^{-15\epsilon@}$	$8,23 \cdot 10^5 \pm 4,34 \cdot 10^{6\epsilon\Delta}$	$0,75 \pm 0,01^{\epsilon@}$	$5,63 \pm 0,53^{\epsilon\blacklozenge}$

Достоверность отличия от группы сравнения:

* $p < 0,05$, # $p < 0,02$, * $p < 0,01$, $\epsilon p < 0,0001$.

Достоверность отличия от группы больных ХГ:

 $\wedge p < 0,05$, $\Delta p < 0,02$, $\blacklozenge p < 0,01$, $@p < 0,0001$.

Таблица 4

Содержание общих липидов и их состав в мембранах эритроцитов у больных с ДПП ($\bar{x} \pm m_x$)

Группа	Общие липиды, г/л ($p < 0,002$)	Фракция, %				Холестерин/фосфолипидный индекс, ммоль/моль ($p < 0,0001$)
		общих фосфолипидов ($p < 0,01$)	холестериновая ($p < 0,05$)	триглицеридов ($p < 0,05$)	эфиров холестерина ($p < 0,05$)	
Группа сравнения	$3,7 \pm 0,12$	$24,2 \pm 0,87$	$33,6 \pm 1,76$	$20,0 \pm 1,01$	$22,1 \pm 0,98$	$1,0 \pm 0,03$
Больные с ДПП	$2,9 \pm 0,25$	$21,4 \pm 0,94$	$42,0 \pm 1,34$	$16,8 \pm 1,34$	$19,7 \pm 0,92$	$1,8 \pm 0,05$

холестериновой фракции, соотношения холестерин/фосфолипиды, меньший уровень общих липидов и относительного содержания общих фосфолипидов, триглицеридов и эфиров холестерина у больных с ДПП по сравнению с контролем (табл. 4).

Найдены прямые корреляции величин электропроводности с уровнем холестериновой фракции в мембранах эритроцитов ($r = +0,57$, $p < 0,03$), и значением индекса холестерин/фосфолипиды ($r = +0,411$, $p < 0,048$).

Дополнительный анализ фракций фосфолипидов выявил достоверно большее содержание лизофосфатидилхолина в мембранах эритроцитов у пациентов с ДПП ($9,7 \pm 0,65\%$ против $7,0 \pm 0,87\%$ в контроле, $p < 0,02$), величина данного показателя прямо коррелировала с индексом деструкции при частоте электрического поля 10^6 Гц ($r = +0,420$, $p < 0,05$).

В ходе проведенного исследования у больных ХГ и ЦП обнаружены изменения параметров красной крови, электрических характеристик эритроцитов, состава их мембран в зависимости от стадии заболевания. Взаимосвязь между ними требует некоторых пояснений. Снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина, цветового показателя от стадии гепатита к стадии цирроза печени отражает истощение компенсаторных механизмов красного ростка и свидетельствует об усилении гипоксии по мере утяжеления патоло-

гического процесса в печени. Среди причин возникновения подобных изменений красного ростка существенную роль играет повышенный гемолиз зрелых клеток красной крови [1, 3, 7], что подтверждается достоверным увеличением индекса деструкции от стадии гепатита к циррозу. Тесная связь индексов деструкции и агрегации позволяет предположить, что агрегация неполноценных эритроцитов со сниженной резистентностью при последующей их деструкции является способом элиминации эритроцитов с измененной антигенной структурой. Избыточный гемолиз обычно сопровождается повышением количества ретикулоцитов, что отражает регенеративные свойства костного мозга. Снижение уровня ретикулоцитов при ЦП связано, очевидно, со снижением компенсаторных возможностей эритропоэза при тяжелых степенях фиброза печени.

Образование агрегатов эритроцитов происходит при условии отсутствия электростатического отталкивания между клетками. Это возможно в двух случаях: *во-первых*, при появлении в русле крови эритроцитов с положительной величиной интегрального электрического заряда на поверхности мембраны, *во-вторых*, при снижении отрицательного интегрального заряда на поверхности мембраны до критической величины (вероятно, до нуля). Эту гипотезу мы пытались проверить, сравнивая поведение эритроцитов на разных стадиях заболевания. Оказалось, что прогресси-

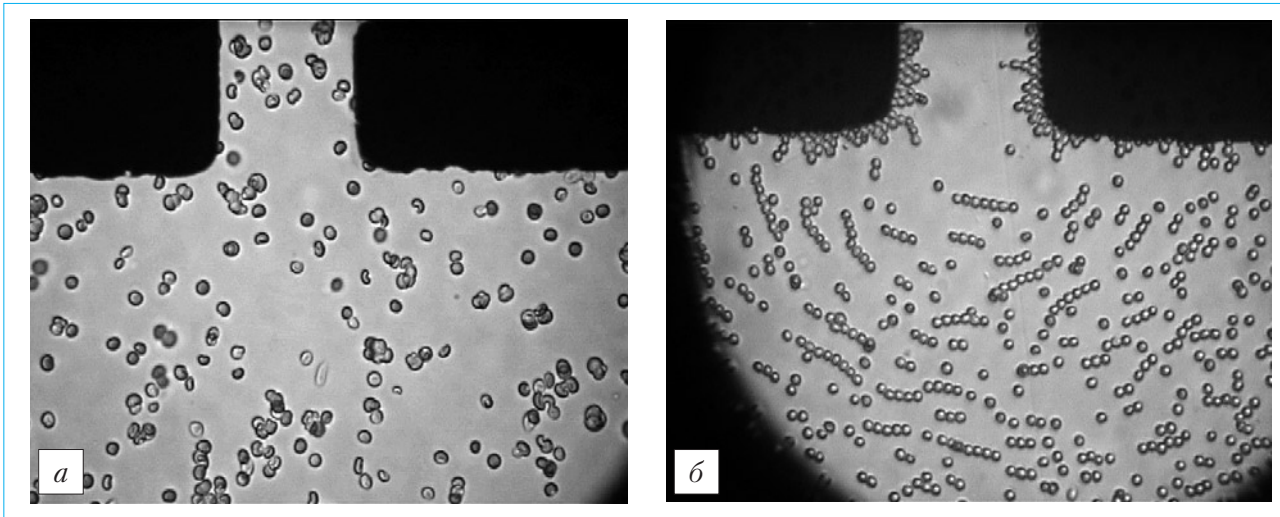


Рис. 1. Агрегаты эритроцитов у пациентов с гепатитом (а) и циррозом печени (б). Световая микроскопия (×1800), нативные препараты

рование диффузной патологии печени приводит к изменению структуры мембран эритроцитов (содержание фосфолипидов, холестерина и др.), изменению проводимости, емкости эритроцитов, снижению интегрального заряда на поверхности мембраны или даже изменению его знака с минуса на плюс для относительно небольшого количества эритроцитов. Электростатическое отталкивание между эритроцитами при снижении величины заряда уменьшается, легче возникают агрегаты между условно положительными и отрицательными эритроцитами (рис. 1). Они агрегируют по схеме: один положительный эритроцит агрегирует с 1–10 отрицательными. В плоскости сечение агрегата выглядит как розетка.

Снижение потенциала на мембране эритроцита приводит к его деструкции, так как напряженность поля на мембране падает. Это вызывает нарушение взаимодействия между компонентами мембран эритроцитов (фосфолипидами, эфирами холестерина, триглицеридами), усиливая процессы перекисного окисления. Такие эритроциты не способны эффективно выполнять функцию переноса кислорода. В итоге снижается содержание эритроцитов в русле крови. Организм, включая компенсаторные механизмы, корригирует содержание эритроцитов на периферии активацией красного ростка крови.

Как же связаны наблюдаемые изменения характеристик эритроцитов с этиологией процесса в печени? Известно, что этанол активрует процессы *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) в мембране, вследствие чего наблюдается уменьшение цис-двойных связей в жирнокислотных остатках фосфолипидов эритроцитарной мембраны [8, 9, 14, 15]. В результате увеличивается число упорядоченных участков. По-видимому, свой вклад в степень упорядоченности мембран вносят изменения белковых компонентов [10]. В связи с этим

альтернативная гипотеза утверждает, что этанол влияет на встроенные в липиды белки, а изменения липидов носят вторичный характер [8, 12]. Эти структурные изменения мембран эритроцитов приводят к сдвигам их электрических, вязкоупругих характеристик при патологии печени алкогольного генеза.

С другой стороны, рассматривая вирусный генез процесса, следует иметь в виду, что в патогенезе хронических вирусных гепатитов важная роль принадлежит вирус-клеточным взаимодействиям (особенно протеин-протеиновым), их последствиям, которые определяют как течение заболевания, так и его прогноз [1]. Изменения в структуре мембран гепатоцитов, иммунокомпетентных клеток, эритроцитов являются отражением этих процессов и приводят к функциональным нарушениям. Так, особую группу при инфицировании вирусами гепатитов составляет патология системы крови: иммунные цитопении, периферическая панцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная клеточная аплазия и др., особенностью которых является выраженная склонность клеток к агрегации и деструкции [3].

Образовывать агрегаты могут лишь эритроциты со сниженным поверхностным зарядом. Это означает, что на поверхности клеток должен быть снижен уровень сиаловых кислот, которые более чем на 60% определяют поверхностный заряд эритроцитов. Указанное снижение может быть как абсолютным (например, алкоголь резко снижает количество сиаловых кислот, а вирусы обладают нейроаминидазной активностью), так и относительным (экранирование сиаловых кислот крупномолекулярными белками, которые адсорбируются на поверхности эритроцитов из плазмы — глобулины, фибрин, фибриноген и др.). Поскольку на поверхности эритроцитарной мембраны могут адсорбироваться продукты

метаболизма, иммунные комплексы, удаление таких клеток из русла крови позволяет рассматривать эритроциты как неспецифические клетки иммунной системы [2, 6]. Подобные процессы происходят при диффузной патологии печени и усиливаются по мере утяжеления заболевания. Косвенным отражением снижения электрического заряда эритроцитов является снижение скорости движения клеток к электродам при исследовании методом ДЭФ.

Биохимическая активность диффузных заболеваний печени, отражающая степень нарушения синтетической, обезвреживающей функций печени, активность гуморального звена иммунитета, выраженность синдрома холестаза, напрямую связана с уровнем крупномолекулярных белков, иммуноглобулинов, аммиака, фенолов, аминокислот, холестерина, аминотрансфераз. Эти соединения в разной степени модифицируют мембраны эритроцитов, изменяя их состав, и как следствие электрические характеристики. Резистентность клеток снижается, приводя к избыточному гемолизу даже в условиях минимального стресса. Гемолизат эритроцитов обладает прокоагулянтными свойствами, способствуя развитию вторичной гиперкоагуляции благодаря рефлекторному выбросу в кровь тканевого тромбопластина. Появление в циркулирующей крови лизированных эритроцитов сопровождается выделением эндогенных аминов, выраженной активацией кининовой системы [2, 3], что, в свою очередь, приводит к повышению биохимической активности процесса.

Уменьшение толщины мембраны эритроцита при ДПП (обусловленное снижением количества сиаловых кислот) объясняет значительное увеличение емкости мембраны клеток, электропроводности, особенно у пациентов с ЦП. Это является причиной существенного смещения равновесной частоты в высокочастотный диапазон при утяжелении процесса.

На основании данных исследования липидного и фосфолипидного состава мембран эритроцитов можно предположить, что один из основных механизмов снижения количества эритроцитов у больных с ДПП связан с повышенным гемолизом клеток в результате нарушения структуры мембран и метаболизма клеток красной крови (возникающих на их фоне изменений поверхностной архитектоники и формы эритроцитов), а также с поступлением в кровяной ток функционально и качественно неполноценных клеток [6, 8] из костного мозга (рис. 2).

Особый интерес представляют выявленные корреляции величин электропроводности с уровнем холестерина в фракции в мембранах эритроцитов и со значением индекса холестерин/фосфолипиды, поскольку они весьма перспективны для оценки эффективности проводимой терапии холестеринснижающими средствами, а также пре-

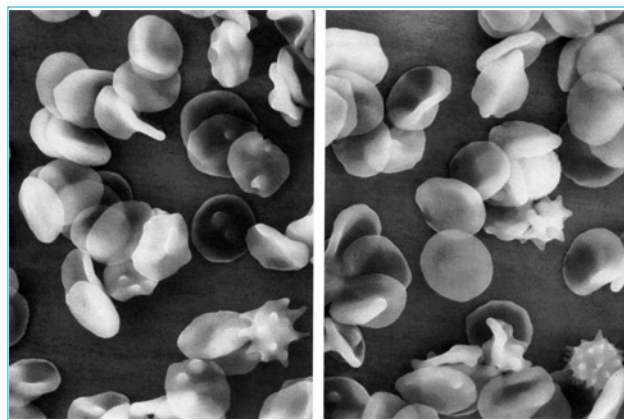


Рис. 2. Деформированные эритроциты у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Сканирующая электронная микроскопия (×3500)

паратами, содержащими эссенциальные фосфолипиды.

Увеличение относительного содержания лизофракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолина), вероятно, связано с усилением процессов ПОЛ при ДПП [1, 7, 10, 11]. Избыточное накопление лизофракций в мембранах эритроцитов является одной из причин снижения АТФ-азной активности. Наряду с изменением активности мембраносвязанных ферментов, повышенное содержание лизофосфатидилхолина вызывает деформацию клеток, в том числе эритроцитов [3, 6]. Цитолитический эффект лизофосфолипидов обусловлен сочетанием действия их как поверхностно-активных веществ и ионофоров, вызывающих структурные перестройки липидного компонента и белков в мембранах клеток [13]. Возможно, одной из причин повышения индекса деструкции при ДПП является увеличение количества лизофракций фосфолипидов, что подтверждается прямыми корреляциями индекса деструкции при 10^6 Гц и уровня лизофосфатидилхолина в мембранах эритроцитов, полученными в нашей работе. Возрастание содержания в мембранах клеток лизофракций фосфолипидов может быть связано либо с повышением гидролиза соответствующих фосфолипидов, либо со снижением активности лизофосфолипазы [2, 6].

Выводы

Количество эритроцитов, уровень гемоглобина, величина цветового показателя, содержание ретикулоцитов достоверно ниже у пациентов с диффузной патологией печени по сравнению с группой контроля, причем показатели снижались от стадии гепатита к стадии цирроза.

Электрическая проводимость мембраны, индексы агрегации, деструкции, емкость мембран эритроцитов выше, а скорость движения клеток к электродам ниже у больных с ДПП по сравне-

нию с контролем. Отклонения этих параметров нарастали по мере утяжеления заболевания, как и смещение равновесной частоты в высокочастотный диапазон.

Изменение электрических свойств эритроцитов тесно связано с изменениями липидного состава мембран эритроцитов. При диффузных заболеваниях печени по сравнению с контролем увеличивалось относительное содержание фракции ХС на фоне снижения уровня общих липидов и относительного содержания фосфолипидов, триглицеридов и эфиров холестерина. Соотношения холестерин/фосфолипиды возрастали за счет

снижения уровня общих фосфолипидов при увеличении относительного содержания лизофракций фосфолипидов и повышения индекса деструкции эритроцитов.

Полученные корреляции электрических характеристик эритроцитов и уровней структурных компонентов мембран позволяют использовать показатели электропроводности, емкости мембран, индексов деструкции, агрегации, скорости движения клеток к электродам, положение равновесной частоты для косвенного суждения о состоянии мембран эритроцитов.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Медицина, 2005. — 536 с.
2. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. — М.: Мир, 1997. — 624 с.
3. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.
4. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов: Пер. с англ. — М.: Мир, 1975. — С. 270–271.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 387 с.
6. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. — Томск: Изд-во ТГУ, 2004. — 202 с.
7. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — 544 с.
8. Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д., Глушков В.С. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу // Вопр. мед. химии. — 2001. — № 2. — С. 42–51.
9. Bouneva I., Abou-Assi S., Heuman D.M., Mihas A.A. Alcoholic liver disease // Hosp. Physician. — 2003. — N 10. — P. 31–38.
10. Delaunay J. Molecular basis of red cell membrane disorders // Acta Haematol. — 2002. — Vol. 108, N 4. — P. 210–218.
11. Hanss M., Koutsourils D. The role of lipids in erythrocyte rheology // Colloid Surfaces. — 1985. — Vol. 14, N 3–4. — P. 261–268.
12. Menon K.V.N., Gores J., Shah V.H. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease // Mayo Clin. Proc. — 2001. — Vol. 76. — P. 1021–1029.
13. Ohvo-Rekila H., Ramstedt B., Leppimäki P., Slotte J.P. Cholesterol interactions with phospholipids in membranes // Prog. Lipid Res. — 2002. — Vol. 41, N 1. — P. 457–468.
14. Shiraishi K., Matsuzaki S., Itakura M., Ishida H. Abnormality in membrane fatty acid compositions of cells measured on erythrocyte in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1996. — Vol. 20, N 1. — P. 56–59.
15. Walsh K., Graeme A. Alcoholic liver disease // Postgrad. Med. J. — 2000. — Vol. 76. — P. 280–286.

УДК 616.36-092.16-002

Тримебутин в коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ при экспериментальной эндотоксемии

Н.С. Тропская, Т.С. Попова

(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

Trimebutine in the treatment of GIT electrical activity disorders at experimental endotoxemia

N.S. Tropskaya, T.S. Popova

Цель исследования. Изучить влияние тримебутина на электрическую активность органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в послеоперационный период в условиях эндотоксемии.

Материал и методы. Исследования выполнены на 13 половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Животным во время лапаротомии были вживлены зонд в тощую кишку и электроды в стенку антральной части желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и тощей кишки.

Интраоперационно в бедренную вену вводился раствор липополисахарида *Escherichia coli* serotype 055:B5 в дозе 200 мкг/кг. Исследованы две группы крыс, которым в первые 3 сут после операции вводили внутрикшечно однократно физиологический раствор 0,2 мл (контрольная группа, $n=7$) и тримебутин в дозе 2,86 мг/кг в объеме 0,2 мл (опытная группа, $n=6$). Электрическая активность исследуемых отделов ЖКТ регистрировали методом электромиографии в течение часа (фон) и 2 ч после введения лекарственного вещества.

Результаты. В контрольной группе на протяжении 3 сут после операции наблюдались значительное снижение показателя антродуоденальной координации и отсутствие фазы III *мигрирующего миоэлектрического комплекса* (ММК) в ДПК и тощей кишке. На 2-е и 3-и сутки в ДПК и тощей кишке отмечалось появление патологических паттернов моторики – высокоамплитудной спастической активности и *гигантских мигрирующих спайков* (ГМС). Нормализация показателя антродуоденальной координации и ММК выявлялась лишь к 8-м суткам после операции.

В опытной группе введение тримебутина в течение 3 сут после операции кардинальным образом изменяло динамику электрической активности отделов ЖКТ. Уже на 3-и сутки в фоновых записях показатель антродуоденальной координации не отли-

Aim of investigation. To study the effect of trimebutine on electrical activity of organs of *gastro-intestinal tract* (GIT) in postoperative period at endotoxemia state.

Materials and methods. The study was carried out at 13 nubilous Wistar male rats. Animal had a tube in jejunum and electrodes — in the wall of stomach antrum, duodenum and jejunum — implanted during laparotomy.

Solution of lipopolysaccharide of *Escherichia coli* serotype 055:B5 in a dose of 200 mkg/kg was injected intraoperatively into femoral vein. Two groups of rats were studied: the first had single injection of 0,2 ml normal saline solution intraintestinally for the first 3 days after operation (control group, $n=7$) while the second — 0,2 ml of trimebutine solution in a dose of 2,86 mg/kg (main group, $n=6$). Electrical activity of investigated regions of GIT was recorded by electromyography for one hour (background) and for 2 hs after injection of medicine.

Results. In the control group during 3 days after operation significant decrease in score of antroduodenal coordination and absence of phase III of *migrating myoelectric complex* (MMC) in duodenum and jejunum was observed. On the 2 and 3 day appearance of pathological motility patterns: high-amplitude spastic activity and *giant migrating spikes* (GMS) in duodenum and jejunum was marked. Normalization of antroduodenal coordination and MMC was noticed only to the 8-th day after surgery.

In the main group injection of trimebutine during 3 days after operation cardinally changed dynamics of electrical activity of GIT regions. Already on the 3-rd day in background records the score of antroduodenal coordination did not differ from normal values. On the 4-th day in duodenum and jejunum MMC was recorded. In postoperative period in all terms no episodes of high-amplitude spastic activity or GMS were observed.

чался от нормальных значений. К 4-м суткам в ДПК и тощей кишке регистрировался ММК. В послеоперационный период во все сроки наблюдения не отмечалось эпизодов высокоамплитудной спастической активности и ГМС.

Выводы. В ранний послеоперационный период в условиях эндотоксемии происходят значительные нарушения в генерации ММК с появлением патологических паттернов моторики в виде ГМС и спастической активности. Введение тримебутина в этих условиях является эффективным, что обусловлено отсутствием патологических паттернов моторики, ускорением нормализации антродуоденальной координации и быстрым восстановлением распространения ММК из ДПК в тощую кишку.

Ключевые слова: электрическая активность желудка и тонкой кишки, эндотоксин, мигрирующий миоэлектрический комплекс.

После хирургических вмешательств на органах брюшной полости наблюдается торможение моторики *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), проявляющееся нарушением генерации *мигрирующего миоэлектрического комплекса* (ММК) [10]. Воспалительный ответ на операционную травму является одним из потенциальных факторов в патогенезе моторных послеоперационных расстройств [3]. Даже простая манипуляция с кишечником вызывает транзиторное увеличение проницаемости слизистой оболочки, приводящее к транслокации бактерий и других токсинов и локальному воспалительному ответу в кишечной стенке с последующим накоплением гранулоцитов различной степени зрелости в мышечной оболочке, что связано со значительной дисфункцией мышц тонкой кишки [8, 15]. Если выполнение лапаротомии приводит к транзитному воспалительному ответу, который, как правило, стихает к 24 ч после операции [2], то оперативное вмешательство в условиях эндотоксемии, по-видимому, будет вызывать более длительную воспалительную реакцию.

Исследований, посвященных изучению нарушений моторики при эндотоксемии, немного, но имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что, *во-первых*, ЖКТ животных очень чувствителен к *липополисахариду* (ЛПС) *E. coli* как в низких (20 мкг/кг), так и высоких дозах (от 2 до 5 мг/кг) [7] и, *во-вторых*, системное введение ЛПС *E. coli* вызывает значительные изменения моторной функции ЖКТ. Так, в работах J.J. Cullen и соавт. [5] показано, что введение ЛПС *E. coli* (0,2 мг/кг, внутривенно) здоровым собакам приводило к исчезновению ММК в течение 2 сут. Наблюдалось снижение сократительной активности желудка, *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) и тощей кишки.

Имеются сведения о том, что прокинетики уменьшают бактериальную транслокацию, эндо-

Conclusions. In early postoperative period in conditions of endotoxemia there are significant disorders in MMC generation with appearance of pathological motility patterns like GMS and spasmodic activity. Injection of trimebutine in these conditions is effective, that is proved by absence of pathological patterns of motility, more rapid normalization of antroduodenal coordination and faster restoration of MMC spread from duodenum to jejunum.

Key words: electrical activity of the stomach and small intestine, endotoxin, migrating myoelectric complex.

токсемию и избыточный рост бактерий в тонкой кишке и эти эффекты могут быть связаны с усилением кишечных сокращений и усилением транзита для удаления бактерий и эндотоксинов [17]. Одним из перспективных прокинетиков является **тримебутин**. Его влияние на моторику ЖКТ, а также обезболивающие и противовоспалительные свойства обусловлены неспецифическим действием на все классы периферических опиатных рецепторов — μ , κ и δ .

Известно, что одной из функций периферических опиатных рецепторов является ингибирование освобождения провоспалительных нейрорепептидов в периферической ткани и снижение чувствительности нейронов, связанных с висцеральными афферентными С-волоками. Эти факты объясняют анальгезирующий и противовоспалительный эффект опиоидов на периферии [1]. Так, значительное обезболивающее действие после подкожной инъекции нор-тримебутина было отмечено после интраперитонеального введения уксусной кислоты [16]. А локальное введение крысам тримебутина в толстую кишку, но не его системное введение снижало признаки воспаления при остром экспериментальном колите [4].

Данные относительно влияния тримебутина на моторику ЖКТ в послеоперационный период в условиях эндотоксемии в литературе отсутствуют. Однако имеются сведения о влиянии фетотозина (периферического κ -опиатного агониста) на моторику кишечника. В двух экспериментальных моделях на крысах — после лапаротомии в сочетании с пальпацией слепой кишки и при перитоните, вызванном интраперитонеальным введением уксусной кислоты, — показано, что фетотозин восстанавливает нормальную моторику [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния тримебутина на электрическую активность органов ЖКТ в послеоперационном периоде в условиях эндотоксемии.

Материал и методы исследования

Исследования выполнялись на 13 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, которые до экспериментов содержались на полноценном рационе из натуральных продуктов.

Животным во время лапаротомии были вживлены зонд в тощую кишку и электроды в стенку антральной части желудка, ДПК и тощей кишки (15 см дистальнее связки Трейтца). Интраоперационно в бедренную вену был введен раствор ЛПС *Escherichia coli serotype (E. coli) 055:B5* в дозе 200 мкг/кг. Исследования проводили ежедневно после операции: сначала регистрировали фоновую электрическую активность в течение часа, затем в зонд вводили либо физиологический раствор в объеме 0,2 мл (*контрольная группа*, $n=7$), либо тримебутин в дозе 2,86 мг/кг в объеме 0,2 мл (*опытная группа*, $n=6$) и продолжали регистрацию еще 2 ч. Препарат вводили в первые 3 сут после операции, в дальнейшем (4–8-е сутки) осуществляли динамическое наблюдение за изменением электрической активности органов ЖКТ. По окончании записей в 1-е и 2-е сутки внутрикишечно вводился глюкозо-солевой раствор в объеме 8 мл/400 г. Начиная с 3-х суток крыс переводили на обычное кормление. Свободный доступ к воде сохранялся на протяжении всего послеоперационного периода за исключением времени регистрации.

Записи электрической активности производились в узкой полосе частот (1–100 Гц). При анализе *электромиограмм* (ЭМГ) оценивали параметры, характеризующие координацию различных отделов ЖКТ:

- наличие (отсутствие) ММК;
- наличие (отсутствие) *гигантских мигрирующих спайков* (ГМС) и спастической активности;
- показатель антродуоденальной координации (выраженный в процентах). Данный показатель определяли как отношение времени спайковой активности в ДПК с модулированной частотой желудка, деленное на продолжительность фазы II в ДПК, умноженное на 100.

Численные параметры представляли как медиану и перцентили – Ме (25;75). В каждой изученной группе сравнивались фоновые значения на каждые сутки после операции со значениями, характерными для здоровых животных. Для выявления достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе на протяжении 3 сут после операции наблюдались значительное снижение показателя антродуоденальной координации и отсутствие фаз III ММК в ДПК и тощей

Таблица 1

Динамика изменений антродуоденальной координации (%) в контрольной группе и опытной группе (стимуляция тримебутином) в послеоперационный период

Сутки после операции	Группа	
	контрольная	опытная
1-е	3 (2; 5)*	4 (2; 5)*
2-е	7 (6; 8)*	11 (10; 13)*
3-и	8 (7; 9)*	17 (15; 18)
4-е	9 (8; 12)*	18 (17; 19)
6-е	12 (11; 14)*	18 (16; 19)
8-е	17 (16; 18)	18 (16; 19)

*Отличия от нормы статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 2

Динамика появления фазы III ММК в отделах тонкой кишки в контрольной группе и опытной группе (стимуляция тримебутином) в послеоперационный период

Группа	Отдел ЖКТ	Сутки после операции					
		1-е	2-е	3-и	4-е	6-е	8-е
Контрольная	ДПК	–	–	–	+ / –	+	+
	Тощая кишка	–	–	–	+	+	+
Опытная	ДПК	–	–	+	+	+	+
	Тощая кишка	–	+	+	+	+	+

кишке (табл. 1 и 2). В 1-е сутки после операции в фоновых записях на ЭМГ всех исследуемых отделов ЖКТ обнаруживались единичные всплески пиковых потенциалов и отдельных пачек пиковых потенциалов слабой интенсивности (рис. 1 А).

Основной характерной особенностью на 2-е и 3-и сутки было появление на ЭМГ ДПК и тощей кишки пачек высокоамплитудных пиковых потенциалов, превышающих по амплитуде обычные пиковые потенциалы в 2–4 раза (рис. 1 Б, Г). Период длительности пачек пиковых потенциалов составлял 3,5–4 с, т. е. превышал период медленных волн в 1,5–2 раза. Отмеченный характер генерации пиковых потенциалов соответствовал спастической активности изучаемых отделов тонкой кишки. В основном высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов возникали одновременно на ДПК и тощей кишке (рис. 1 В). Вместе с тем наблюдались и распространяющиеся высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов – ГМС, количество которых в течение часа составляло от 2 до 4 (см. рис. 1 В). У одних животных такая активность занимала до 20% времени проводимой регистрации, у других такой режим регистрировался практически постоянно. На 3-и сутки на ЭМГ ДПК и тощей кишки количество эпизодов

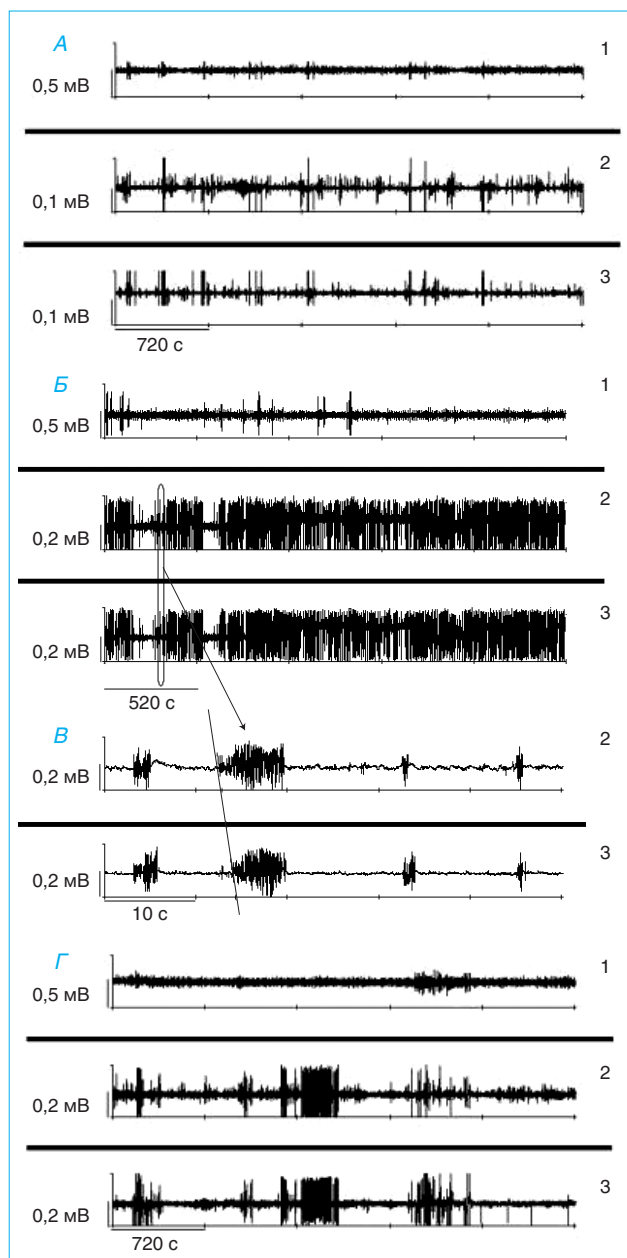


Рис. 1. Динамика электрической активности желудка (1), ДПК (2) и тощей кишки (3) в послеоперационный период. Контрольная группа.
 А — 1-е сутки после операции
 Б — 2-е сутки после операции
 В — фрагмент записи электрической активности ДПК (2) и тощей кишки (3) на 2-е сутки после операции, показывающий миграцию высокоамплитудных пиковых потенциалов от ДПК к тощей кишке и пачки пиковых потенциалов, возникающих одновременно на ДПК и тощей кишке.
 Г — 3-и сутки после операции

спастической активности и ГМС снижалось (см. рис. 1 Г). При введении физиологического раствора в тощую кишку в первые 3 сут на ЭМГ желудка, ДПК и тощей кишки не наблюдалось какой-либо выраженной реакции.

К 4-м суткам эпизоды спастической активности и ГМС практически исчезали, и в тонкой кишке

наблюдалось формирование ММК. В ДПК и тощей кишке присутствовали все фазы комплекса, однако их продолжительность и очередность были нарушены. При этом генерация фаз III в ДПК в отличие от тощей кишки оказалась нестабильной. Наблюдались лишь единичные распространяющиеся фазы III. Нормализация показателя антродуоденальной координации и ММК, распространяющегося от ДПК к тощей кишке, выявлялась лишь к 8-м суткам после операции (табл. 3).

В опытной группе введение тримебутина в течение 3 сут после операции кардинальным образом изменяло динамику электрической активности отделов ЖКТ (рис. 2 А, Б). В 1-е сутки введение препарата вызывало изменение организации спайковой активности в ДПК и тощей кишке: из хаотичных пиковых потенциалов, наблюдаемых в фоне, регистрировались распространяющиеся пачки пиковых потенциалов. Уже на 2-е сутки в фоновых записях наблюдалось появление фаз III ММК в тощей кишке (см. табл. 2). Эпизодов ГМС и спастической активности не отмечено. Введение тримебутина в эти сроки приводило к появлению фаз III в ДПК, а в тощей кишке увеличивалось их количество. На 3-и сутки в фоновых записях показатель антродуоденальной координации не отличался от нормальных значений (см. табл. 1). Появлялись единичные фазы III в ДПК, а в тощей кишке обнаруживались все фазы комплекса с нормальной последовательностью, но увеличенной продолжительностью (см. рис. 2 Б). Стимуляция тримебутином на 3-и сутки не влияла на количество фаз III в ДПК, в то время как в тощей кишке их количество увеличивалось. К 4-м суткам на ЭМГ ДПК и тощей кишки регистрировался распространяющийся ММК. Особо следует отметить, что в опытной группе в послеоперационный период во все сроки наблюдения не отмечалось эпизодов ГМС и спастической активности.

Результаты наших исследований показали, что в ранний послеоперационный период в условиях эндотоксемии имеют место значительные нарушения электрической активности ЖКТ, выражающиеся прежде всего в том, что на протяжении первых 3 сут после операции в ДПК и тощей кишке отсутствует регулярная ритмическая активность в виде фаз III ММК, распространение которых обеспечивает нормальную координированную деятельность тонкой кишки.

В динамике изменений электрической активности отчетливо выделяются стадии гипо- и гипермоторики тонкой кишки. В 1-е сутки после операции наблюдается значительное снижение электрической активности, что обусловлено в большей степени рефлекторным торможением моторики в ответ на хирургическое вмешательство. Стадия гипермоторики проявляется появлением как высокоамплитудной спастической актив-

Таблица 3

Эффективность применения тримебутина для коррекции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии

Группа	Наличие (отсутствие)		Сроки нормализации, сутки после операции	
	ГМС	спастической активности	антродуоденальной координации	распространения ММК
Контрольная	+	+	8-е	8-е
Опытная	—	—	3-и	4-е

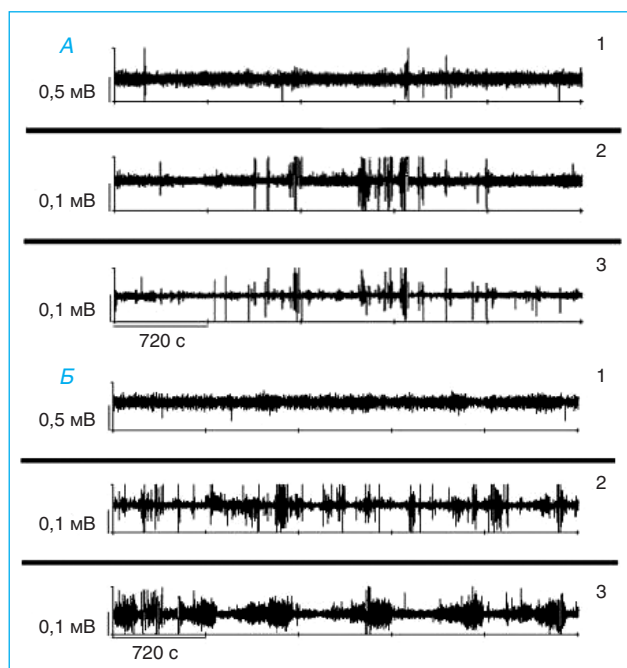


Рис. 2. Динамика электрической активности желудка (1), ДПК (2) и тощей кишки (3) в послеоперационный период. Опытная группа — стимуляция тримебутином. А — 1-е сутки; Б — 3-и сутки после операции

ности, так и ГМС. Известно, что ГМС являются электрофизиологическим аналогом гигантских мигрирующих сокращений [6]. В норме они присутствуют в терминальном отделе подвздошной и проксимальном отделе толстой кишки. В патологических условиях, например при воспалении, частота ГМС резко увеличивается, при этом они могут начинаться в ДПК и быстро распространяться вдоль всей тощей кишки в подвздошную [13]. Появление ГМС в верхних отделах ЖКТ — ДПК и начальном участке тощей кишки является, по данным литературы, маркером воспалительной реакции [14]. Кроме

того, ГМС также могут служить маркером абдоминальной боли [13].

В группе животных, которым в 1-е 3 сут после операции вводили тримебутин, ГМС и спастической активности не наблюдалось. Это может свидетельствовать о том, что воздействие на опиатные рецепторы приводит к снижению воспалительной реакции и боли. Действительно, патологическая импульсация во время оперативного вмешательства вызывает сенсibilизацию нейронов задних рогов спинного мозга [9]. Она проявляется длительной деполяризацией этих нейронов и снижением болевого порога. В исследовании F.J. Roman и соавт. *in vitro* на образцах спинного мозга крыс показано, что тримебутин подавлял высвобождение глутамата [12]. В этом отношении подавление высвобождения глутамата тримебутином представляет перспективу его использования как болеутоляющего агента.

Кроме того, установлено, что введение тримебутина в ранние сроки после операций оказывает выраженное прокинетическое действие и способствует более быстрому восстановлению координированной моторики, так как нормализует показатели антродуоденальной координации и распространения ММК.

Выводы

В ранний послеоперационный период в условиях эндотоксемии происходят значительные нарушения в генерации ММК с появлением патологических паттернов моторики в виде ГМС и спастической активности. Введение тримебутина в этих условиях является эффективным, что обусловлено отсутствием патологических паттернов моторики, ускорением нормализации антродуоденальной координации и быстрым восстановлением распространения ММК из ДПК в тощую кишку.

Список литературы

1. Карпов И.А., Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение // Новости анестезиол. реаниматол.: информ. сб. — 2005. — № 4. — С. 1–14.
2. Anup R., Aparna V., Pulimood A., Balasubramanian K.A. Surgical stress and the small intestine: Role of oxygen free radicals // Surgery. — 1999. — Vol. 125. — P. 560–569.
3. Behm B., Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 1, N 2. — P. 71–80.
4. Chevalier E., Pétoux F., Chovet M., Langlois A. Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl

- trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats // *Life Sci.* 2004. — Vol. 76, N 3. — P.319–329.
5. *Cullen J.J., Ephgrave K.S., Caropreso D.K.* Gastrointestinal myoelectric activity during endotoxemia // *Am. J. Surg.* — 1996. — Vol. 171. — P. 596–599.
 6. *De Vos W.C.* Migrating spike complex in the small intestine of the fasting cat // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265, N 4 (Pt 1). — P. 619–627.
 7. *Hellström P.M., al-Saffar A., Ljung T., Theodorsson E.* Endotoxin actions on myoelectric activity, transit, and neuropeptides in the gut. Role of nitric oxide // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1640–1651.
 8. *Kalff J.C., Schraut W.H., Simmons R.L., Bauer A.J.* Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 228. — P. 652–663.
 9. *King A.E., Thompson S.W., Urban L., Woolf C.J.* The responses recorded in vitro of deep dorsal horn neurons to direct and orthodromic stimulation in the young rat spinal cord // *Neuroscience.* — 1988. — Vol. 27. — P. 231–242.
 10. *Luckey A., Livingston E., Tache Y.* Mechanisms and treatment of postoperative ileus // *Arch. Surg.* — 2003. — Vol. 138. — P. 206–214.
 11. *Riviere P.J., Pascaud X., Chevalier E.* et al. Fedotozine reverses ileus induced by surgery or peritonitis: action at peripheral kappa-opioid receptors // *Gastroenterology.* — 1993. — Vol. 104. — P. 724–731.
 12. *Roman F.J., Lanet S., Hamon J.* et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyiltrimebutine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1999. — Vol. 289, N 3. — P. 1391–1397.
 13. *Sarna S.K.* Myoelectrical and contractile activities of gastrointestinal tract // *Schuster M.M., Crowell M.D., Koch K.L.* Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease. — 2nd ed. — Hamilton—London: BC Decker Inc., 2002. — P. 1–18.
 14. *Sarna S.K.* Neuronal locus and cellular signaling for stimulation of ileal giant migrating and phasic contractions // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284, N 5 (suppl.). — P. 789–797.
 15. *Schwarz N.T., Beer-Stolz D., Simmons R.L., Bauer A.J.* Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235. — P. 31–40.
 16. *Sinniger V., Mouchet P., Bonaz B.* Effect of nor-trimebutine on neuronal activation induced by a noxious stimulus or an acute colonic inflammation in the rat // *Life Sci.* — 2005. — Vol. 77, N 23. — P. 2927–2941.
 17. *Zhang S.C., Wang W., Ren W.Y.* et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9, N 3. — P. 534–538.

УДК [616.37-002.2-06:616.381-009.7]-085.355

Возможности лучевых методов исследования в диагностике осложнений хронического панкреатита

Ю.А. Степанова, Г.Г. Кармазановский
(ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»)

Potential of radiological investigation in diagnostics of chronic pancreatitis complications

Yu.A. Stepanova, G.G. Karmazanovsky

Цель исследования. Определить роль и возможности лучевых методов исследования в диагностике осложнений хронического панкреатита.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 102 пациентов, находившихся на лечении в Институте хирургии им. А.В. Вишневского с подозрением на наличие кистозного образования поджелудочной железы. Возраст больных от 15 до 75 лет. Преобладали мужчины (68,6%). Всем пациентам проводили комплексное лучевое исследование в объеме: комплексное ультразвуковое исследование, включавшее исследование в В-режиме, дуплексное сканирование магистральных висцеральных сосудов, исследование гемодинамической ситуации вокруг образования и кровотока в его структуре, трехмерную реконструкцию ультразвукового изображения; выполнялась спиральная компьютерная томография с болюсным контрастным усилением и магнитно-резонансная томография также с болюсным контрастным усилением.

Результаты. У 99 больных предоперационно был диагностирован хронический панкреатит, осложнившийся развитием постнекротической кисты (или кист), у 3 – кистозная опухоль поджелудочной железы. Всем проведено оперативное лечение, образования были морфологически верифицированы.

При выявлении постнекротической кисты поджелудочной железы в одном случае диагноз был поставлен ошибочно, что обуславливалось атипичной картиной опухоли и выраженной портальной гипертензией.

У 3 пациентов (возраст от 15 до 34 лет) на дооперационном этапе диагностировали кистозную опухоль на фоне отсутствия выраженных воспалительных изменений паренхимы поджелудочной железы. Однако при морфологическом исследовании

Aim of investigation. To determine the role and potential of radiological methods of investigation in diagnostics of complications of chronic pancreatitis.

Materials and methods. Results of investigation and treatment of 102 patients who were undergoing treatment in A.V. Vishnevsky Institute of surgery with suspected cystic lesion of the pancreas were analyzed. Age of patients ranged from 15 to 75 years. Men (68,6%) prevailed. All patients had complex radiological investigation including: complex ultrasound investigation included B-mode study, duplex scanning of the main visceral vessels, investigation of hemodynamics around the focus and blood flow within the structure, three-dimensional reconstruction of ultrasound plotting; helical computer tomography with bolus contrast enhancement and magnetic-resonance tomography with bolus contrast enhancement were carried out.

Results. Chronic pancreatitis which has become complicated by postnecrotic cyst (or cysts) has been preoperatively diagnosed in 99 cases, in 3 – cystic tumor of pancreas. All patients were operated, lesions have been morphologically verified.

At revealing of postnecrotic pancreatic cyst in one case the diagnosis has been put incorrectly, that was caused by atypical pattern of tumor and severe portal hypertension.

For 3 patients (age 15 to 34 years) at preoperative stage cystic tumor was diagnosed on a basing on the absence of severe inflammatory changes of parenchyma of the pancreas. However at morphological study resected lesions have been verified as postnecrotic cyst.

In 10 cases postnecrotic cyst which has become complicated by erosive bleeding in its lumen from the adjacent main vessel was diagnosed. In 3 cases postnecrotic cyst was combined with the cystic duodenal dystrophy.

удаленные образования были верифицированы как постнекротические кисты.

В 10 случаях диагностирована постнекротическая киста, осложнившаяся аррозионным кровотечением в ее полость из прилежащего магистрального сосуда. В 3 наблюдениях наличие постнекротической кисты сочеталось с кистозной формой дуоденальной дистрофии.

Выводы. Чувствительность, специфичность и точность ультразвукового, компьютерно-томографического и магнитно-резонансного исследований в выявлении хронического панкреатита, осложнившегося развитием постнекротической кисты, составили 95,5, 90,5 и 94,8% соответственно.

Ключевые слова: хронический панкреатит, киста поджелудочной железы, аррозионное кровотечение, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Conclusions. Sensitivity, specificity and accuracy ultrasound, computer tomography and magnetic-resonance investigations in revealing of chronic pancreatitis complicated by postnecrotic cyst, was 95,5, 90,5 and 94,8% respectively.

Key words: chronic pancreatitis, cyst of the pancreas, arrosive bleeding, ultrasound diagnostics, computer tomography, magnetic-resonance tomography.

Хронический панкреатит представляет собой необратимый воспалительный процесс, характеризующийся фиброзом и деструкцией паренхимы, а на поздних стадиях — фиброзом и деструкцией эндокринной ткани *поджелудочной железы* (ПЖ) [17]. Панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний. В многочисленных монографиях и публикациях широко отражены вопросы этиологии, патогенеза, морфологии, клиники, лечения и статистики при рассматриваемой патологии [6, 23, 50, 54, 70]. Это тяжелое заболевание неизбежно приводит к инвалидизации и признается в гастроэнтерологии одним из лидирующих по частоте в последнее десятилетие [9]. По данным статистических исследований в индустриально развитых странах заболеваемость хроническим панкреатитом достигает в среднем 25–32 случаев на 100 000 населения [34, 44, 64].

Осложнения хронического панкреатита в виде *постнекротической кисты* (псевдокисты) — ПНК, по сведениям разных авторов, отмечаются в 20–40% случаев [6, 22, 32, 49]. Постнекротическая киста — это ограниченное капсулой жидкостное скопление в виде полости (полостей), расположенное как в самой железе, так и в окружающих ее тканях. Образуется она после острого панкреонекроза или травмы ПЖ, которые сопровождались очаговым некрозом ткани, разрушением стенок протоков, выходом панкреатического сока с кровоизлияниями за пределы органа. В течение 4–6 нед жидкостное скопление формируется в псевдокисту. Стенки последней представляют собой уплотненную брюшину, фиброзную ткань и изнутри покрыты грануляционной тканью. Полость обычно заполнена жидкостью (это может быть серозный или гнойный экссудат с большой примесью измененной крови, сгустков, излившегося панкреатического сока), а также некротическими тканями [14].

Сосудистые осложнения при заболеваниях ПЖ не являются частыми, но, развившись, представляют опасность для жизни больного и крайне плохо поддаются лечению [3]. Их делят на две группы: с кровотечением и без него. Осложнения первой группы подразделяют на интрапанкреатические и экстрапанкреатические [65]. Возможно развитие экстравазальной компрессии магистральных артерий и вен парапанкреатической области, а также тромбоза этих сосудов. Частота компрессии портальной вены при хроническом панкреатите составляет 3,9%, мезентериальных вен — 1,9%, нижней поллой вены — 1,9% и селезеночной вены — 0,6%. Тромбоз селезеночной вены развивается в 11,7% случаев, портальной вены — в 1,3%, мезентериальных вен — в 0,6%, нижней поллой вены — в 0,6%, селезеночной артерии — в 3,2% [65].

Формирование псевдокист может обуславливать развитие и других осложнений хронического панкреатита, локализованных в парапанкреатической области. ПНК содержат панкреатические энзимы, которые вызывают периапериальное воспаление, некроз стенки сосуда, расположенного рядом со стенкой кисты, и разрушают ее. Когда артерия «прорывается» в кисту, она формирует ложную аневризму или кровотечение в псевдокисту [19, 35]. Чаще всего такие аневризмы являются осложнением острого или хронического панкреатита, как правило, алкогольного генеза [38]. Считается, что развитие ПНК осложняет течение хронического панкреатита у 21% больных [33]. Аррозионное кровотечение в ее полость (или ложная аневризма) наблюдается у 2–10% больных [6, 40]. В табл. 1 представлена частота встречаемости ложной аневризмы висцеральных артерий.

Из табл. 1 видно, что ложная аневризма висцеральных артерий — весьма редкая патология. В отечественной литературе мы нашли лишь одно

Таблица 1

Количество наблюдений аневризм висцеральных артерий

Авторы	Клиника	Число наблюдений ложной аневризмы	Год
Boschman Н. и соавт. [24]	Ernst-von-Bergmann-Klinikum, Potsdam, Germany	1 селезеночная артерия	2001
Urakami А. и соавт. [67]	Kawasaki Medical School, Okayama, Japan	1 селезеночная артерия	2002
Лемешко З.А. и соавт. [16]	Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия	1 гастродуоденальная артерия	2003
Ido К. и соавт. [35]	Nagoya Tokushukai General Hospital, Aichi, Japan	1 поджелудочно-двенадцатиперстная артерия	2004
Kaman L. и соавт. [39]	Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India	1 верхняя панкреатодуоденальная артерия	2004
Alamo J.M. и соавт. [21]	Hospital del Rocio, Seville, Spain	1 печеночная артерия	2005
Lagana D. и соавт. [42]	University of Rochester Medical Center, Rochester, Great Britain	1 селезеночная артерия, 2 желудочно-двенадцатиперстные артерии, 1 панкреатодуоденальная артерия	2006

подобное наблюдение [16], в зарубежной также встречаются преимущественно единичные случаи. Необходимо отметить, что кровотечения в псевдокисту являются грозным осложнением и до недавнего времени сопровождалась летальностью от 40 до 80% [40].

В парапанкреатической области могут локализоваться и другие заболевания, имитирующие ПНК. *Дуоденальная дистрофия* (ДД) — хроническое воспаление поджелудочной железы, эктопированной в стенку *двенадцатиперстной кишки* (ДПК). Впервые эктопию ткани ПЖ описали французские врачи Potet и Duclert в 1970 г., определив ее как необычную локализацию панкреатической ткани, имеющую собственное кровоснабжение и протоковую систему без сосудистого, нервного или анатомического контакта с ортотопической ПЖ [28, 60]. Нередко ДД сочетается с хроническим панкреатитом. Чаше встречается в молодом возрасте [57], проявляясь фиброзным утолщением стенки ДПК и образованием кист в ее мышечном и (или) подслизистом слоях [36, 66]. Заболевание может быть самостоятельным, но прогрессирование эктопического панкреатита (обычно в вертикальной ветви ДПК) может приводить к сдавлению главного панкреатического протока и последующему обструктивному панкреатиту в ортотопической железе [30, 36]. В зависимости от преобладания фиброзных или кистозных изменений выделяют кистозный и солидный варианты дуоденальной дистрофии, которые являются не различными заболеваниями, а стадиями одного патологического процесса [61]. Отношение к варианту определяется диаметром кист, выявляемых при радиологических исследо-

ваниях: форма заболевания считается кистозной при диаметре кист более 1 см, а солидной — менее 1 см [30].

Основная роль в диагностике патологии поджелудочной железы в настоящее время отводится таким эффективным методам, как *ультразвуковое исследование* (УЗИ) и *компьютерная томография* (КТ) [20]. Большие диагностические возможности имеет также *магнитно-резонансная томография* (МРТ).

Ультразвуковая диагностика. Ультразвуковые критерии хронического панкреатита и его осложнений достаточно подробно описаны в литературе [4, 12]. Однако, несмотря на это, некоторые авторы расценивают УЗИ как скрининговый метод исследования [52]. Стремительное развитие новых компьютерных технологий заставляет пересмотреть значение ультразвукового метода в выявлении заболеваний ПЖ. Это стало возможным благодаря внедрению в практику таких технологий, как нативная и эхоконтрастная гармоника, трехмерная эхография, адаптивный колорайзинг, ультразвуковая ангиография и т. д. Эти технологии обеспечивают очень высокую пространственную и контрастную разрешающую способность УЗИ, позволяют неинвазивно получать четкие топографически ориентированные изображения сосудов самого различного калибра [18]. Современные методики ультразвукового сканирования дают возможность получить информацию о состоянии ПЖ, структуре образования, локализованного в ней или в парапанкреатическом пространстве, степени вовлечения в патологический процесс ретропанкреатических сосудов, что важно при планировании оперативного вмешательства.

Компьютерная томография. Это исследование стало одним из главных методов диагностики в хирургической панкреатологии [10, 43, 53]. Внутривенное болюсное контрастирование позволяет решить многие вопросы, связанные с изменениями структуры железы при хроническом панкреатите и их причинами. Участки сохраненной паренхимы ПЖ накапливают контрастное вещество и становятся гиперденсными в отличие от зон некроза и секвестров при остром и подостром панкреатите. Благодаря КТ удается диагностировать и формирующиеся ПНК, так как образующаяся вокруг них капсула активно накапливает контрастный препарат. Контрастированные артерии и вены ворот печени и селезенки становятся хорошо видимыми на фоне неравномерно уплотненной клетчатки и жидкостных образований. При этом обнаруживаются возможные участки сдавления сосудов отеками инфильтрированными тканями.

КТ-исследование позволяет точно определить толщину стенки кисты, ее структуру, выраженность на всем протяжении, что дает хирургам дополнительную информацию при планировании операции. Если капсула кисты имеет неравномерную толщину и неоднородную структуру, то наложить анастомоз со стенкой кисты не всегда возможно. Если же капсула тонкая, ровная на всем протяжении, это свидетельствует о сформировавшейся кисте, наиболее вероятно в таких случаях выполнение внутреннего дренирования (цистоеюностомии).

Отчетливая визуализация кисты на фоне гиперденсной паренхимы позволяет не только определить соотношение кисты с анатомическими отделами железы (головка, тело, хвост), но и оценить количество сохраненной паренхимы в зоне образования кисты. Наличие или отсутствие соединения протока с кистой прямо влияет на хирургическую тактику. Длительно существующие кисты при интимном контакте с сосудами также могут вызвать аррозии сосудов или пролежни с образованием аневризм. Диагностика этих осложнений возможна только при сканировании с контрастированием сосудов, при этом можно оценить как истинные размеры аневризмы, так и наличие и выраженность пристеночного тромбоза [8].

Ряд авторов считает, что хотя *спиральная КТ* (СКТ) с внутривенным болюсным усилением и является стандартным исследованием ПЖ, при сомнительных данных большая роль отводится магнитно-резонансной томографии [5, 18, 59].

Магнитно-резонансная томография. Наличие жидкости внутри псевдокисты является естественным контрастом, что позволяет диагностировать последнюю как при стандартной МРТ, так и при *магнитно-резонансной холангиопанкреатографии* (МРХПГ). ПНК в режиме T2 и T2-STIR ВИ имеет однородный гиперинтенсивный МР-сигнал, четкие ровные контуры. МРТ дает

возможность различать и геморрагический компонент жидкости, который определяется в виде гиперинтенсивного МР-сигнала в T1-FFE ВИ, что объясняется значительным парамагнитным эффектом метгемоглобина [13]. Планирование лечения пациента и оперативного вмешательства зависит от наличия или отсутствия связи кисты с панкреатическими протоками. Точно установить эту связь при МРХПГ достаточно сложно, но в сочетании со стандартными методиками МРТ связь кистозного образования с протоковой системой определяется довольно отчетливо [47]. Недостатком МРТ является то, что при наличии кальцинатов (что достаточно характерно для хронического панкреатита) этот метод не может иметь такой высокой специфичности как СКТ. Вместе с тем присутствие участков очень низкой интенсивности сигнала предполагает наличие кальцинированных зон, симптоматичных для воспалительного процесса [1].

Критерии лучевой диагностики хронического панкреатита и постнекротических кист довольно хорошо изучены [2, 7, 12, 29, 32] и уточняются по мере совершенствования ультразвуковых, компьютерно-томографических и магнитно-резонансных приборов.

По данным A.L. Warshaw [69], в начальный период наблюдения в 37% случаев возникали ошибки при дифференциальной диагностике псевдокисты и кистозной опухоли, однако в последующем, по мере накопления опыта и возрастания настороженности по отношению к возможной опухолевой природе кистозного поражения ПЖ, число ошибочных диагнозов уменьшилось до 9%. Благодаря большому количеству наблюдений удалось выработать основные диагностические критерии, позволяющие в большинстве случаев отличить кистозную опухоль от псевдокисты. Основные критерии в дифференциальной диагностике псевдокист и кистозных опухолей ПЖ приведены в табл. 2.

Несмотря на наличие критериев, до сих пор актуален вопрос дифференциации кистозной опухоли и ПНК железы [27, 56], вследствие чего разработанные положения необходимо уточнять и выявлять причины диагностических ошибок.

Распознавание ложных *аневризм висцеральных артерий* (АВА) представляет определенную сложность в связи с тем, что длительное время они могут протекать бессимптомно. В большинстве случаев заболевание диагностируют случайно в результате обследования по поводу неспецифических абдоминальных болей или какой-либо другой патологии, или при развитии осложнений (разрыв аневризмы). Сегодня для выявления АВА применяют ультразвуковое, компьютерно-томографическое и магнитно-резонансное исследование, а также ангиографию. Каждый из этих методов позволяет обнаружить аневризму, определить ее

Таблица 2

**Дифференциально-диагностические критерии
псевдокисты и кистозной опухоли поджелудочной железы (по A.L. Warshaw)**

Показатели и методы	Псевдокисты	Кистозные опухоли	Комментарий
Клинические данные	В анамнезе острый или хронический панкреатит, травма ПЖ	Нет провоцирующих факторов. Возникают чаще у женщин	Иногда кистозная опухоль может сочетаться с панкреатитом
Уровень амилазы	Повышен в 50–75% случаев	Нормальный	Может повышаться при муцинозной протоковой эктазии
КТ и УЗИ	Обычно единичная киста. Кальцификация стенок и септ при хроническом панкреатите	Наличие перегородок, многокамерность и солидный компонент. Кальцификация стенок и перегородок в 30% случаев	—
Ангиография	Гиповаскулярность	Чаще гиперваскулярность	—
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	Связь с протоком в 65% наблюдений	Чаще нет связи с протоком	Злокачественные опухоли могут вызывать обструкцию протока
Интраоперационно	Толстая стенка, прочные спайки с салником и смежными органами, индуративный панкреатит, нет эпителия при биопсии	Изолированное поражение с неизменной паренхимой железы	Некоторые муцинозные кистозные опухоли могут иметь реакцию окружающей ткани ПЖ, отсутствие эпителия не характерно для кистозных опухолей

локализацию, питающую артерию и взаимоотношение с окружающими органами и сосудистыми структурами [6, 29, 31, 33, 35, 38, 40, 55, 58]. Большинство работ показывает, что УЗИ, КТ или МРТ, а также ангиография выявляют АВА и с учетом полученных данных в сопоставлении с клиническими симптомами можно определить тактику лечения. Однако в разных работах сочетание методов исследования различное [29, 35, 60, 62]. В последнее время приоритет отдается компьютерной томографии [48, 63]. Таким образом, из-за преимущественно незначительного количества пациентов в приводимых публикациях четко не установлена роль каждого из этих методов в постановке диагноза, а рекомендации достаточно произвольны [41].

Кистозная форма дуоденальной дистрофии при СКТ, МРТ и эндоУЗИ определяется как утолщение за счет фиброза стенки ДПК, содержащей полостные образования [30, 51]. Специфическим признаком ДД при КТ и МРТ является пристеночное кистозное образование с наличием или отсутствием мягкотканного компонента, фиброзного утолщения, проявляющегося слоем компактной ткани между просветом ДПК и ПЖ [51]. По сравнению с параметрами железы при КТ мягкотканый компонент по плотности не отличается от ее неизменной ткани. При МРТ-исследовании на T1 ВИ солидный компонент имеет сниженный МР-сигнал. При КТ и МРТ с контрастным усилением отмечается снижение и резкое замед-

ление накопления контрастного препарата мягкотканым компонентом образования [37, 51, 68]. Кисты имеют жидкостную плотность, обычно они множественные (от 3 до 10), размером 3–5 мм [37] и в отличие от псевдокист — многокамерные (чаще двухполостные) или имеют вытянутую форму [45, 51]. В связи с локализацией процесса в стенке ДПК увеличение кист может приводить к смещению гастродуоденальной артерии кпереди и влево [51], в то время как при локализации процесса в головке ПЖ артерия смещается кзади и вправо. При анализе данных литературы о предоперационной диагностике ДД мы не встретили сообщений о выявлении этой патологии при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании.

Материал и методы исследования

С сентября 2005 г. по май 2007 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского проходили обследование и лечение 102 пациента с подозрением на наличие кистозного образования поджелудочной железы. У 99 из них предоперационно диагностирован хронический панкреатит, осложнившийся развитием постнекротической кисты (или кист), у 3 — кистозная опухоль поджелудочной железы. Возраст больных от 15 до 75 лет. Преобладали мужчины (68,6%). Всем пациентам проводили комплексное лучевое исследование в объеме:

— комплексное ультразвуковое исследование (КУЗИ), включавшее исследование в В-режиме,

дуплексное сканирование (ДС) магистральных висцеральных сосудов, гемодинамической ситуации вокруг образования и кровотока в его структуре, трехмерную (3D) реконструкцию ультразвукового изображения (в 27 случаях);

— спиральная компьютерная томография с болюсным контрастным усилением;

— магнитно-резонансная томография с болюсным контрастным усилением.

Анализировалось также состояние печени, поджелудочной железы, селезенки, почек и забрюшинного пространства. Критериями оценки образования служили:

- ◆ локализация в поджелудочной железе;
- ◆ форма;
- ◆ размеры;
- ◆ состояние контуров (наличие капсулы);
- ◆ структура;
- ◆ взаимоотношение с окружающими структурами;
- ◆ характер кровотока внутри образования.

Всем пациентам проведено оперативное лечение. Образование морфологически верифицировано: постнекротическая киста — 101 наблюдение, муцинозная цистаденокарцинома — 1 наблюдение.

Результаты исследования и их обсуждение

В 99 случаях при предоперационно поставленном диагнозе хронического панкреатита, осложнившегося развитием ПНК, данные КУЗИ свидетельствовали о наличии воспалительных изменений ПЖ в виде увеличения ее размеров (максимально до 78 мм), неровности контуров и изменения эхоплотности, на фоне которых выявляли одно или несколько образований различной формы с нечеткими (46,5%) или четкими (53,5%) ровными контурами. Структура образования была кистозная (рис. 1) или кистозно-солидная — жидкостная с наличием пристеночных изоэхогенных масс (структур) разной степени выраженности, иногда с мелкими включениями кальция — 33 (33,3%) случая. Образование имело гипо- или изоэхогенную капсулу толщиной от 4,4 до 11,6 мм. У 42 (42,9%) пациентов в структуре паренхимы железы найдены кальцинаты. При дуплексном сканировании образования данных о наличии кровотока в капсуле и солидной части не получено. У 28 (28,3%) больных обнаружены инфильтративно-воспалительные изменения вокруг образования.

При СКТ также выявлено характерное для хронического панкреатита увеличение размеров железы, однако они были незначительно меньше, чем при ультразвуковом исследовании, поскольку результаты СКТ позволяют более четко дифференцировать ПЖ от парапанкреатической ткани

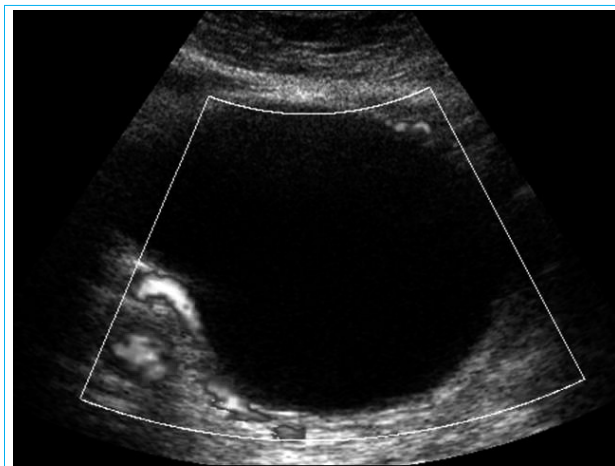


Рис. 1. УЗ-изображение ПНК ПЖ в режиме дуплексного сканирования

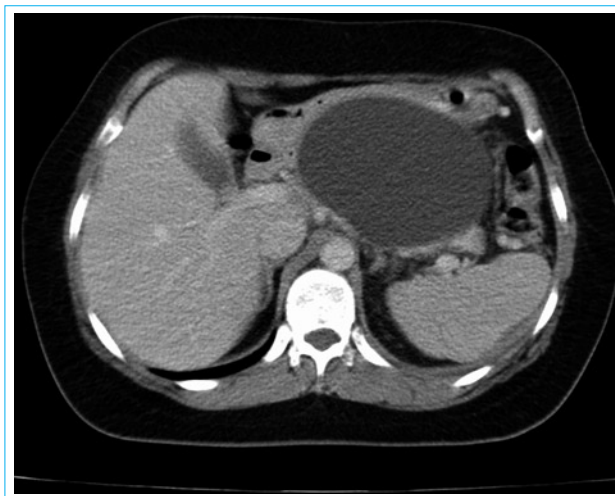


Рис. 2. КТ-изображение ПНК ПЖ в артериальную фазу исследования

как при выраженном отеке последней, так и при инфильтративно-воспалительных изменениях. При анализе данных о накоплении паренхимой железы контрастного вещества диагностированы участки фиброза разной степени выраженности. Псевдокиста определялась в виде полостного образования, преимущественно округлой формы (рис. 2). Содержимое полости в 85 (85,9%) случаях было гомогенным, в 14 (14,1%) — негомогенным. Денситометрическая плотность содержимого варьировала от 2 до 27 ед. Н, контрастное вещество при болюсном контрастном усилении не накапливалось. Образование имело плотную капсулу толщиной от 2 до 8,8 мм. Кальцинаты в структуре ПЖ найдены в 41 (41,4%) случаев.

При МРТ диагностированы образования моно- или полициклической формы с однородным сигналом от содержимого и четкими, достаточно ровными контурами (рис. 3). На T1 ВИ сигнал от содержимого гипоинтенсивный, на T2 и в STIR — гиперинтенсивный. В TFE — яркий гипер-

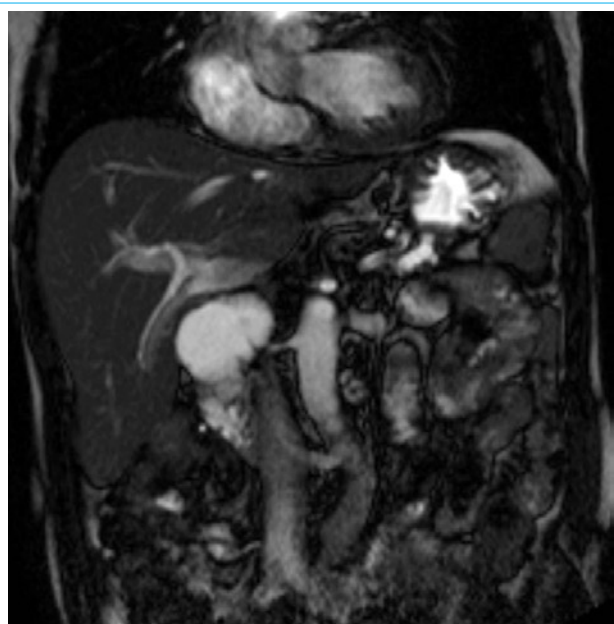


Рис. 3. МР-изображение ПНК ПЖ при МРХПГ

интенсивный МР-сигнал. В 22 (22,2%) случаях в просвете образования определялись пристеночные гипоинтенсивные фрагменты неправильной формы, расцененные как секвестры. В 14 (14,1%) наблюдениях в просвете образования выявлено также наличие метгемоглобина, соответствующего кровоизлиянию, который был диагностирован в виде ярких гиперинтенсивных пристеночных участков на T1 ВИ и участков пониженной интенсивности МР-сигнала (интенсивность последнего ниже, чем от содержимого желудка и кишки) на T2 ВИ и в STIR. МРХПГ позволила диагностировать билиарную и панкреатическую гипертензию. Эти данные были получены и при КУЗИ и СКТ, однако объемная MIP* реконструкция при МРТ дает возможность на всем протяжении проследить протоки и оценить их состояние.

Размеры образований колебались от 0,5×0,5 до 220,7×178,0 мм. Места их локализации в ПЖ: в головке — 30 (30,3%) случаев, головка-тело — 24 (24,2%), тело — 8 (8,1%), тело-хвост — 18 (18,2%), хвост — 17 (17,1%); в 3 (3%) наблюдениях образования были множественными и располагались по всей железе. Локализация образования обуславливала его взаимоотношение с магистральными артериями и венами. Результаты СКТ и МРТ позволяют диагностировать контакт образования с сосудами, *экстравазальную компрессию* (ЭВК) можно заподозрить при сужении их просвета. Однако оценить гемодинамическую значимость ЭВК удастся только при дуплексном сканировании. Анализ полученных данных выявил гемодинамически значимую экстравазальную компрессию нижней полой вены в 16 (16,2%) случаях,

воротной вены — в 29 (29,3%), верхней брыжечной — в 20 (20,2%), селезеночной вены — в 17 (17,1%). В 6 (6,1%) случаях обнаружена ЭВК печеночной артерии, в 7 (7,1%) — селезеночной и в 1 (1,0%) — верхней брыжечной. Тромбоз воротной вены диагностирован в 9 (9,1%) наблюдениях, верхней брыжечной — в 2 (2%) и селезеночной — в 6 (6,1%). В 14 (51,9%) случаях выполняли трехмерную реконструкцию ультразвукового изображения образования и его взаимоотношений с окружающими магистральными сосудами, что позволило проследить ход сосуда не на отдельных участках, как при дуплексном сканировании, а на всем протяжении. Это дало возможность получить соответствующую дополнительную информацию. Портальную гипертензию с развитием венозных коллатералей диагностировали в 39 (39,4%) случаях. Увеличение селезенки (площадь составила более 40 см²) выявлено в 32 (32,3%) наблюдениях (максимальная площадь достигала 86 см²).

По интраоперационным данным, а также при морфологической верификации удаленного образования в 98 случаях выявлена псевдокиста железы, а в 1 наблюдении диагностированная на дооперационном этапе ПНК при морфологическом исследовании оказалась муцинозной цистаденокарциномой. В ходе лучевых исследований получены следующие результаты.

КУЗИ: в проекции головки и тела ПЖ определялся инфильтрат, который распространялся к воротам печени и далее к правой почке, однако дифференцировался от нее. На отдельных сканах создавалось впечатление, что образование четко не дифференцировалось от стенки ДПК. Максимальные размеры инфильтрата составляли 97,7×84,3 мм, протяженность — 129,9 мм. Структура образования была неоднородной, отмечались участки повышенной и пониженной эхоплотности, а также анэхогенные включения различных размеров и формы (диаметром до 33 мм), определялись мелкие включения кальция, дающие акустическую тень (рис. 4). *A. gastroduodenalis*, *a. hepatica propria* и *a. hepatica communis*, а также дистальная часть *truncus celiacus* прослеживались в структуре инфильтрата. Диаметр всех артерий был расширен, но без локальных изменений *линейной скорости кровотока* (ЛСК). Отмечалось уплотнение стенки *a. hepatica propria* и *a. hepatica communis*. *V. mesenterica superior* прослеживалась по переднему контуру инфильтрата с регистрацией турбулентного кровотока. Ствол *v. portae* четко визуализировался только на внепеченочном сегменте (диаметром 16,5 мм). Создавалось впечатление, что сразу перед окрашиваемым просветом вены и в воротах печени на протяжении 12 мм определялся просвет вены, заполненный неоднородными гипоэхогенными массами. Здесь же в нее впадали венозные кол-

* MIP — Maximum Intensity Processing (прекция максимальной интенсивности)

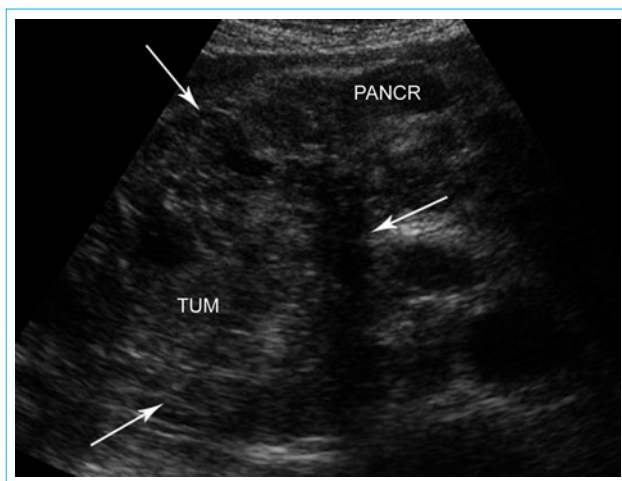


Рис. 4. УЗ-изображение объемного образования неоднородной структуры в проекции головки ПЖ в В-режиме (указано стрелками)

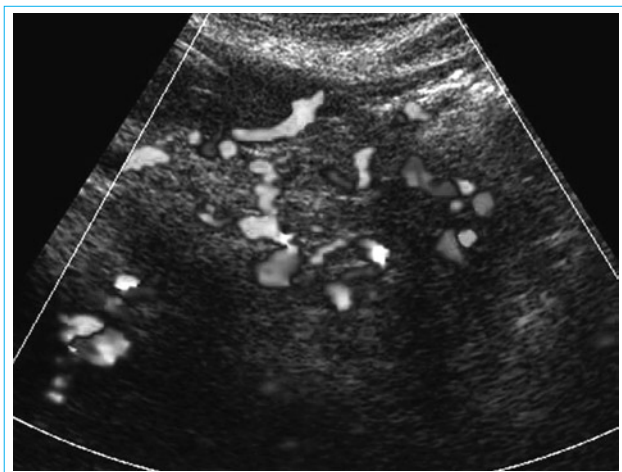


Рис. 5. УЗ-изображение портальных коллатералей вокруг ПЖ с объемным образованием в режиме ЦДК

латерали диаметром до 7 мм (с ЛСК от 0,12 до 0,86 м/с), прослеживаемые также и в проекции анатомического хода вены (рис. 5).

Начальный сегмент воротной вены прилежал к образованию с признаками ЭВК (ЛСК на этом участке составила 1,3 м/с) и с расширением диаметра вены дистальнее до 25,5 мм вследствие того, что на расстоянии 28 мм от конfluence диаметр его сужался до 2,2 мм. Учитывая это, однозначно судить о состоянии *v. portae* на внепеченочном сегменте затруднительно, однако УЗ-картина вены в сочетании с состоянием ПЖ и расширенными висцеральными артериями в большей степени позволила предположить тромбоз *v. portae* на внепеченочном сегменте. Между инфильтратом и желудком (значительно выражено), вокруг образования и в воротах печени определялись множественные венозные коллатерали диаметром от 2,9 до 5,0–7 мм, ЛСК до 0,21 м/с. По заднему контуру инфильтрата прослеживался ход нижней полой вены с суже-

нием диаметра до 5,6 мм (здесь регистрировали турбулентный кровоток с локальным повышением ЛСК до 2,0 м/с).

В режиме *цветового доплеровского картирования* (ЦДК) в структуре образования по его периферии определялись единичные вены (диаметром до 2,6 мм, ЛСК до 0,12 м/с) и артерии (диаметром до 1,9 мм, ЛСК до 0,29 м/с). Тело и хвост железы были увеличены в размерах, имели нечеткие бугристые контуры, структура паренхимы имела неравномерную эхоплотность. *Главный панкреатический проток* (ГПП) прослеживался в теле ПЖ, его просвет, расширенный до 6,1 мм, был свободен. Отмечалась выраженная инфильтрация парапанкреатической клетчатки. Под правой долей печени, а также в верхних отделах брюшной полости зафиксировано незначительное количество свободной жидкости. Печень была увеличена: переднезадний размер правой доли — 170,5 мм, левой — 85,8 мм. Внутривенные желчные протоки расширены преимущественно в левой доле (до 15,6 мм). Гепатикохоледох был расширен на всем протяжении до 25,4 мм, в интрапанкреатической части до 17,5 мм, далее диаметр его резко сужался до 3 мм, просвет был свободен. Площадь селезенки составила 70 см². Парапанкреатически и парааортально определялись лимфатические узлы, увеличенные до 12–15 мм.

СКТ: головка ПЖ увеличена до 88 мм, структура ее неоднородна за счет множественных полостей диаметром от 10 до 30 мм (рис. 6). Отмечается затекание контрастного препарата из ДПК в полость кисты диаметром 25 мм, локализованную близко к стенке кишки. Отдельные кисты имели стенку, накапливающую контраст при болюсном контрастном усилении, остальные жидкостные структуры стенку не имели. Между



Рис. 6. КТ-изображение объемного образования в проекции головки ПЖ в артериальную фазу исследования (указано стрелкой)

кистозными структурами прослеживалась прослойка мягкотканной плотности, слабо накапливающая контрастное вещество (артериальная фаза — 38 ед. Н, венозная — 57 ед. Н, отсроченная — 68 ед. Н). *A. gastroduodenalis* проходила в структуре инфильтрата. Ствол *v. portae* в начальном сегменте был расширен до 26 мм, на расстоянии 30 мм от конfluence сдвинут до 2 мм. *V. mesenterica superior* прослеживалась по переднему контуру инфильтрата и была интактна. Тело и хвост железы увеличены (тело — 32 мм, хвост — 21 мм), структура их неоднородна. ГПП был расширен на всем протяжении до 10 мм. Парапанкреатическая клетчатка вокруг выходного отдела желудка и верхних брыжеечных сосудов инфильтрирована. Печень увеличена в размерах. Внутри- и внепеченочные протоки расширены: правый печеночный проток — 16,9 мм, левый — 15 мм, общий желчный проток — 30 мм. На уровне интрапанкреатической части диаметр холедоха составлял 17 мм, на уровне головки просвет его постепенно сужался и исчезал.

Ретроспективный анализ позволяет говорить о том, что на фоне выраженных признаков хронического панкреатита были недооценены результаты СКТ — о накоплении капсулой некоторых кистозных образований контрастного вещества, а также дуплексного сканирования — о вовлечении магистральных висцеральных артерий в патологический процесс и уплотнении стенки *hepatica propria* и *a. hepatica communis*, находящихся в развившемся инфильтрате, что свидетельствовало о прорастании стенки этих сосудов.

На основании данных предоперационного обследования в 10 наблюдениях была диагностирована ПНК ПЖ с осложнением в виде аррозийного кровотечения в полость кисты из прилежащего магистрального сосуда. Интраоперационные данные позволили верифицировать в 1 случае псевдоаневризму желудочно-двенадцатиперстной, в 6 — селезеночной и в 1 — общей печеночной артерии. Диаметр ПНК варьировал от 73 до 143 мм. Размеры полости ложной аневризмы колебались от 20×16 до 35,0×37,2 мм, дефект сосуда выявлен в 3 наблюдениях (4,9–7,1 мм).

При ДС отмечалось спонтанное контрастирование полости аневризмы с регистрацией артериального кровотока (рис. 7). При СКТ с болюсным контрастным усилением полость аневризмы контрастировалась в артериальную фазу, но характер контрастирования был несколько менее интенсивным по сравнению с аортой. Наиболее показательным методом исследования была трехмерная УЗ-ангиография в реальном масштабе времени. Следует подчеркнуть, что особой дополнительной информации по сравнению с двумерным УЗИ и СКТ эта методика не несет, однако она позволяет более четко и качественно оценить найденные патологические изменения.

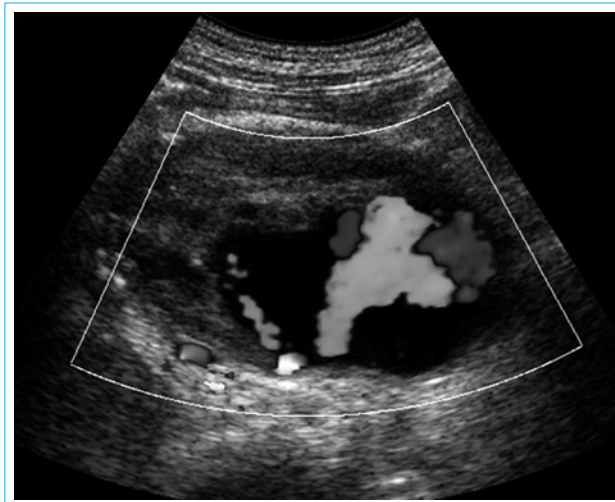


Рис. 7. УЗ-изображение спонтанного контрастирования полости ПНК в режиме ЦДК

Выбор того или иного метода лечения ложных аневризм висцеральных артерий зависит от размеров аневризмы, жалоб и клинического состояния пациента. Тяжелое состояние затрудняет выполнение открытого хирургического вмешательства. Эндоваскулярное лечение предпочтительно у лиц, имеющих высокий риск оперативного вмешательства. Преимущества этого метода перед открытой хирургической операцией заключаются в малой травматичности и низкой вероятности летального исхода. Возможно применение его и в качестве первого этапа лечения, что позволяет значительно снизить опасность интраоперационной кровопотери. Особое значение это имеет у больных с ложными аневризмами на фоне хронического панкреатита, сопровождающимися портальной гипертензией и развитием венозных коллатералей различной степени выраженности.

Комплексное ультразвуковое исследование является методом выбора для мониторингирования состояния ложной аневризмы как интраоперационно (при эндоваскулярном вмешательстве), так и после него. Интраоперационное ультразвуковое мониторингирование дает возможность оценить результаты вмешательства и при необходимости одномоментно провести дополнительные лечебные манипуляции. Данный метод позволяет в послеоперационный период неинвазивно, без лучевой нагрузки, с наименьшими затратами контролировать эффективность оперативного (эндоваскулярного или открытого) вмешательства, а также мониторировать состояние аневризм незначительных размеров.

В 3 наблюдениях в качестве первого этапа лечения проведена эндоваскулярная окклюзия селезеночной артерии проксимальнее дефекта (второй этап — открытое оперативное вмешательство), в 2 случаях изогнутость чревного ствола и наличие гемодинамически значимого стеноза не

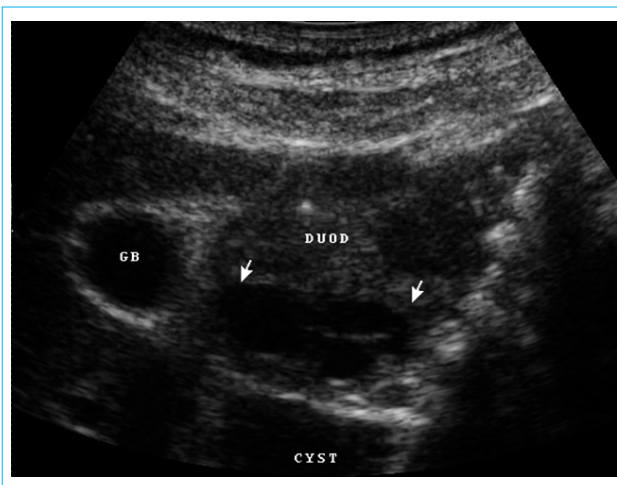


Рис. 8. УЗИ брюшной полости, В-режим. GB — желчный пузырь, DUOD — изображение двенадцатиперстной кишки с кистозным образованием в ее стенке (указано стрелками), прилежащим к кисте головки ПЖ (CYST)

позволили выполнить эндоваскулярное вмешательство, вследствие чего осуществлена открытая операция. У 3 больных при выраженном болевом синдроме и угрозе разрыва кисты проведено экстренное открытое оперативное вмешательство. Установлено, что при выполнении в качестве первого этапа эндоваскулярной окклюзии артерии, вовлеченной в патологический процесс, кровопотеря составила 750 мл, при открытом оперативном вмешательстве она варьировала от 3500 до 7000 мл. В 2 случаях проводилось динамическое наблюдение за состоянием кисты: в одном — из-за тяжелого соматического состояния пациентки и выраженной портальной гипертензии с развитием венозных коллатералей (в ходе наблюдения полость кисты уменьшилась, но полностью не закрылась); в другом — консервативное лечение привело к уменьшению полости вплоть до полной ее окклюзии.

У 3 больных ПНК в ПЖ сочеталась с патологическими изменениями медиальной стенки ДПК, прилежащей к образованию. Изменения в стенке кишки при УЗИ определялись в виде ее утолщения до 16,4 и 37 мм с наличием жидкостного образования в мышечном слое, имевшего четкие ровные контуры, анэхогенную структуру, тонкую капсулу с единичными гиперэхогенными перегородками (рис. 8); более четко УЗ-картина определялась при 3D. Во время ДС кровотока в капсуле и перегородках не отмечено.

В процессе СКТ (с применением методики релаксации ДПК) диагностировано аналогичное утолщение стенки с тонкостенным кистозным образованием в мышечном слое (рис. 9). Накопление контрастного препарата в ткани головки ПЖ было резко снижено и замедлено, максимальная плотность отмечена в отсроченную фазу исследования. При МРТ в проекции меди-



Рис. 9. КТ с контрастированием. Венозная фаза. Контрастирование ДПК водой после релаксации атропином.

1 — киста в стенке кишки, 2 — сужение просвета вертикальной ветви



Рис. 10. МР-изображение кисты в стенке ДПК (указано стрелкой)

альной стенки ДПК выявлено кистозное образование (рис. 10). МР-сигнал на T1 ВИ был снижен по всей ткани железы, больше в головке. В T2 ВИ интенсивность МР-сигнала была повышена. При контрастировании он становился максимально интенсивным на 3-й минуте от начала введения контрастного вещества. При МРХПГ определялся расширенный ГПП (рис. 11). Данные изменения были расценены как кистозная форма дуоденальной дистрофии (рис. 12).

Для уточнения диагноза проведено эндоУЗИ, подтвердившее поражение стенки двенадцатиперстной кишки. Выявленные изменения определялись на фоне увеличения всех отделов ПЖ, преимущественно головки. Контур железы были четкие и бугристые. Паренхима неоднородно



Рис. 11. Конусовидное сужение общего желчного протока в режиме МРХГПГ (указано стрелкой)

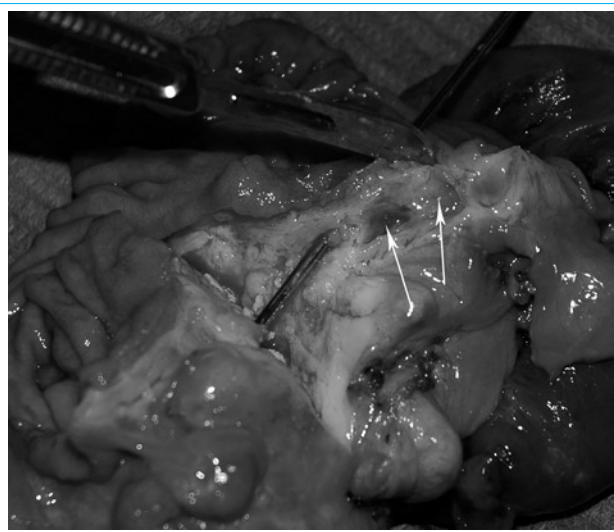


Рис. 12. Удаленный панкреатодуоденальный комплекс. Головка ПЖ рассечена, в срезе видны кальцинаты. Зонд проведен через большой дуоденальный сосочек в вирсунгов проток. Стрелками указаны кисты в медиальной стенке ДПК

уплотнена во всех отделах с включениями кальция и постнекротическими кистами. ГПП был расширен от 4,4 до 13 мм, у одного больного в его просвете определялись конкременты. В 2 случаях диагностировано расширение общего желчного протока с его конусовидным сужением на уровне головки ПЖ. *A. gastroduodenalis* была смещена во всех наблюдениях кпереди и медиально. В одном случае кистозная форма дуоденальной дистрофии локализовалась на латеральной стенке кишки, стенка при этом была утолщена незначительно, а образование располагалось большей частью экзоорганно.

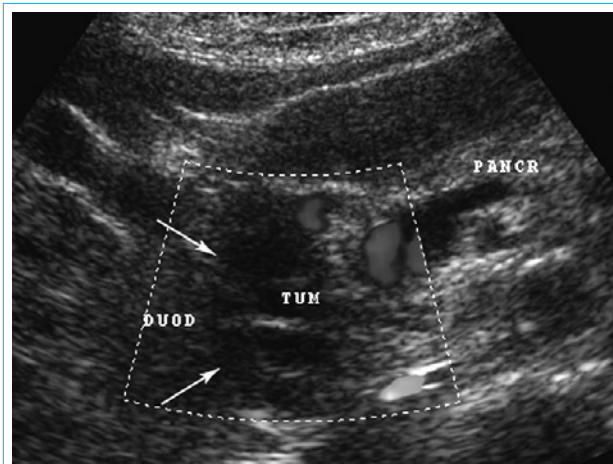


Рис. 13. Нетипичная УЗ-картина дуоденальной дистрофии ДПК
TUM — опухоль (указана стрелками), DUOD — двенадцатиперстная кишка, PANCR — поджелудочная железа. Паренхима ПЖ не изменена



Рис. 14. КТ-изображение атипичной формы дуоденальной дистрофии ДПК (указано стрелкой). Паренхима ПЖ не изменена

Мы диагностировали и атипичный случай дуоденальной дистрофии, при котором ПЖ не была увеличена, контуры ее были ровные и четкие, структура не изменена на всем протяжении, кроме крючковидного отростка, а в стенке ДПК определялось кистозное образование с тонкими гиперэхогенными перегородками (рис. 13–16).

В 3 наблюдениях (пациенты в возрасте от 15 до 34 лет) на дооперационном этапе обнаружена кистозная опухоль на фоне отсутствия выраженных воспалительных изменений паренхимы железы. Одно образование локализовалось в головке ПЖ и два — в хвосте. Однако при морфологическом исследовании они были верифицированы как постнекротические кисты.



Рис. 15. Удаленный панкреатодуоденальный комплекс. Стрелками показано утолщение и кистозное поражение стенки ДПК

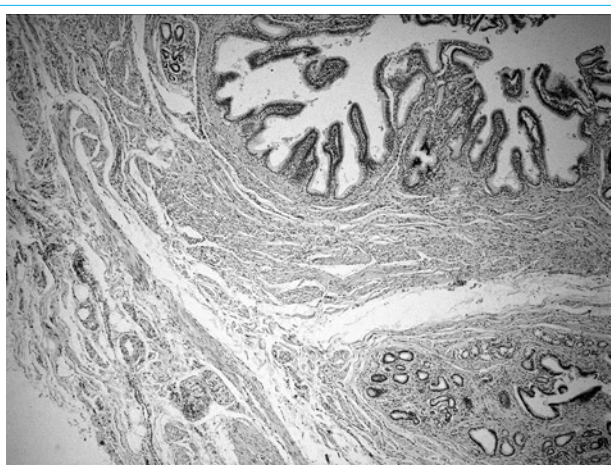


Рис. 16. Протоковая форма дистопии ПЖ в мышечной оболочке ДПК. Окраска гематоксилином и эозином, ×200



Рис. 17. Трехмерная УЗ-ангиография взаимоотношения кистозного образования в проекции хвоста ПЖ с магистральными сосудами



Рис. 18. КТ-изображение кистозного образования в проекции хвоста ПЖ в артериальную фазу исследования



Рис. 19. МР-изображение кистозного образования в проекции хвоста ПЖ в STIR-последовательности

В первом наблюдении дооперационно поставлен диагноз: серозная цистаденома. Диагностическая ошибка была сделана вследствие наличия образования на фоне отсутствия каких-либо изменений структуры железы, характерных для хронического панкреатита. Структура образования в виде четких и ровных контуров, тонкой капсулы, а также присутствие тонких перегородок позволили заподозрить кистозную опухоль — цистаденому.

Во втором наблюдении при комплексном лучевом исследовании диагностирована муцинозная цистаденома (рис. 17–19). Данные в этом наблюдении ошибочно интерпретированы из-за невыраженности изменений структуры ПЖ, характерных для хронического панкреатита. Были недооценены также результаты КУЗИ и МРТ, касавшиеся внутренней структуры образования, где можно было заподозрить наличие кровоизлияния, что при отсутствии кровотока в капсуле и перего-

Таблица 3

Показатели чувствительности и специфичности (%)
ультразвукового и компьютерно-томографического исследований

Авторы	Год	УЗИ		СКТ	
		чувствительность	специфичность	чувствительность	специфичность
Клименков А.А. и соавт. [11]	1987	80	—	93	—
Сао Н.Г. [26]	1989	80	—	81	—
Данилов М.В., Фёдоров В.Д. [6]	1995	76,2	—	—	—
Buscail L. и соавт. [25]	1995	58	75	75	95
Manferdi R. и соавт. [46]	2001	60–70	80–90	74–85	74–85

родках в большей степени позволило говорить о постнекротической кисте. Повышение плотности мягкотканного компонента при контрастном усилении могло свидетельствовать о наличии кровотока в нем, однако трактовка этих данных была ошибочна, так как при морфологическом исследовании мягкотканый компонент в полости образования оказался свежими тромботическими массами. Таким образом, повышение плотности мягкотканного компонента при СКТ говорило о состоявшемся кровоизлиянии в полость ПНК.

Диагноз муцинозной цистаденомы был поставлен и в *третьем наблюдении* из-за нетипичной картины кистозного образования и наличия выраженных воспалительных изменений с вовлечением в процесс верхней брыжеечной вены, на фоне которых при КУЗИ в структуре инфильтрата регистрировались артерии с магистральным и коллатеральным типом кровотока и вены. Из анамнеза известно, что заболевание у пациента имело непродолжительное течение (первый приступ произошел 1,5 года назад и был купирован консервативно, настоящий рецидив является вторым). А при непродолжительном течении панкреатита отмечаются небольшая атрофия экзокринной паренхимы и большая степень васкуляризации в зоне поражения [15], что в нашем случае подтверждается и характером накопления контрастного вещества при СКТ и МРТ. Для хронического панкреатита типично наличие артерий с магистральным типом кровотока. Регистрация коллатерального спектра кровотока, по-видимому, объясняется некорректно выставленным углом сканирования из-за визуализации точечного локуса сосуда.

Таким образом, комплексное лучевое исследование позволяет диагностировать хронический панкреатит, осложнившийся постнекротической кистой/кистами. Чувствительность, точность и специфичность отдельно ультразвукового и компьютерно-томографического исследований разнятся по данным литературы, представленным в табл. 3.

Сочетание методик исследования может повысить результативность диагностики. Так, Н.Г. Сао

при анализе полученных данных выявил, что сочетание ультразвукового и компьютерно-томографического исследований повышает чувствительность с 80 и 81% до 91%. В нашем исследовании мы оценивали комплексную чувствительность, специфичность и точность УЗИ, КТ и МРТ: они составили соответственно 95,5, 90,5 и 94,8%. Эти значения выше показателей, полученных названными авторами при оценке УЗИ и СКТ в отдельности. Следовательно, комплексное лучевое исследование позволяет более точно диагностировать хронический панкреатит, осложненный постнекротической кистой/кистами.

Локализация и распространенность процесса наиболее четко определяются при спиральной компьютерной томографии. МРТ позволяет точно распознать состояние билиарных и панкреатических протоков и выявить признаки кровоизлияния в постнекротическую кисту. К преимуществам ультразвукового исследования относятся возможность количественной оценки гемодинамической ситуации как в самом патологическом очаге, так и вокруг него, а также определения состояния стенки вовлеченного в патологический процесс сосуда. Причиной диагностических ошибок являются атипичная картина опухолевого поражения на фоне выраженных воспалительных изменений ПЖ и окружающих ее органов и тканей, наличие постнекротической кисты у пациентов в молодом возрасте на фоне отсутствия воспалительных изменений остальной паренхимы железы, что наиболее вероятно является следствием каких-либо ранее перенесенных травм эпигастральной области.

Кроме того, комплексное лучевое исследование позволяет диагностировать такие осложнения, локализованные в парапанкреатической области, как кистозная форма дуоденальной дистрофии и аррозионное кровотечение в полость псевдокисты, получить данные о локализации ложной аневризмы, взаимоотношении ее с окружающими органами и сосудистыми структурами, оценить состояние стенок и просвета аневризмы. С помощью дуплексного сканирования возможна

качественная и количественная оценка кровотока по артерии — источнику аневризмы и в полости самой аневризмы. Своевременно выявленные все эти данные дают возможность определить оптимальную тактику лечения и снизить риск хирургического вмешательства. Эндоваскулярная операция в качестве первого этапа является предпочтительным методом выбора при лечении ложных аневризм висцеральных артерий.

Список литературы

1. Алиев М.А., Баймаханов Б.Б., Ахметов Е.А. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: техника, результаты и клинические показания. — Алма-Аты, 2005. — 120 с.
2. Быченко В.Г., Машинский А.А., Бельшева Е.С. и др. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография при заболеваниях печени, желчных путей и поджелудочной железы // Медицинская визуализация. — 2002. — № 4. — С. 14–19.
3. Губергриц Н.Б., Момот Н.В., Агапова Н.Г. и др. Сосудистые заболевания поджелудочной железы и сосудистые осложнения панкреатической патологии: лучевые, сонографические и морфологические сопоставления (Обзор литературы) // Медицинская визуализация. — 2005. — № 5. — С. 11–121.
4. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
5. Гурова Н.Ю. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в диагностике заболеваний поджелудочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 29 с.
6. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1995. — 512 с.
7. Зубарев А.В., Каленова И.В., Башилов В.П. и др. Современная ультразвуковая диагностика объемных образований поджелудочной железы // Медицинская визуализация. — 2001. — № 1. — С. 12–17.
8. Кармазановский Г.Г. Спиральная компьютерная томография с болюсным контрастным усилением в абдоминальной хирургии. — Ч. I (Дооперационная диагностика) // Медицинская визуализация. — 2004. — № 2. — С. 17–25.
9. Кармазановский Г.Г., Козлов И.А., Яшина Н.И. и др. Компьютерно-томографические критерии выбора метода и оценки результатов хирургического лечения хронического панкреатита // Медицинская визуализация. — 2006. — № 3. — С. 75–87.
10. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства. — М.: Паганель, 2000. — 354 с.
11. Клименков А.А., Итин А.Б., Лабецкий И.И. и др. Комплексная диагностика рака ПЖ // Хирургия. — 1987. — № 9. — С. 101–105.
12. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Миткова. — Т. 1. — М.: Видар, 1996. — 335 с.
13. Кузин В.С., Белова И.Б., Кутаев В.М. Высокопольная магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита // Медицинская визуализация. — 2007. — № 2. — С. 24–33.

Выводы

Результаты нашего исследования соответствуют данным литературы, поскольку выявлена как типичная, так и редкая локализация кистозных образований — в латеральной стенке ДПК. Доступные нам литературные источники свидетельствуют о том, что кистозная форма дуоденальной дистрофии выявляется только при эндо-сонографии, однако в выполненной нами работе данный диагноз был поставлен при проведении трансабдоминального ультразвукового исследования, а также при спиральной компьютерной томографии.

14. Кузин М.И., Шкроб О.С., Кузин Н.М. и др. Хирургические болезни / Под ред. М.И. Кузина. — М.: Медицина, 1986. — С. 563–569.
15. Кунцевич Г.И., Скуба Н.Д., Щербаков С.В., Журенкова Т.В. Корреляция ультразвуковых и морфологических методов исследования в оценке кровоснабжения поджелудочной железы при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы // Ультразвуковая диагностика. — 1998. — № 4. — С. 20–27.
16. Лемешко З.А., Кондрашин С.А., Соколова И.А. и др. Редкое наблюдение: комплексная лучевая диагностика аневризмы гастродуоденальной артерии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 3. — С. 75–78.
17. Лепорский Н.И. Болезни поджелудочной железы. — М.: Медгиз. 1951. — 181 с.
18. Мартынова Н.В., Нуднов Н.В. Современное состояние проблемы лучевой диагностики новообразований поджелудочной железы (Обзор литературы) // Медицинская визуализация. — 2005. — № 5. — С. 22–31.
19. Покровский А.В. Клиническая ангиология: Руководство в 2 томах. — Т. 2. — М.: Медицина, 2004. — С. 117–128.
20. Шалимов А.А., Грубник В.В., Горовиц Д. и др. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. — Киев: Здоровье, 2000. — 256 с.
21. Alamo J.M., Gomes M.A., Tamayo M.J. et al. Mycotic pseudoaneurysms after liver transplantation // Transplant. Proc. — 2005. — Vol. 37, N 3. — P. 1512–1514.
22. Beteta-Chinchilla C.E., Flores-Calderon J., Ramirez-Mayans J.A. et al. Pancreatic pseudocyst. A case report and review of the literature // Bull. Med. Hosp. Infant. Mex. — 1991. — Vol. 48, N 6. — P. 445–452.
23. Bhattacharya D., Ammori B.S. Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. — 2003. — Vol. 13, N 3. — P. 141–146.
24. Boschmann H., Zimmermann H.-B., Wiechmann T. et al. Rupturiertes Milzarterienaneurysma — eine seltene Ursache rezidivierender gastrointestinaler Blutungen // Med. Klin. — 2001. — Vol. 96. — P. 351–354 (Nr. 6).
25. Buscail L., Escourrou J., Delvaux M. et al. Endoscopic ultrasonography in: comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP // Pancreas. — 1995. — Vol. 10, N 3. — P. 251–257.
26. Cao H.G. Ultrasonographic manifestation and evaluation of imaging diagnosis of chronic pancreatitis // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 1989. — Vol. 69, N 9. — P. 468–488.
27. Catalano C., Laghi A., Fraioli F. et al. Pancreatic carcinoma: the role of high resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of respectability // Eur. Radiol. — 2003. — Vol. 13. — P. 149–156.

28. *Dolan R.V., ReMine W.H., Dockerthy M.B.* The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases // *Arch. Surg.* — 1974. — Vol. 109. — P. 762–765.
29. *Gabelman A., Gorich J., Merkle E.M.* Endovascular treatment of a visceral artery aneurysms // *J. Endovasc. Ther.* — 2002. — Vol. 9, N 1. — P. 38–34.
30. *Graziani R., Tapparelli M., Malago R.* et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis // *J. Pancreas.* — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 73–88.
31. *Grego F.G., Lepidi S., Ragazzi R.* et al. Visceral artery aneurysms: a single center experience // *Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 11, N 1.
32. *Gumaste V.V., Pitehumoni C.S.* Pankreatic pseudocyst // *Gastroenterologist.* — 1996. — Vol. 4, N 1. — P. 33–43.
33. *Hanyu F., Imaizumi T.* Pancreas / Eds. *Rinsho Gekagaku 3, Shoukakeigekagaku.* — Tokyo: Asakura, 1999. — P. 389–432.
34. *Hartel M., Tempia-Caliera A.A., Wentz M.N.* et al. Evidence-based surgery in chronic pancreatitis // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2003. — Vol. 388, N 3. — P. 132–139.
35. *Ido K., Isobe K., Kimura K.* et al. Case of hemorrhagic pancreatic pseudocyst in which ultrasound imaging was useful // *J. Med. Ultrasonics.* — 2004. — Vol. 31. — P. 41–45.
36. *Indinnimeo M., Cicchini C., Stazi A.* et al. Duodenal pancreatic heterotopy diagnosed by magnetic resonance cholangiopancreatography: report of a case // *Surg. Today.* — 2001. — Vol. 31. — P. 928–931.
37. *Irie H., Honda H., Kuroiwa T.* et al. MRI of groove pancreatitis // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1998. — Vol. 22. — P. 651–655.
38. *Jibiki M., Inoue Y., Iwai T.* et al. Treatment of three pancreaticoduodenal artery aneurysms associated with coeliac artery occlusion and splenic artery aneurysm: a case report and review of the literature // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 29, N 2. — P. 213–217.
39. *Kaman L., Sanyal S., Menakuru S.R.* et al. Pseudoaneurysm of the pancreaticoduodenal artery, a rare cause of hemotransfusion pancreatitis: report of a case // *Surg. Today.* — 2004. — Vol. 34, N 2. — P. 181–184.
40. *Kanc M.G., Krejs G.J.* Pancreatic pseudocyst // *Adv. Intern. Med.* — 1984. — Vol. 29. — P. 271–300.
41. *Kemmeter P., Bonnell B., VanderKolk W.* et al. Percutaneous thrombin injection of splanchnic artery aneurysms: two case reports // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2000. — Vol. 11, N 4. — P. 469–472.
42. *Lagana D., Carrafiello G., Mangini M.* et al. Multimodal approach to endovascular treatment of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms // *Eur. J. Radiol.* — 2006. — Vol. 59, N 1. — P. 104–111.
43. *Lepanto L., Arzumanyan Y., Gianfelice D.* et al. Helical CT with CT angiography in assessing periampullary neoplasms: identification of vascular invasion // *Radiology.* — 2002. — Vol. 222. — P. 347–352.
44. *Lin Y., Tamakoshi A., Matsuno S.* et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan // *J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 136–141.
45. *Ly J.N., Miller F.H.* MR imaging of the pancreas: a practical approach // *Radiol. Clin. North Am.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1289–1306.
46. *Manferdi R., Brizi M.G., Masselli G.* et al. Imaging of chronic pancreatitis // *Rays.* — 2001. — Vol. 26, N 2. — P. 143–149.
47. *Matos C., Cappelliez O., Winant C.* et al. MR imaging of the pancreas: a pictorial tour. // *Radiographics.* — 2002. — Vol. 22, N 1. — P. 2.
48. *Mihara Y., Kubota K., Nemoto T.* et al. Successful treatment for rupture of pancreaticoduodenal artery aneurysms: two case reports // *Hepatogastroenterology.* — 2005. — Vol. 52. — P. 264–269.
49. *Nemes R., Geprgescu I., Margaritescu D.* et al. The pancreatic pseudocyst — late complication of the severe acute pancreatitis. Therapeutic options // *Chirurgia (Bucur).* — 2006. — Vol. 101, N 3. — P. 259–265.
50. *Parks R.W., Tzovaras C., Diamond T.* et al. Management of pancreatic pseudocysts // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2000. — Vol. 82, N 6. — P. 383–387.
51. *Pracacci C., Graziani R., Zamboni G., Rowlands B.J.* Cystic dystrophy of the duodenal wall: radiologic findings // *Radiology.* — 1997. — Vol. 205. — P. 741–747.
52. *Reber P.U., Uhl W., Buchler M.W.* Pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Differential diagnosis and therapy // *Chirurg.* — 1997. — Vol. 68, N 9. — P. 881–887.
53. *Roche C.J., Hughes M.L., Garvey C.J.* et al. CT and Pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 180. — P. 475–480.
54. *Sadat U., Jah A., Huguet E.* Mediastinal extension of a complicated pancreatic pseudocysts: a case report and literature review // *J. Med. Case Rep.* — 2007. — Vol. 25, N 1. — P. 12.
55. *Sakai H., Urasawa K., Oyama N., Kitabatake A.* Successful covering of a hepatic artery aneurysm with a coronary stent graft // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* — 2004. — Vol. 27. — P. 274–277.
56. *Sand J., Nordback I.* The differentiation between pancreatic neoplastic cysts and pancreatic pseudocysts // *Scand. J. Surg.* — 2005. — Vol. 94, N 2. — P. 161–164.
57. *Scarpelli D.G.* The pancreas. Pathology / Eds. *E. Rubin, J.L. Faber.* — Philadelphia: Lippincott, 1988.
58. *Seriki D.M., Abidia A., Butterfield J.S.* et al. Endovascular stent graft: treatment of pseudoaneurysm of the superior mesenteric artery // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* — 2004. — Vol. 27. — P. 271–273.
59. *Shima W., Fegger R.* Evaluation of focal pancreatic masses: comparison of mangafodiprenenhanced MR imaging and contrast-enhanced helical CT // *Eur. Radiol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 2998–3008.
60. *Singh G., Lobo D.R.N., Jindal A.* et al. Splenic arterial hemorrhage in pancreatitis: report of three cases // *Surg. Today.* — 1994. — Vol. 24. — P. 752–755.
61. *Skandalakis J.E., Grey S.W.* Embryology for surgeons: the embryological bases for treatment of congenital anomalies. — 2nd ed. — Baltimore: Williams Wilkins, 1994. — P. 366–387.
62. *Srinivas M., Kataria R., Bhatnagar V.* et al. Intra-pancreatic splenic artery pseudoaneurysm. A rare complication of chronic calcic pancreatitis // *Pediatr. Surg. Int.* — 1998. — Vol. 13. — P. 171–174.
63. *Sultan S., Molloy M., Evoy D.* et al. Endovascular treatment of a pancreaticoduodenal aneurysm: a clinical dilemma // *J. Endovasc. Ther.* — 2002. — Vol. 9, N 2. — P. 225–228.
64. *Teich N., Ockenga J., Keim V.* et al. Genetic risk factors in chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37, N 1. — P. 1–9.
65. *The Pancreas* / Eds. *H.G. Beger* et al. — Vol. 1. — Oxford: Blackwell science Ltd., 1998. — 885 p.
66. *Tio T.L., Luiken G.J., Tytgat G.N.* Endosonography of groove pancreatitis // *Endoscopy.* — 1991. — Vol. 23. — P. 291–293.
67. *Urakami A., Tsunoda T., Kubozoe T.* et al. Rupture of a bleeding pancreatic pseudocyst into the stomach // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2002. — Vol. 9. — P. 383–385.
68. *Vulierme M.P., Vilgrain V., Flejou J.F.* et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall in the heterotopic pancreas: radiopathological correlations // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2000. — Vol. 24. — P. 635–643.
69. *Warshaw A.L.* Pancreatic cysts and pseudocysts: new rules for a new game // *Br. J. Surg.* — 1989. — Vol. 76. — P. 533–534.
70. *Yin W.Y.* The role of surgery in pancreatic pseudocysts // *Hepatogastroenterology.* — 2005. — Vol. 52. — P. 1266–1273.

УДК 616.33/.34-009/.1-085

Оригинальный отечественный пробиотик аципол: молекулярно-биологические и метаболические характеристики

Н.Ю. Ивашкина¹, С.Г. Ботина²¹Московский государственный медико-стоматологический университет,²Государственный научно-исследовательский институт «Генетика»)

Original Russian probiotic Acipol: molecular-biologic and metabolic characteristics

N.Yu. Ivashkina, S.G. Botina

Цель исследования. Изучить молекулярно-биологические и метаболические свойства препарата «Аципол» с учетом современных требований, предъявляемых к пробиотическим средствам.

Материалы и методы. Для изучения качественных свойств аципола проведено исследование штаммов препарата с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплификации ДНК и секвенирования гена 16S РНК штаммов *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂. Отсутствие мобильной геномной информации установлено при ультрацентрифугировании клеток бактерий с дальнейшим электрофоретическим разделением и визуализацией экстрахромосомной фракции в агарозном геле. Метаболические свойства штаммов аципола изучены с помощью стандартных биохимических и микробиологических методик.

Результаты. Проведенное исследование доказало видовую принадлежность штаммов *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ на генетическом уровне, установлена способность штаммов синтезировать экзополисахариды, переносить низкие значения pH и воздействие желчи, выявлены свойства лактобактерий продуцировать витамины, подавлять рост условно-патогенной микрофлоры, проявлять устойчивость к метронидазолу.

Выводы. Комплексная оценка аципола свидетельствует о его соответствии современным требованиям, предъявляемым к биопрепаратам.

Ключевые слова: аципол, биопрепараты, ПЦР, видовая принадлежность, метаболические свойства.

Aim of investigation. To study molecular-biologic and metabolic properties of agent «Acipol» with account to modern requirements to probiotic drugs.

Materials and methods. To study quality properties of Acipol investigation of strains of the agent by *polymerase chain reaction* (PCR) of DNA amplification and sequenation of 16S RNA gene of NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ strains of *L. acidophilus* was carried out. At ultracentrifugation of bacterial cells with further electrophoretic separation and visualization of extrachromosomal fraction in agarose gel absence of mobile genomic information was found. Metabolic properties of Acipol strains were studied by standard biochemical and microbiologic procedures.

Results. The original study proved specific belonging of NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ strains of *L. acidophilus* at genetic level, ability of strains to synthesize exopolysaccharides, to tolerate low pH values and influence of bile. Properties of lactobacilli to produce vitamins, to suppress proliferation of saprophytic microflora, as well as metronidazole-resistance properties were revealed.

Conclusions. The complex assessment of Acipol testifies to its conformity to the up-to-date requirements to biological preparations.

Key words: acipol, biological preparations, PCR, specific belonging, metabolic properties.

Одним из наиболее активно развивающихся направлений в медицине является применение пробиотических препаратов [6, 8, 11], представляющих сегодня особую область научных и клинических исследований [5, 12–14].

Термин «пробиотики» появился в 1965 г., когда под ними понимались вещества, секретируемые одними живыми микроорганизмами и усиливающие рост других микроорганизмов [11]. Согласно современному определению, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточном количестве оказывают позитивное воздействие на здоровье [8].

На данный момент пробиотики представляют собой неуклонно увеличивающийся рынок сбыта кисломолочных продуктов. Во Франции в 1997 г. рынок пробиотических йогуртов составил 219 млн долларов [15]. В первой половине 2006 г. объем рынка пробиотических йогуртов и кисломолочных напитков в Великобритании составил 307 млн фунтов стерлингов [2]. В России потребителю также предлагается широкий выбор продуктов кисломолочного брожения, при этом врачу нередко приходится решать сложную задачу выбора того или иного пробиотического препарата.

К настоящему времени сформулированы основные требования, направленные на выбор штаммов для лекарственных препаратов, и доказательства их клинической эффективности [1, 7–9]. По результатам работы круглых столов с участием ведущих экспертов были уточнены критерии для микроорганизмов, входящих в состав пробиотика. Это фенотипическая и генетическая характеристики [3, 10], сведения о наличии или отсутствии мобильной генетической информации, о способности подавлять условно-патогенную флору, об антагонистической активности и чувствительности к антибиотикам. Такие характеристики штаммов, как устойчивость в кислой среде, к солям желчи, полученные в ходе исследований *in vitro*, должны подтвердить целесообразность дальнейшей разработки пробиотического препарата. Эффективность применения необходимо доказать в ряде многоцентровых сравнительных клинических исследований, по окончании которых можно сделать четкие выводы о схемах лечения этим препаратом.

При обсуждении вопросов использования пробиотиков нельзя упускать такую важную область, как процесс их производства. Современные методики (лиофилизация, микрокапсулирование, создание таблетированных или капсулированных лекарственных форм) призваны обеспечить жизнеспособность бактериальных клеток во время всего срока хранения пробиотика и биодоступность при применении. О безопасности препарата следует судить по результатам исследований *in vitro* и клинических испытаний, а также с учетом условий производства (например, использование

стерильных сред культивирования и исключение возможности контаминации).

Цель исследования состояла в уточнении соответствия качественных параметров препарата «Аципол» современным требованиям, предъявляемым к пробиотическим средствам.

Материал и методы исследования

Объектами исследования служили 4 штамма (NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂) молочнокислых лактобацилл, входящих в состав пробиотического препарата «Аципол». Для выделения чистых культур и их культивирования стерильным наконечником или шпателем отбирали 50 мкл образца продукта, который переносили в пробирку с 1 мл физиологического раствора и тщательно ресуспендировали. Затем из этого раствора делали серию разведений, после чего производили посев материала разного разведения на агаризованную питательную среду MRS. Чашки инкубировали в термостате при температуре 42 °C в течение 48 ч. Отдельные колонии применялись для получения чистой культуры и дальнейшего исследования. Для выделения препаратов ДНК использовали набор Wizard® Genomic DNA Purification Kit фирмы «Promega» согласно протоколу изготовителя. *Полимеразную цепную реакцию* (ПЦР) проводили с применением реактивов фирмы «АмплиСенс» и праймеров, синтезированных с помощью синтезатора ДНК ASM-800 фирмы «Biosset». Использовались праймеры 8f: 5'-aga gtt tga tcc tgg ctc ag- 3' и 1492r: 5'-ggg tac ctt gtt acg act t- 3' [16], позволяющие осуществлять амплификацию гена 16S рРНК. Температурно-временной профиль ПЦР был следующим: 94° 5' [94° 30'' (денатурация ДНК); 55° 30'' (отжиг праймеров); 72° 1' (элонгация)] 35 циклов; 72° 4' (окончательная полимеризация); 4° — хранение. Амплификацию проводили в термоциклерах «Терцик» фирмы «ДНК-Технология» и «Master Cycler Gradient» фирмы «Eppendorf».

Продукты ПЦР анализировали при помощи электрофореза в камере SE-2 фирмы «Helikon» в 1% агарозном ТБЕ-геле фирмы «АмплиСенс». Выделение и очистку амплифицированной ДНК проводили с использованием набора GenElute Minus EtBr Spin Columns фирмы «Sigma» согласно протоколу изготовителя. Нуклеотидную последовательность генов 16S рРНК исследовали по методу Сэнгера. Секвенирование осуществляли с применением праймера 8f, позволяющего определять нуклеотидную последовательность проксимального участка гена 16S рРНК, при помощи автоматического анализатора ДНК CEQ8000 Beckman-Coulter фирмы «Beckman».

Для анализа нуклеотидных последовательностей генов 16S рРНК использовали программы Blast в Internet [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast]; для анализа результатов секвениро-

Таблица 1

Уровень гомологии с последовательностью исследуемых штаммов препарата «Аципол»

Штамм	Номер референтной последовательности	Описание последовательности	Уровень гомологии, %
NK ₁	AY763430.1	<i>L. acidophilus</i> strain LH5 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	99
NK ₂	EF533992.1	<i>L. acidophilus</i> strain IDCC 3301 16S ribosomal RNA gene, complete sequence	100
NK ₅	AB008203.1	<i>L. acidophilus</i> gene for 16S rRNA, partial sequence, strain: YIT 0070 (= ATCC 4356)	99
NK ₁₂	AF429494.1	<i>L. acidophilus</i> ATCC 521 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	98

вания — компьютерную программу Vector NTI: ContigExpress. Для сравнения последовательностей генов рибосомальных РНК у ацидофильных лактобацилл нами были использованы последовательности этого гена, характерные для разных видов *Lactobacillus acidophilus*, депонированные в GenBank NCBI (данные представлены в табл. 1).

Способность штаммов синтезировать экзополисахариды оценивали при росте бактерий на среде следующего состава: сухое молоко с пониженным содержанием жира — 10%, дрожжевой экстракт — 0,5%, агар — 1,5%, сахароза — 1%, рутениевый красный — 80 мг/л [4].

О способности бактерий переносить низкие значения pH судили по росту на среде MRS с pH 2,0 свежих ночных культур бактерий, выращенных в жидкой среде MRS при pH 6,2. Титры культур измеряли через 30, 60, 90 и 120 мин после посева. Контролем в опыте служили клетки бактерий, внесенные в среду MRS с pH 6,2, титр которых определяли через 120 мин после внесения.

Устойчивость к желчи тестировали в присутствии 20% и 40% желчи в среде культивирования бактерий.

Способность бактерий продуцировать витамины определяли методом *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ) с использованием колонки «Эликсис-1» C18-150×4,6 мм, 5,0 мм. Температура колонки — 50 °С, инъекция — 10 мкл, λ — 210 нм; градиент: А — ацетонитрил, В — 0,1% трифторуксусная кислота, С — метанол. Данные обрабатывали с помощью компьютерной системы «Empower Pro».

Количественное определение синтезируемых биогенных аминов проводили путем ВЭЖХ на хроматографе «Alliance» (Separations Module Waters 2695, Photodiode Array detector Waters 2996). Дериватизация исследуемых образцов, содержащих биогенные амины, осуществлялась дансилхлоридом. Полученный раствор в количестве 5 мкл наносили на колонку C18 250×4,0 мм, 5,0 мм и анализировали при длине волны $\lambda=254$ нм, $t=40$ °С. Тестировали способность бактерий продуцировать путресцин, кадаверин, гистамин, тира-

мин. Для обработки данных использовалась компьютерная система «Empower Pro».

Способность штаммов ферментировать углеводы тестировали в среде MRS с анализируемым углеводом (лактоза, галактоза) в концентрации 10 г/л и красителем бромкрезоловым пурпурным в концентрации 32 мг/л. Об утилизации сахара судили по приобретению колониями и питательной средой желтой окраски.

Свойство штаммов подавлять рост условно-патогенной микрофлоры исследовали методом нанесения капли инокулята изучаемых штаммов, нанесения фильтров, смоченных в суспензии клеток, и внесения клеточной суспензии в лунки. В качестве тесторных культур использовали штаммы условно-патогенных микроорганизмов *Micrococcus luteus* B5389, *Enterococcus faecalis* B4610, *Bacillus subtilis* B4537, *Staphylococcus aureus* B6646, *Pseudomonas aeruginosa* PAOI, предоставленных ГосНИИ «Генетика». Устойчивость к антибиотикам тестировали методом определения максимальной ингибирующей концентрации при культивировании штаммов в среде с присутствием ванкомицина и метронидазола.

Результаты исследования и их обсуждение

Штаммы *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ были выделены от здоровых лиц в ходе скрининговых исследований в 1955 г. в Институте молочной промышленности. Идентификация бактерий проводилась с помощью фенотипических методов.

В настоящее время видовая принадлежность бактерий определяется секвенированием последовательности малой субчастицы рибосом 16S РНК, порядок нуклеотидов в которой идентичен для представителей одного вида. Полученная последовательность сравнивается с уже известными, и высокий уровень гомологии (выше 97%) является доказательным для идентификации. Проведенное нами секвенирование гена 16S РНК штаммов *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ доказало их принадлежность к виду *Lactobacillus acidophilus* (табл. 2) на генетическом уровне.

Таблица 2
Уровень гомологии последовательности 16S
РНК различных штаммов *L. acidophilus*

Эталонные последовательности <i>L. acidophilus</i>	Уровень гомологии сравниваемых последовательностей <i>L. acidophilus</i> , %			
	NK ₁	NK ₂	NK ₅	NK ₁₂
LH5	99	—	—	—
LH4	98	—	—	—
NCFM	98	99	99	—
ATCC 4356	97	—	99	—
JCM 11047	97	—	99	98
IDCC 3301	—	100	—	—
YI	—	99	—	—
HBART1	—	99	—	—
ATCC 521	—	98	—	98
JVT5	—	—	99	—
CCC B1209	—	—	—	98
DLH 3501	—	—	—	98

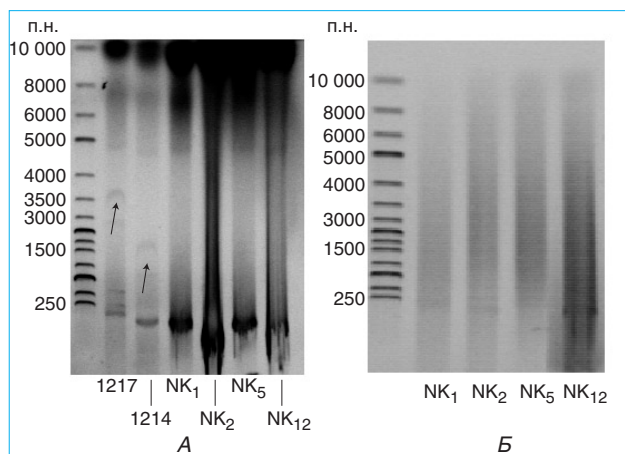


Рис. 1. Определение плазмидного профиля исследуемых штаммов *L. acidophilus*.

А — электрофорез экстрахромосомной ДНК штаммов *L. acidophilus* 1217, 1214, NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂. Стрелками показано наличие кольцевых плазмид (3000 п.н. и 1800 п.н.) в контрольных штаммах. Б — электрофорез экстрахромосомной ДНК *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ после реакции рестрикции с ферментом Hind III

Определение плазмидного профиля бактериальных клеток направлено на выявление наличия мобильной генетической информации (плазмиды, трансферроны) и возможности ее передачи. Для этого с помощью ультрацентрифугирования клеток бактерий добиваются сепарации ядерной (заключенной в хромосомах) и экстрахромосомной ДНК с дальнейшим электрофоретическим разделением и визуализацией экстрахромосомной фракции в агарозном геле. На рис. 1А показан электрофорез в агарозном геле экстрахромосом-

ной ДНК, направленный на выявление кольцевой ДНК. В качестве контроля взяты другие штаммы того же вида *L. acidophilus* 1217 и 1214, содержащие плазмиды, что хорошо визуализируется на форе. На следующем этапе был проведен рестрикционный анализ. ДНК производственных штаммов была обработана рестриктазой Hind III для образования линейных структур. Но, как и на первом форе, не видно каких-либо включений (рис. 1Б), что убедительно доказывает отсутствие в штаммах *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ мобильной генетической информации.

Определение устойчивости штаммов бактерий, входящих в состав пробиотического препарата, к низким значениям pH среды и солям желчи *in vitro* доказывает способность штаммов к выживанию при неблагоприятных для них условиях верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на пути к топиическому органу — кишечнику.

Устойчивость культур в неблагоприятных условиях обеспечивают экзополисахариды — вещества, окружающие клетку снаружи и защищающие клеточную стенку от воздействия кислой среды и ферментов. Способность штаммов аципола синтезировать экзополисахариды мы оценивали при росте бактерий на среде с красителем. Клетки *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ образовывали экзополисахаридные капсулы, поэтому были защищены от проникновения в клетку красителя и оставались бесцветными, что позволило сделать вывод о способности культур аципола к синтезу экзополисахаридов.

Свежие ночные культуры бактерий, выращенные в жидкой среде MRS при pH 6,2, засевали в среду MRS с pH 2,0, затем каждые 30 мин определяли титр колоний жизнеспособных бактерий после нахождения в кислой среде (табл. 3). Контролем в опыте служили колонии клеток бактерий, внесенных в среду MRS с pH 6,2, титр которых определяли через 120 мин после внесения.

Культуры штаммов *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ засевали в жидкие среды MRS с различным содержанием желчи (20% и 40%), в которых бактерии культивировали в течение 12 ч. В контрольных посевах клетки культивировали без добавления желчи. Результаты опытов показали способность штаммов аципола к росту в среде с 20% содержанием желчи (рис. 2).

Таким образом, высокая устойчивость производственных штаммов аципола к низким значениям pH и солям желчи, способность к синтезу экзополисахаридов обуславливают их выживание и успешное прохождение верхних отделов ЖКТ.

К основным физиологическим свойствам пробиотических культур относится синтез ими витаминов. Способность производственных штаммов к синтезу витаминов определялась нами по их содержанию в среде культивирования (табл. 4).

Таблица 3
Титр колоний, выращенных на твердой среде
после пребывания в жидкой среде с pH 2,0

Штамм	Интервал времени				Контроль
	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	
NK ₁	8,0×10 ⁵	8,0×10 ⁵	5,0×10 ⁵	7,0×10 ⁴	8,3×10 ⁵
NK ₂	6,2×10 ⁵	5,5×10 ⁵	4,0×10 ³	3,0×10 ²	7,1×10 ⁵
NK ₅	1,7×10 ⁵	3,1×10 ⁴	1,0×10 ²	0,6×10 ²	1,9×10 ⁵
NK ₁₂	1,1×10 ⁵	4,0×10 ³	8,0×10 ²	5,0×10 ²	1,3×10 ⁵

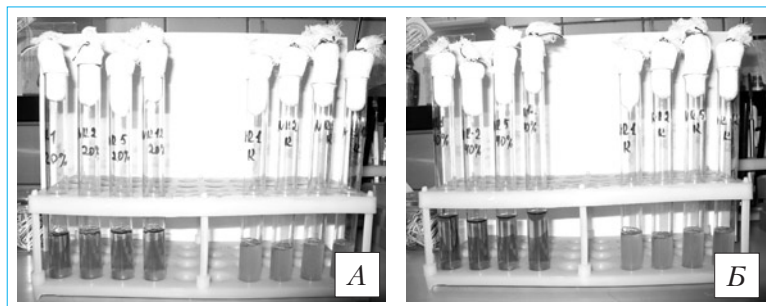


Рис. 2. Определение устойчивости к желчи исследуемых штаммов *L. acidophilus*.

А — культуры 4 штаммов (по порядку NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂), засеянные в жидкую среду MRS. Слева — MRS, содержащая 40% желчи, справа — контроль (MRS без желчи).

Б — культуры 4 штаммов (по порядку NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂), засеянные в жидкую среду MRS. Слева — MRS, содержащая 20% желчи, справа — контроль (MRS без желчи). Помутнение среды слева свидетельствует о росте культур

Таблица 4
Уровень продукции витаминов (мг/л) после 16 ч
инкубирования штаммов аципола, титр культур 1×10⁸

Витамины	NK ₁	NK ₂	NK ₅	NK ₁₂
РР	9,022	8,394	9,891	9,740
В ₅ (Са пантотенат)	400,125	334,140	346,170	341,136
В ₅ (D пантенол)	54,825	15,387	16,154	14,404
В ₁₂	4,113	3,419	4,337	3,665

Таблица 5
Уровень продукции биогенных аминов (мг/л)
после 16 ч инкубирования различных штаммов
L. acidophilus, титр культур 1×10⁸

Биогенные амины	NK ₁	NK ₂	NK ₅	NK ₁₂
Путресцин	0,825	2,368	0,508	0,695
Кадаверин	1,508	0,536	0	0,687
Гистамин	0	0	0	0
Тирамин	0	0	0	0,162

Штаммы, входящие в состав аципола, способны к синтезу витаминов группы В, в том числе витамина В₁₂, что является редким положительным свойством лактобактерий.

Биогенные амины (БА) образуются в результате реакции α-декарбоксилирования аминокислот под влиянием декарбоксилаз микроорганизмов. Продукты, содержание БА в которых превышает 100 мг/л, не рекомендуются к употреблению. Уровень синтеза БА штаммами *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ определялся по содержанию БА в среде культивирования микроорганизмов (табл. 5).

Результаты определения синтеза БА лактобактериями показали минимальные уровни продукции кадаверина, путресцина и полное отсутствие в среде культивирования гистамина. Это свойство лактобацилл, входящих в препарат «Аципол», позволяет применять его при аллергических состояниях, несколько не увеличивая биологически активную нагрузку на организм.

Способность культур ферментировать различные полисахариды является одной из главных особенностей лактобактерий, ранее служившей отличительным признаком при их идентификации. Данное свойство способствует расщеплению углеводов и поддержанию оптимальной среды в просвете кишки. Ферментация лактозы в лактат фиксируется изменением цвета индикатора. На рис. 3 представлена способность штаммов ферментировать лактозу.

В табл. 6 приведены данные о способности штаммов *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ расщеплять полисахариды.

В основе механизма антагонистической активности пробиотических культур по отношению к патогенной и условно-патогенной флоре лежит реакция кислomолочного брожения, приводящая к тому, что в процессе жизнедеятельности молочнокислых культур происходит закисление окружающей среды и тем самым создаются неблагоприятные условия для размножения патогенных бактерий. Активность кислотообразования, или титруемая кислотность, выражается в градусах Тернера (°Т) и определяется титрованием 0,1 Н раствором щелочи 100 мл молока в присутствии инди-

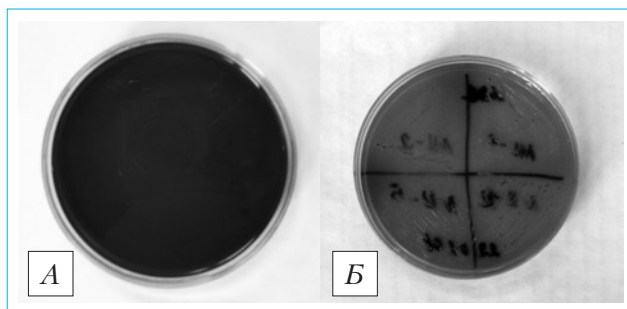


Рис. 3. Культуры *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ на среде MRS с лактозой и красителем.

А — красный (темный) цвет красителя до начала роста культур и ферментации.

Б — пожелтение среды и желтый цвет колоний свидетельствуют о ферментации исследуемого углевода

Таблица 6

Способность к расщеплению полисахаридов штаммами *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂

Полисахарид	NK ₁	NK ₂	NK ₅	NK ₁₂
Лактоза	+	+	+	+
Глюкоза	+	+	+	+
Галактоза	+	+	+	+
Мальтоза	+	+	+	+
Сахароза	+	+	+	+
Целлобиоза	+	+	+	+
Манноза	+	+	+	+
Салицин	+	+	+	+
Маннит	—	—	—	—
Рамноза	—	—	—	—
Ксилоза	—	—	—	—
Сорбит	—	—	—	—
Арабиноза	—	—	—	—

катора фенолфталеина до нейтральной реакции. Активная кислотность — это концентрация водородных ионов. Она выражается отрицательным логарифмом концентрации ионов водорода — рН. Молочная кислота, образующаяся при сбраживании молочного сахара, нейтрализуется буферными системами молока. Вследствие высокой буферной емкости молока рН кефира в конце сквашивания при титруемой кислотности 75–80 °Т составляет лишь 4,85–4,75. Для свежего молока рН составляет 6,47–6,67, а титруемая кислотность — 16–18 °Т. То есть при сквашивании молока резко меняется титруемая кислотность, а рН меняется не столь значительно.

Для производственных штаммов аципола характерна высокая активность кислотообразования — выше 200 °Т при инкубации в течение 48 ч. Это свойство предопределяет антагонистическую активность штаммов *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ в отношении патогенных бактерий.

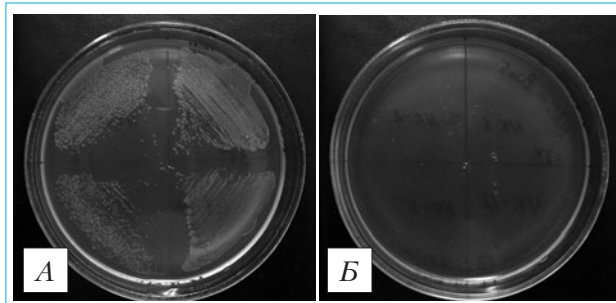


Рис. 4. Рост культур *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ на среде с содержанием: А — метронидазола (150 мг/мл) и Б — ванкомицина (5 мг/мл)

Производственные штаммы аципола антагонистически активны в отношении *S. sonnei* 5063, *S. flexneri* 337, 170, *E. coli* 157, *P. mirabilis* 56/10, *P. vulgaris* 401, *S. aureus* 209. При засеве культур перпендикулярным штрихом к зоне роста *L. acidophilus* NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂ зоны угнетения тест-штаммов составляют не менее 20 мм.

С целью выявления чувствительности к различным антибактериальным веществам производственные штаммы аципола тестировали на способность к выживанию при различных концентрациях метронидазола и ванкомицина (рис. 4). Культуры бактерий засеивали на твердую среду MRS с концентрациями метронидазола 50, 100 и 150, 200 мкг/мл, при которых все штаммы показывали нормальный рост. В то же время при добавлении в среду культивирования ванкомицина в концентрации 5 мкг/мл рост культур отсутствовал.

Таким образом, производственные штаммы аципола резистентны к метронидазолу и чувствительны к ванкомицину.

При подведении итогов исследований *in vitro*, можно сделать вывод о том, что культуры, входящие в состав аципола:

- принадлежат к виду *L. acidophilus*,
- не содержат мобильной генетической информации,
- способны к выживанию в верхних отделах ЖКТ,
- синтезируют экзополисахариды,
- синтезируют витамины,
- продуцируют минимально низкий уровень биогенных аминов,
- ферментируют лактозу, галактозу и другие дисахариды,
- резистентны к метронидазолу и чувствительны к ванкомицину.

Выводы

Отечественный пробиотический препарат «Аципол» по своим качественным параметрам соответствует основным требованиям, предъявляемым к современным пробиотикам.

Список литературы

1. Материалы круглого стола «Рациональный выбор пробиотика в практике гастроэнтеролога» (Москва, 18 декабря 2006 г.) // Рос. мед. вести. — 2007. — Т. 12, № 4. — С. 46–48.
2. Материалы научно-практической конференции «Probiotech 2007». — Нант, Франция, 11–12 июня 2007 г.
3. Boyer T.G., Chen P.L., Lee W.H. Genome mining for human cancer genes: wherefore art thou? // Trends Mol. Med. — 2001. — Vol. 7, N 5. — P. 187–189.
4. Chakraborty A., Das S., Majumdar S. et al. Use of RNA arbitrarily primed-PCR fingerprinting to identify *Vibrio cholerae* genes differentially expressed in the host following infection // Infect. Immun. — 2000. — Vol. 68. — P. 3878–3887.
5. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis // BMJ. — 2002. — Vol. 324, N 8. — P. 1350–1361.
6. Fuller R. Probiotics in man and animals // J. Appl. Bacteriol. — 1989. — Vol. 66, N 5. — P. 365–378.
7. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 30, N 1. — P. 54–60.
8. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: Joint FAO/WHO Working Group meeting. — London, Ontario, Canada, 30 April–1 May 2002.
9. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. — Cordoba, Argentina, 1–4 October 2001.
10. Leblond-Bourget N., Philippe H., Mangin I., Decaris B. 16S rRNA and 16S to 23S internal transcribed spacer sequence analyses reveal inter- and intraspecific *Bifidobacterium phylogeny* // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1996. — Vol. 46, N 1. — P. 102–111.
11. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms // Science. — 1965. — N 12. — P. 747–748.
12. Lodinova-Zadnikova R., Cukrowska B., Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years) // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2003. — Vol. 131, N 3. — P. 209–211.
13. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 4. — P. 812–822.
14. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, N 2 (suppl.). — P. 396–402.
15. Stanton C., Gardiner G., Meehan H. et al. Market potential for probiotics // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73 (suppl. 2). — P. 476–483.
16. Torriani S., Zapparoli G., Dellaglio F. Use of PCR-based methods for rapid differentiation of *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* and *L. delbrueckii subsp. lactis* // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — Vol. 65. — P. 4351–4356.

УДК 616.34-002-092

Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей

Б.О. Мацукатова, С.И. Эрдес, М.А. Ратникова

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

Systemic manifestations of chronic inflammatory bowel diseases in children

B.O. Matsukatova, S.I. Erdes, M.A. Ratnikova

Цель обзора. Представить клиническую картину, методы диагностики и подходы к лечению системных проявлений *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК) у детей.

Основные положения. Внекишечные проявления встречаются у 25–60% больных ВЗК – более чем у 40% больных *болезнью Крона* (БК) и существенно ниже у больных *язвенным колитом* (ЯК). При сравнении частоты внекишечных проявлений ЯК и БК у детей и взрослых оказалось, что у детей реже встречаются поражения суставов (13% при БК и 7% при ЯК против 28 и 26% у взрослых), глаз (менее 1% при БК и ЯК против 4% при ЯК у взрослых), кожи (7% при БК и 1% при ЯК против 14 и 19% у взрослых). Представлено клиническое наблюдение ребенка 10 лет с неспецифическим язвенным колитом, у которого заболевание манифестировало суставным синдромом, что значительно осложнило диагностику.

Заключение. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует своевременному установлению диагноза ВЗК и назначению адекватной терапии при возможном атипичном варианте болезни, что позволяет добиться стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, внекишечные проявления.

The aim of review. To present clinical pattern, methods of diagnostics and approaches to treatment of systemic manifestations of *inflammatory bowel diseases* (IBD) in children.

Original positions. Extraintestinal manifestations are present in 25–60% of patients of IBD – over 40% of patients with *Crohn's disease* (CD) and is much rare in patients with *ulcerative colitis* (UC). At comparison of frequency of extraintestinal manifestations of UC and CD at children and adults appeared, that children have less often lesions of joints (13% at CD and 7% at UC vs. 28 and 26% in adults), eyes (less than 1% at CD and UC vs. 4% at UC in adults), skin (7% at CD and 1% at UC vs. 14 and 19% at adults). Clinical case of 10 years-old child with ulcerative colitis in whom disease was manifested by joint lesions that considerably complicated diagnostics is presented.

Conclusion. Correct treatment of extraintestinal signs promotes well-timed establishment of the IBD diagnosis and prescription of adequate treatment at possible atypical variant of disease that allows to achieve sustained remission, to avoid complications and prevents development of treatment resistance.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations.

Блезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — два основных *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК), представляющие собой аутоиммунные нарушения неизвестной этиологии. Однако при ВЗК поражаются и многие другие системы и органы [13]. Системные внекишечные проявления встречаются у 25–60% больных ВЗК [1, 3, 24]. Эти проявления характерны как для ЯК, так и для БК (более чем у

40% больных БК и существенно ниже у больных ЯК) [1, 3]. У 8,4% детей внекишечные проявления являются первыми симптомами заболевания [6].

Среди внекишечных проявлений различают как связанные, так и не связанные с активностью процесса в кишечнике. К первым относят поражения кожи и слизистых оболочек (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный сто-

матит), глаз (эписклерит, увеит, иридоциклит), суставов (периферический артрит). К не связанным с активностью болезни проявлениям относят следующие: сакроилеит, анкилозирующий спондилоартрит, первичный склерозирующий холангит [2].

При сравнении частоты внекишечных проявлений ЯК и БК у детей и взрослых оказалось, что у детей реже встречаются поражения суставов (13% при БК и 7% при ЯК против 28 и 26% у взрослых), глаз (менее 1% при БК и ЯК против 4% при ЯК у взрослых), кожи (7% при БК и 1% при ЯК против 14 и 19% у взрослых) [9]. Наиболее частыми внекишечными проявлениями ВЗК считаются поражения кожи и суставов [4, 18, 26].

К поражениям кожи относятся узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит.

Узловатая эритема — наиболее частое кожное проявление при хронических ВЗК. Это горячий на ощупь пораженный участок кожи красного цвета, локализующийся на передней поверхности голеней. Появление узловой эритемы соответствует в большинстве случаев активности хронического ВЗК. На фоне лечения она исчезает, оставляя после себя экхимозы, а затем участки гипопигментации [1, 15].

Гангренозная пиодермия чаще встречается при ЯК и реже при БК. Поражение начинается с образования гнойной пустулы, которая постепенно переходит в язву размерами до 4 см. Локализация преимущественно на разгибательной поверхности нижних конечностей. Патогенез остается недостаточно ясным. В лечении наилучшие результаты достигнуты при использовании комбинации местного воздействия на рану с терапией системными кортикостероидами или циклоспорином А. В некоторых случаях после резекции воспалительно-измененных участков кишечника наблюдается заживление очагов поражений [1, 11].

Поражения полости рта и кожи лица наблюдаются при БК в 6–30%. Они проявляются отеком и язвами губ, язвами и афтами на слизистой оболочке десен и щек. К числу факторов, способствующих возникновению афт на слизистой оболочке полости рта, можно отнести дефицит железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ или недостаточную выработку иммуноглобулина А. Терапия системными кортикостероидами или их местное применение способствуют заживлению поражений у 50% больных [1, 23].

Поражения суставов включают в себя артриты, сакроилеит и анкилозирующий спондилит.

При ЯК и БК с поражением толстой кишки частота артритов достигает 40–60% [16, 18]. Чаще всего страдают коленные (80–70%), тазобедренные (80%) и голеностопные (40–50%) суставы, далее следуют локтевые (10–30%), межфаланговые (25%) и плюсовые (10%). Возможно

одновременное поражение нескольких суставов. Артриты носят асимметричный характер, воспалительный процесс может переходить с одного сустава на другой. Заболевание обычно начинается остро: в суставах постепенно накапливается выпот, кожа над ними становится гиперемизированной и горячей на ощупь. Однако у большинства больных артриты не приводят к деформации или деструкции суставов. Все явления быстро стихают на фоне терапии основного заболевания кортикостероидными препаратами или сульфасалазином. Проведение колэктомии у больных ЯК способствует прекращению рецидивирования артритов [11].

Сакроилеит обнаруживается у 50% больных ВЗК. В 90% случаев он протекает бессимптомно, диагностируется при помощи рентгенологического или магнитно-резонансного исследования. Существующий на протяжении нескольких лет сакроилеит может предшествовать манифестации БК или ЯК. Обычно он не требует медикаментозного лечения. При необходимости применяются нестероидные противовоспалительные препараты [14].

Сакроилеит может быть ранним проявлением анкилозирующего спондилита. Симптомы последнего нередко предшествуют клинической манифестации БК или ЯК. У мужчин встречается чаще, чем у женщин. Отличительными особенностями клинической картины служат боли в поясничной области, утренняя скованность, улучшение состояния при движении [14, 25]. Анкилозирующий спондилит развивается почти у 60% больных хроническими ВЗК, у которых выявляется HLA B27. Течение заболевания обычно прогрессирует и приводит к ограничению двигательной активности. Лечение заключается в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов.

Частота различных воспалительных заболеваний глаз у больных БК и ЯК составляет от 4 до 10%. При БК они встречаются чаще, чем при ЯК, а при илеоколите и колите — чаще, чем при изолированном поражении тонкой кишки [1]. Основными заболеваниями глаз при ВЗК являются склерит, эписклерит, иридоциклит и увеит [22].

Склерит и эписклерит характеризуются изменениями в виде гиперемии склер и конъюнктивы, а также инъекции склер, которые сопровождаются умеренным жжением и раздражением. Эписклерит наблюдается примерно у 3–4% пациентов, часто протекает бессимптомно и имеет хороший прогноз [24].

К клиническим симптомам иридоциклита относятся боли в глазах, появление пелены перед глазами и головные боли. Эти симптомы чаще предшествуют кишечным проявлениям ВЗК и не зависят от его активности. При исследовании,

проведенном с помощью щелевой лампы, обнаруживаются перилимбическая эритема, инъекция конъюнктивы, а также увеличение числа клеток воспаления в передней камере. Следствием иридоциклита является образование спаек между радужной оболочкой и передней поверхностью хрусталика с нарушением формы зрачка и расстройствами его функции. Лечение сводится к местному применению кортикостероидов [1, 24].

Увеит проявляется болью, фотофобией, ощущением пелены перед глазами и требует немедленного вмешательства для предотвращения рубцевания и ухудшения зрения [5]. В лечении быстрый эффект обычно дает кортикостероидная терапия.

Поражения печени и желчевыводящих путей часто встречаются при ЯК и БК. В первую очередь это жировая инфильтрация печени и перихолангит, затем следуют первичный склерозирующий холангит, желчнокаменная болезнь, гранулематозный гепатит и цирроз печени.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) наблюдается примерно у 2–7,5% больных ВЗК. С другой стороны, от 70 до 90% больных ПСХ страдают ВЗК (в 50–70% случаев ПСХ сочетается с ЯК, в 10–12% — с БК, в 10–25% встречается изолированный вариант) [6]. Несмотря на то, что ПСХ считается редким проявлением в педиатрической практике, его частота у детей, страдающих ВЗК, достигает 13% [7, 17]. Болезнь характеризуется возникновением участков сужения внутри- и внепеченочных желчных протоков с их отчетливым престенотическим расширением. Этиология ПСХ не известна. Установлена взаимосвязь с антигенами HLA-B8 (60–80%), DR3 (25–70%), DRW52 (100%); у HLA DR3-позитивных больных неспецифическим ЯК вероятность ПСХ увеличивается в 10 раз.

Клиническая картина ПСХ очень вариабельна. Вначале заболевание протекает бессимптомно и характеризуется лишь повышением уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП). Наиболее частые симптомы: утомляемость, зуд, желтуха, потеря массы тела, лихорадка и боли в животе [12, 21]. В крови обнаруживаются увеличение активности АлАТ и АсАТ (90% случаев), незначительная гипербилирубинемия, повышение содержания IgM, уровня циркулирующих иммунных комплексов (70% случаев), а также различные антитела — антинуклеарные, антимитохондриальные, антитела к гладкой мускулатуре. С помощью УЗИ у больных ПСХ выявляется утолщение стенок желчных протоков. Компьютерная томография позволяет определить минимально расширенные участки на протяжении желчных протоков. Методом выбора при диагностике ПСХ является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Терапия ПСХ предусматривает применение

урсодезоксихолевой кислоты (15–20 мг/кг/сут), которая способна замедлить прогрессирование болезни и развитие холангиогенной карциномы [6, 9, 10]. Хирургическое вмешательство предусматривает бужирование гепатохоледоха с наложением Т-образного дренажа при условии значительной стриктуры желчных протоков. Кроме того, применяют билатеральную гепатикоеюностомию. Однако наиболее эффективна трансплантация печени: годовичная выживаемость у больных ПСХ после пересадки печени составляет 71–89%, двухлетняя — 83%, пятилетняя — 66–72%.

Жировая инфильтрация печени при ВЗК встречается в 20–40% [8, 20]. Протекает бессимптомно. Наблюдается только у пациентов с тотальными формами ЯК, имеющих хроническое непрерывное течение процесса в толстой кишке.

В ряде случаев при биопсии печени у больных ВЗК выявляется перихолангит. При тяжелой форме БК он регистрируется с частотой от 20 до 80% [8, 20]. Клинически проявляется интермиттирующими эпизодами холестаза, внезапным появлением желтухи и зуда.

Гранулематозный гепатит наблюдается у 1% больных хроническими ВЗК. При этом гранулемы обнаруживаются в печеночных долях. Клинические признаки: лихорадка, желтуха, повышение уровня щелочной фосфатазы и билирубина. У 1–5% больных хроническими воспалительными заболеваниями печени отмечается развитие микро- и макронодулярного цирроза печени. В большинстве случаев это заболевание является поздним осложнением перихолангита и ПСХ [1, 8, 20].

Клинический пример

Мальчик Данила 10 лет поступил в клинику с жалобами на учащение и изменение стула (кашицеобразный, с примесью слизи и прожилками крови), вздутие живота, отрыжку, энантему на небе, отек правой кисти. Из анамнеза заболевания: в конце февраля 2007 г. возникли боль в правом тазобедренном суставе и лихорадка, которые продолжались 2 дня и были купированы ибуклином. В начале марта боли в тазобедренном суставе возобновились. В этот же период наблюдались боли в животе и учащение стула. В конце марта повторился эпизод лихорадки и болей в тазобедренном суставе. В общем анализе крови: лейкоциты $10,5 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 13 мм/ч, на рентгенограмме тазобедренных суставов патологии не выявлено. В начале апреля на фоне артралгий участился стул до 3–5 раз в сутки, стал разжиженным, в испражнениях появилась кровь.

С 06 по 16.04 мальчик находился в Ставропольской инфекционной больнице с диагнозом: кишечная инфекция неизвестной этиологии, энтероколит, среднетяжелая форма; осложнение — артралгии. При обследовании общие анализы

крови и мочи без патологии, результаты исследования на антитела к антигенам шигелл, сальмонелл, иерсиний — отрицательные, на антистрептолизин-О, *ревматоидный фактор* (РФ) — отрицательные. Проводилось лечение левомецетином, мазью «диклофенак» местно на суставы. В конце апреля опять появились те же симптомы: учащенный (до 2–7 раз в сутки), разжиженный стул с примесью крови, артралгии. При обращении в поликлинику поставлен диагноз: ревматоидный артрит. В анализах: РФ — отрицательный, *С-реактивный белок* (СРБ) — 2 мг/л (норма до 6).

В начале мая в связи с появлением болей в левых коленном и голеностопном суставах мальчик госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на флегмону левой стопы. Диагноз не подтвердился. При проведении пункции левого голеностопного сустава выделено серозное отделяемое. Вскоре переведен в кардиоревматологическое отделение. Здесь появились отек правых стопы и кисти, геморрагическая сыпь на конечностях, ягодицах, половом члене с его отеком на фоне гипертермии. Сохранялся разжиженный стул. Проводилось лечение: пульс-терапия метипредом (10 мг/кг), затем преднизолоном *per os* (1 мг/кг) в максимальной дозе 25 мг/сут, гепарином, антиагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами, левомецетином, назначена ГБО. В общих анализах: лейкоцитоз до $23,9 \times 10^9$ /л, умеренное увеличение СОЭ до 14 мм/ч, в биохимическом анализе: повышение активности АЛАТ до 42 ЕД/л (при норме до 32), иммуноглобулины М, G в норме, СРБ — положительный, антистрептолизин-О — отрицательный, антитела к уреазе, хламидиям, микоплазме — отрицательные. Поставлен диагноз: узелковый периартериит, тромбангиитический синдром, активность 1 стадии, обострение. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась геморрагическая сыпь на коже и на слизистой оболочке рта, периодически беспокоили боли в голеностопных суставах, отмечались разжиженный стул с примесью крови, головные боли, повышение АД до 120/70 мм рт. ст. Доза преднизолона была повышена до 27 мг/сут, к терапии добавлены фраксепарин, тромбоасс, дважды проведена пульс-терапия циклофосфаном по 400 мг за введение.

С сентября 2007 г. мальчик наблюдается в клинике детских болезней ММА им. И.М. Сеченова. В ходе обследования диагноз «узелковый периартериит» был исключен. При колоноскопии выявлены эрозивно-геморрагический колит, перианальный дерматит. По результатам гистологического исследования биоптатов из всех отделов толстой кишки сделано заключение: хронический диффузный колит, сигмоидит, проктит (выражен-

ное обострение), свежие эрозии, множественные геморрагии. При проктосигмоидоскопии выявлены сглаженность складок сигмы без сужения, умеренное снижение тонуса кишки, диффузная гиперемия, скудный сосудистый рисунок, рыхлость слизистой оболочки, фаза умеренной активности. Заключение: неспецифический язвенный колит. Данные эзофагогастродуоденоскопии: терминальный эзофагит, распространенный гастрит, бульбодуоденит.

На УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки дискинезии желчевыводящих путей, синдрома дисхолии, уплотнение стенок желчного пузыря, утолщение и «слоистость» общего желчного протока, уплотнение и утолщение перипортального тракта, увеличение размеров печени, «пестроты» паренхимы, реактивные изменения в поджелудочной железе. Изменения желчного пузыря, общего желчного протока и перипортального тракта служат проявлениями первичного склерозирующего холангита.

Помимо этого на наличие ПСХ указывали выявленные изменения в крови: СОЭ — 14–7 мм/ч, повышение активности трансаминаз (АсАТ до 1,3 N, АлАТ до 4,6 N, γ -ГТП до 7,4 N). Было также проведено иммуногенетическое обследование: обнаружены HLA-антигены I класса — A24(9), A26(10), B51(5), B8; HLA-антигены II класса локуса DRB1 — 01, 17 (03). Из них B8 и DR3 являются диагностическими маркерами ВЗК и указывают на генетическую предрасположенность к развитию ПСХ у данного больного.

В настоящее время диагноз: тотальный, среднетяжелого течения неспецифический язвенный колит, обострение с внекишечными проявлениями — геморрагический микротромбоваскулит, кожно-висцеральная форма, первичный склерозирующий холангит; хронический гастрит (обострение); хронический дуоденит (обострение); терминальный эзофагит; функциональные изменения желчевыводящих путей; вторичные изменения поджелудочной железы; кишечный дисбактериоз; медикаментозный синдром Иценко—Кушинга.

Таким образом, ВЗК является системным заболеванием с крайне разнообразной клинической картиной поражения кишечника и большим спектром возможных внекишечных проявлений, что крайне затрудняет первичную диагностику. Часто кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или протекают субклинически. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует своевременному установлению диагноза и назначению адекватной терапии при возможном атипичном варианте болезни, что, в свою очередь, позволяет добиться более стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2001. — 528 с.
2. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2007. — 184 с.
3. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю., Репина И.Б. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм. — www.gastro.ru.
4. Златкина А.Р., Белоусова Е.А. Внекишечные проявления болезни Крона // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 6. — С. 60–64.
5. Кушнир И.Э. Внекишечные проявления хронических ВЗК // Мед. газета «Здоровье Украины». — № 7/1. — 2007. — С. 64–67.
6. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени: Практическое руководство / Под ред. В.Ю. Голофеевского, С.И. Ситкина: Пер. с нем. — Dr. Falk pharma GmbH, 2004. — 96 с.
7. Цимбалова Е.Г. Клинико-лабораторные проявления и критерии активности воспалительных заболеваний кишечника у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. — С. 233–236.
9. Behrens R. Practice manual. — Dr. Falk pharma GmbH, 2003.
10. Beuers U., Spengler U., Kruis W. et al. // Hepatology. — 1992. — Vol. 16. — P. 707–714.
11. Callen J.P. Pyoderma gangrenosum and related disorders // Med. Clin. North Am. — 1989. — Vol. 73. — P. 1247–1261.
12. Esber E.J., Ferguson D.R. Primary sclerosing cholangitis // Gastroenterologist. — 1994. — Vol. 2. — P. 131–146.
13. Evans P.E. Inflammatory Bowel Disease Clinic, Division of Gastroenterology and Hepatology, Miles and Shirley Fiterman Center for Digestive Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota Authors'. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations. — www.pubmedcentral.nih.gov.
14. Gravalles E.M., Kantrowitz F.G. Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 703–709.
15. Gregory B., Ho V.C. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Pt. 2 // J. Am. Acad. Dermatol. — 1992. — Vol. 26. — P. 371–383.
16. Hodson H.J.F. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease / Ed. G. Jarnerot. — 1992. — P. 515–536.
17. Hyams J.S. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1994. — Vol. 19. — P. 7–21.
18. Israel D.M., Olson A.D. Arthritis as the manifestation of inflammatory bowel disease in early infancy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1989. — Vol. 9. — P. 123–125.
19. Kamm A.M. Inflammatory bowel disease. — Martin Dunitz Ltd, 1999. — 98 p.
20. Kirsner J.B. «Nonspecific» inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) after 100 years — what next? // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 31. — P. 651–658.
21. Lee Y.-M., Kaplan M.M. Primary sclerosing cholangitis // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 924–933.
22. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L., Shah S.A. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. — 2004. — Vol. 10. — P. 135–139.
23. Plauth M., Jenss H., Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease // J. Clin. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 13. — P. 29–37.
24. Salmon J.F., Wright J.P., Murray A.D.N. Ocular manifestation in Crohn's disease // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 480–484.
25. Scarpa R., D'Arienzo A., Del Puente A. et al. Reverse correlation between extent of colon involvement and number of affected joints in patients with ulcerative colitis // Am. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85. — P. 331–332.
26. Taravela F. Inflammatory extraintestinal manifestations associated with IBD. — International, 1994. — P. 232–236.

УДК 616.34-009.11-036.12-07:616.748.1-002

Современные принципы лечения запоров

М.А. Ливзан

(ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава)

Modern principles of constipation treatment

M.A. Livzan

Цель обзора. Представить современные подходы к назначению слабительных препаратов при лечении запоров.

Основные положения. Слабительные средства обладают различным механизмом действия. При эпизодически возникающих запорах наиболее эффективны стимулирующие слабительные. Наличие pH-зависимой оболочки, благодаря которой действующее вещество доставляется к толстой кишке, а также предсказуемый по времени наступления эффект и профиль безопасности выделяют дульколак (бисакодил) среди средств этой группы. При хронических запорах с необходимостью длительной терапии лучшие результаты лечения отмечаются при применении осмотических слабительных, которые в случае резистентных запоров назначаются в сочетании со стимулирующим слабительным.

Заключение. Слабительные препараты должны назначаться дифференцированно с учетом различий в механизмах их действия.

Ключевые слова: запоры, слабительные средства, бисакодил.

The aim of review. To present up-to-date approach to prescription of laxatives at treatment of constipation.

Original positions. The laxatives are agents with the various mode of action. At incidentally developing constipation stimulative laxatives are most effective. Presence of pH-dependent coating due to which the active substance is delivered to the large intestine, and also predictive time of the effect onset and safety profile make dulcolax (Bisacodyl) an agent of choice among drugs of this group. At chronic constipation with necessity of prolonged treatment the best results of treatment are obtained at application of osmotic laxatives which in case of resistant constipation are prescribed in combination with stimulative purging.

Conclusion. Laxatives prescription should be differentiated with account of differences in mechanisms of their action.

Key words: constipations, laxatives, Bisacodylum.

В практике врача большой удельный вес занимают заболевания, при которых назначают препараты, относящиеся к безрецептурным, а нередко пациент еще до консультации врача самостоятельно, ориентируясь на мнение знакомых и родственников, принимает средства этой группы. Так, согласно эпидемиологическим данным, при распространенности запоров среди взрослой популяции пациентов не менее 15% по назначению врача приобретает лишь 10% слабительных средств [14, 23, 25]. Максимальная частота запоров ассоциируется с социально-экономическим статусом, уровнем физической активности, возрастом старше 65 лет [2]. Однако рассматриваемое положение не столь однозначно. Среди препаратов, приобретаемых женщинами в возрасте до 40 лет, слабительные средства уступают лишь гормональ-

ным контрацептивам [19]. Запоры существенно влияют на качество жизни пациентов, снижают производительность их труда, что делает эту патологию и соответственно выбор оптимальной терапии с позиций ее эффективности и безопасности весьма важной социально-экономической проблемой [7].

Запоры — нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной нормой или систематическим недостаточным опорожнением кишечника [1]. В соответствии с Римскими критериями III [8] субъективные и объективные признаки функциональных запоров включают в себя:

А — натуживание в течение по крайней мере 25% от всего времени акта дефекации;

В — шероховатый или твердый стул по крайней мере в 25% всех актов дефекации;

С — ощущение неполной эвакуации по крайней мере в 25% всех актов дефекации;

Д — ощущение аноректальной обструкции/блокады по крайней мере в 25% всех актов дефекации;

Е — необходимость мануальных приемов для облегчения по крайней мере в 25% актов дефекации (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна);

Ф — отмечается менее 3 актов дефекации в неделю; самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных средств.

При диагностике причин и выборе оптимального для больного препарата следует определить типы запоров:

- с нормальным транзитом кишечного содержимого;
- с замедленным транзитом вследствие неправильного образа жизни и характера питания, в рамках *синдрома раздраженного кишечника* (СРК);
- обусловленные аноректальными расстройствами.

Кроме того, выделяют временные запоры (продолжаются менее 3 мес), связанные с изменением условий быта и характера пищи, эмоциональным стрессом, депрессией, беременностью, длительным постельным режимом, приемом различных лекарственных препаратов, применением сульфата бария при рентгенологических исследованиях [18].

Хронические запоры встречаются при различных гастроэнтерологических заболеваниях (включая патологию аноректальной зоны), эндокринных и метаболических нарушениях, неврологических заболеваниях, действии психогенных факторов.

При первичном приеме больного, страдающего запорами, предусматривается общее непосредственное обследование, а также проктологическое исследование. Помимо этого, необходимо проведение общего и биохимического анализов крови, общего анализа кала, ультразвукового исследования органов брюшной полости и органов малого таза, фиброколоноскопии с гистологическим исследованием взятых биоптатов (и/или ирригоскопии).

Если при первичном обследовании установлены причины хронических запоров, то дальнейшее лечение осуществляется в соответствии со стандартами выявленного заболевания. Пациенты без органических причин запоров, чьи жалобы отвечают диагностическим критериям функциональных запоров или СРК, могут получать адекватное лечение без проведения дополнительных исследований. В ряде руководств указывается, что у лиц моложе 50 лет, не имеющих симптомов «тревоги» (потеря массы тела, короткий анамнез симпто-

мов, болевой синдром, лихорадка и др.), а также клинических и лабораторных признаков анемии или воспаления, эндоскопическое исследование толстой кишки на первичном этапе не является строго обязательным [1, 20].

Основным критерием эффективности терапии является достижение нормальной консистенции кала и частоты дефекаций 1 раз в 1–2 дня без затруднений [11]. С этой целью применяются как немедикаментозные, так и медикаментозные методы.

Немедикаментозные методы терапии

Следует пересмотреть диету, сформировать у пациента привычку регулярного опорожнения кишечника и активизировать двигательную активность [10, 11]. В качестве общепринятого стандарта на начальном этапе выступают относительно простые меры. Коррекция образа жизни заключается в изменении потребляемой пищи и увеличении физической активности. Больные получают рекомендации соблюдать диету, обогащенную пищевыми волокнами (более 20 г/день). В рационе должны преобладать продукты с высоким содержанием растительной клетчатки: овощи, фрукты, каши, мюсли, хлеб из муки грубого помола, чернослив, курага, инжир. Употребление риса, манной каши, шоколада, сдобных хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий необходимо ограничить. Рекомендуют увеличить объем принимаемой жидкости до 1,5–2 л в сутки, а в выборе напитков отдавать предпочтение минеральной воде, сокам (морковному, персиковому, абрикосовому, сливовому, тыквенному) и кисломолочным продуктам. От какао, черного крепкого чая и сладких газированных напитков желательно отказаться или значительно ограничить их употребление.

Помимо этого, с больным обсуждаются режим дня и привычки, связанные с осуществлением акта дефекации. Акцентируется внимание на распознавание позыва на дефекацию и обеспечение условий для его реализации [24]. Рекомендуется прибегать к натуживанию только при наличии позыва. Пациентам необходимо усилить двигательную активность, выполнять физические упражнения для укрепления мышц передней брюшной стенки и тазового дна.

К немедикаментозным методам терапии относятся и «биофидэктерация» (biofeedback), нацеленная на выработку и поддержание эффективно натуживания при позыве на дефекацию [13].

Медикаментозные методы терапии

Если при хронических запорах немедикаментозные меры не позволяют достичь нормализации частоты и характера стула либо если мы имеем

Таблица 1

Определение степени доказательности (для методов лечения)

Метод лечения	Степень доказательности
А — вмешательство настоятельно рекомендуется	Высококачественный систематический обзор, мета-анализ
Е — вмешательство настоятельно не рекомендуется	Большие рандомизированные контролируемые исследования с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
В — вмешательство рекомендуется	Небольшие рандомизированные контролируемые исследования с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования
Д — вмешательство не рекомендуется	Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
С — вмешательство возможно, но не гарантированы результаты	Ретроспективные сравнительные исследования Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы Неформализованный опыт экспертов

дело с эпизодическими запорами и необходимостью достижения быстрого эффекта, назначаются слабительные средства [21, 23].

Клинические рекомендации, разрабатываемые на основе доказательных данных, полученных при крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях и в ходе обобщающих систематизированных обзоров и мета-анализов, предполагают выбор наиболее эффективных и безопасных средств [3, 12]. Как известно, в настоящее время выделяют несколько уровней доказательности лечебных рекомендаций (табл. 1) [12].

Эффективность различных групп слабительных препаратов целесообразно оценивать с учетом данных о степени ее доказательности.

1. Слабительные, содержащие пищевые волокна

Эти препараты содержат пустые клеточные оболочки растений, которые набухают после их приема и таким образом удерживают воду в просвете кишечника.

Таблица 2

Информация о безопасности применения слабительных средств у беременных согласно требованиям FDA

Лекарственный препарат	Категория	Средняя доза
Полиэтиленгликоль	С	17 г/сут
Лактулоза	В	15–30 мл/сут
Сена	С	17–34 мг/сут
Бисакодил	В	5–30 мг/сут

Примечание. Класс В: нет доказательств повреждающего действия на плод (принимались ограниченным числом беременных). Класс С: возможно обратимое воздействие на плод (эмбриотоксическое действие у животных); контролируемые исследования у людей не проводились.

Исследования, оценивающие эффективность псиллума (препарат мукофальк), характеризуются коротким периодом наблюдения и недостаточным объемом выборки. Слабительный эффект препаратов этой группы имеет уровень рекомендаций В [11, 15].

2. Осмотические слабительные

Содержат плохо абсорбируемые ионы или молекулы, повышающие осмотический градиент. К препаратам данной группы относятся лактулоза, полиэтиленгликоль, гидроксид магния.

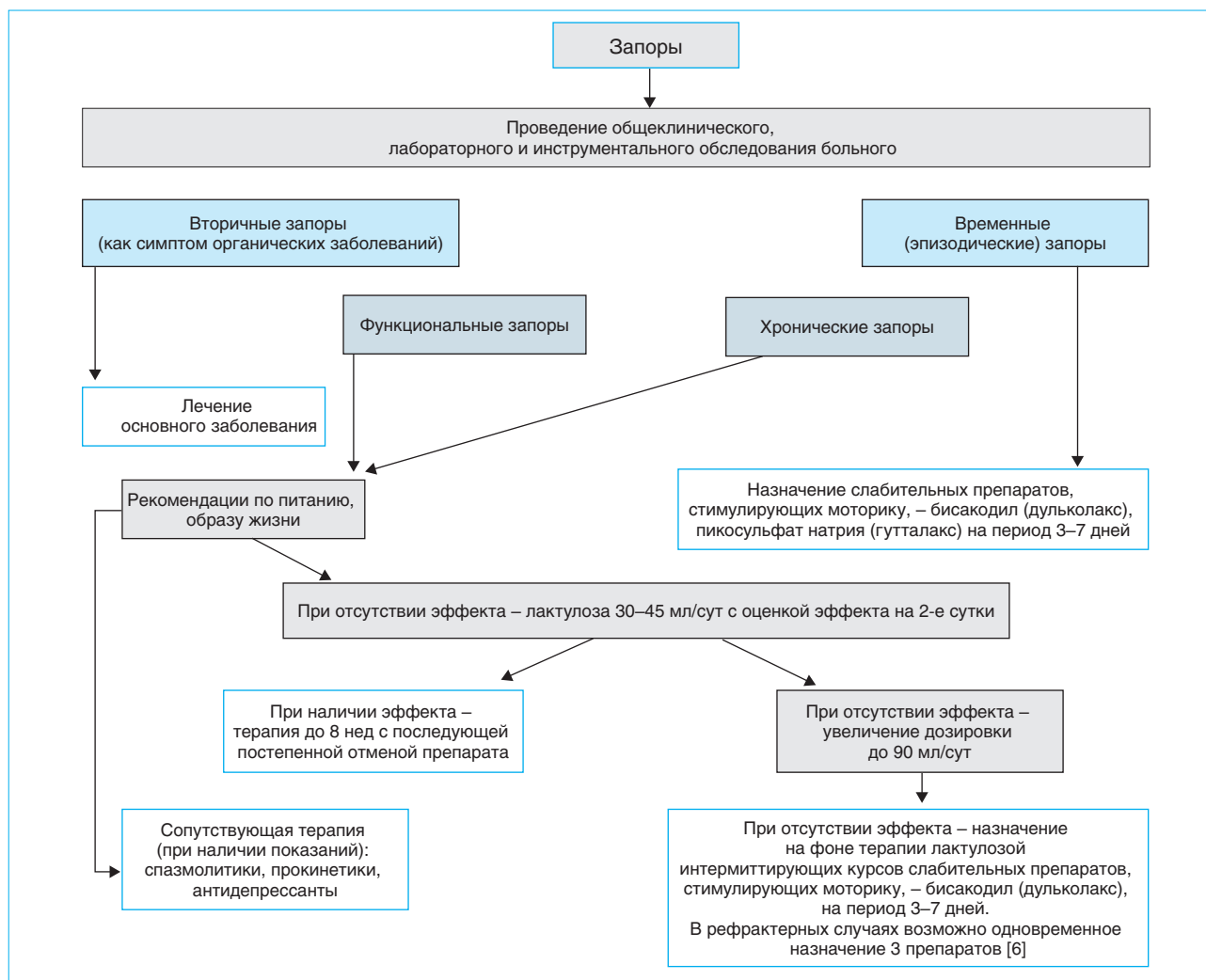
Лактулоза (нормазе, дюфалак) и полиэтиленгликоль увеличивают частоту стула и нормализуют консистенцию кала у пациентов с хроническими запорами (уровень рекомендаций А) [2, 11]. Доказательность эффективности длительного применения гидроксида магния при лечении хронических запоров в настоящее время признана недостаточной.

3. 5-НТ 4-агонисты

Тегасерод (Zelnorm) — агонист 5-НТ 4 пресинаптических рецепторов стимулирует перистальтическую активность кишечника, нормализует консистенцию кала и способствует у больных с хроническими запорами появлению позывов на дефекацию (уровень рекомендаций А). Однако согласно результатам проведенных в 2007 г. по инициативе FDA 29 рандомизированных, контролируемых исследований с коротким периодом наблюдений (1–3 мес), тегасерод оказался способным повышать риск возникновения инфаркта миокарда [9].

4. Активаторы хлоридных каналов

Любипростон (Amitiza) представляет собой активатор 2-го типа хлоридных каналов, усиливает кишечную секрецию без изменения концентрации электролитов в сыворотке крови, ускоряет пассаж кишечного содержимого. Показано, что



Алгоритм выбора слабительного средства

эффективность препарата превышает таковую при применении плацебо. К концу 2006 г. было завершено 11 исследований, однако только 3 из них соответствовали необходимому протоколу. Серьезных побочных эффектов отмечено не было, хотя на фоне лечения могли возникать тошнота, рвота, головная боль, диарея. За недостаточностью доказательных данных уровень рекомендаций не определен [5, 11].

5. Стимулирующие слабительные

Стимулирующие слабительные способствуют быстрой нормализации частоты и консистенции стула (уровень рекомендаций В) [11]. Безопасность различных представителей этой группы неодинакова. Так, некоторые из них (прежде всего препараты сенны) имеют выраженный дозозависимый эффект (при длительном применении в возрастающих дозах могут привести к тяжелой лаксативной болезни, меланозу слизистой оболочки толстой кишки). В ряде стран, в частности в США, такие слабительные полностью изъяты из аптечной сети [4, 6, 27].

Большая доказательная база накоплена в отношении бисакодила (дульколакс), применяющегося в качестве слабительного препарата более 50 лет. Его эффективность была оценена в более чем 100 клинических исследованиях, выполненных в соответствии с необходимыми требованиями [16, 17].

Бисакодил – производное дифенилметана – является пролекарством. Механизм действия обусловлен прямой стимуляцией нервных окончаний в слизистой оболочке толстой кишки. В водной среде гидролизует с отщеплением ацетильных групп (деацетилирование) и в результате образуется бифенольное соединение, причем этот процесс очень сильно ускоряется под влиянием эндогенных ферментов (так называемых деацетилаз). Деацетилирование бисакодила может происходить в любом отделе пищеварительного тракта. Таблетка имеет pH-чувствительную защитную оболочку, за счет которой происходит высвобождение активного вещества именно в толстой кишке, и таким образом минимизируется побочное системное действие препарата. Вследствие

этого бисакодил подвергается гидролизу в том отделе пищеварительного тракта, где свободное бифенольное соединение может сразу оказать свое действие (в начальном отделе толстой кишки) [7]. Эффект наступает через 6–10 ч, при приеме перед сном — через 8–12 ч.

Как и лактулоза, бисакодил не противопоказан при беременности (табл. 2) и может назначаться, если все немедикаментозные средства не привели к купированию запора [6].

Учитывая важную роль в патогенезе хронических запоров гиперкинезии толстой кишки, спазма физиологических сфинктеров и нарушений координации кишечных сокращений, в лечении таких больных помимо слабительных препаратов могут применяться и спазмолитики, позволяющие нормализовать тонус кишки [26]. В назначении препаратов этой группы выбор следует делать в пользу селективных средств, имеющих макси-

мальную эффективность и минимальный риск побочных эффектов.

К числу лекарственных средств, применяющихся при запорах, принадлежат и антидепрессанты [22]. Их назначение в дополнение к основному лечению целесообразно после консультации психотерапевта.

В обобщенном виде алгоритм выбора терапии у больных, страдающих запорами, выглядит следующим образом (см. рисунок).

Таким образом, медикаментозная терапия запоров предполагает возможность применения нескольких групп препаратов с разным механизмом действия, разным уровнем безопасности и доказательности эффективности. Их выбор должен основываться на результатах тщательного обследования больного и выяснении в каждом конкретном случае ведущего патогенетического механизма возникновения запоров.

Список литературы

1. Баранская Е.К. Запоры // Concilium Provisorum. — 2001. — Т. 1, № 4.
2. Маев И.В. Хронический запор // Лечащий врач. — 2001. — № 7. — С. 53–59.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
4. Badiali D., Marcheggiano A., Pallone F. et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation // Dis. Colon Rectum. — 1985. — Vol. 28, N 4. — P. 241–245.
5. Baker D.E. Lubiprostone: a new drug for the treatment of chronic idiopathic constipation // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2007. — Vol. 7, N 4. — P. 214–222.
6. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation // Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — N 2. — P. 736–749.
7. Dennison C., Prasad M., Lloyd A. et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation // Pharmacoeconomics. — 2005. — Vol. 23. — P. 461–476.
8. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2006. — Vol. 15, N 3. — P. 237–241.
9. FDA Public Health Advisory: Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm). — <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm>. Accessed April 30, 2007.
10. Ghoshal U.C. Review of pathogenesis and management of constipation // Trop. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 28, N 3. — P. 91–95.
11. Graham M.G., Mokrynski G. Evidence-based management of chronic constipation. — Source: Patient Care. — published: May 1. — 2007.
12. Green L. Using evidence-based medicine in clinical practice // Prim. Care. — 1998. — Vol. 25. — P. 391–400.
13. Heyman S., Jones R., Scarlett Y. et al. Biofeedback treatment of constipation: a critical review // Dis. Colon Rectum. — 2003. — Vol. 46. — P. 1208–1217.
14. Hinkel U., Schuijt C., Erckenbrecht J.F. OTC laxative use of sodium picosulfate: results of a pharmacy-based patient survey (cohort study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 46, N 2. — P. 89–95.
15. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72. — P. 2277–2284, 2285.
16. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 691–699.
17. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, N 10. — P. 1479–1488.
18. Lennard-Jones I.E. Clinical classification of constipation // Constipation / Eds. M.A. Camm, J.E. Lennard-Jones. — Wrightson Biomedical Publishing, 1994. — P. 3–10.
19. Lidell E., Luepker R., Baigi A. et al. Medication usage among young adult women: a comparison between Sweden, the USA, and Greece // Nurs. Health Sci. — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 4–10.
20. Longstreth G., Thompson W., Chey W. et al. Functional bowel disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
21. Mihaylov S., Stark C., McColl E. et al. Stepped treatment of older adults on laxatives. The STOOL trial // Health Technol. Assess. Rep. — 2008. — Vol. 12, N 13. — P. 1–160.
22. Müller-Lissner S. The difficult patient with constipation // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21, N 3. — P. 473–484.
23. Müller-Lissner S., Kamm M., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 232–242.
24. Paré P., Bridges R., Champion M. et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment // Can. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21 (suppl. B). — P. 3–22.
25. Peppas G., Alexiou Vangelis G., Mourtzoukou E., Falagas E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review // BMC Gastroenterology. — 2008. — Vol. 8, N 5 doi:10.1186/1471-230X-8-5.
26. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2007. — Vol. 36, N 3. — P. 687–711.
27. Xing J.H., Soffer E. Adverse effects of laxatives // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44. — P. 1201–1209.

УДК 616.348-002.17-342.16

Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых

И.В. Маев¹, Н.Ю. Ивашкина¹, А.А. Самсонов¹, А.Н. Казюлин¹,
Е.С. Вьючнова¹, А.М. Шустер², В.А. Мартьянов²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет,
²ЗАО Мастерфарм)

Potentials of prophylaxis of idiopathic antibiotic-associated diarrhea in adults

I.V. Mayev, N.Yu. Ivashkina, A.A. Samsonov, A.N. Kazyulin, Ye.S. V'yuchnova,
A.M. Shuster, V.A. Mart'yanov

Цель исследования. Установить эффективность применения пробиотика Аципол®, содержащего ацидофильные лактобациллы и инактивированные прогреванием кефирные грибки, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у взрослых.

Материал и методы. В проспективное, рандомизированное, сравнительное открытое исследование включено 225 больных. Пациенты опытной группы ($n=150$) одновременно с антибиотиками принимали Аципол® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед. Больным контрольной группы ($n=75$) пробиотик не назначали. При появлении диареи проводилось обследование для исключения ее инфекционной этиологии. После отмены антибиотиков пациенты в течение 4 нед сообщали о случаях диареи.

Результаты. Встречаемость антибиотикоассоциированной диареи у лиц контрольной группы в проспективном исследовании составила 12%, в ретроспективном исследовании – 2%, т. е. в реальной практике не диагностированные случаи антибиотикоассоциированной диареи среди взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении, составляют в среднем 10%. Из числа пациентов опытной группы, получавших пробиотик, диарея отмечена только у 1 (0,7%) больного в легкой форме.

Выводы. Профилактическое применение Аципола® у взрослых одновременно с антибиотиками снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи в среднем на 11,3%.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, пробиотик.

Aim of investigation. To evaluate efficacy of application of probiotic drug Acipol®, containing acidophilic lactobacilli and kefiric fungi inactivated by warming-up, in prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea in adults.

Materials and methods. Prospective, randomized, comparative open study included 225 patients. Patients of the main group ($n=150$) received Acipol® 1 capsule bid for 2 wks along with antibiotics. Patients of the control group ($n=75$) took no probiotic drug. At development of diarrhea investigation for ruling out of its contagious origin was carried out. After cessation of antibiotics patients reported cases of diarrhea for the following 4 wks.

Results. Frequency of antibiotic-associated diarrhea at patients of the control group in prospective investigation was 12%, in retrospective study – 2%, i.e. in real practice non-diagnosed cases of antibiotic-associated diarrhea in adult patients at hospital stay, make on average 10%. Of patients of the main group receiving probiotic, mild diarrhea was diagnosed only in 1 patient (0,7%).

Conclusions. Preventive application of the Acipol® in adults concurrently with antibiotics reduces risk of antibiotic-associated diarrhea on the average by 11,3%.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, probiotic.

Одним из осложнений антибиотикотерапии у взрослых является диарея [1, 2, 4–6]. В качестве возможных этиологических факторов ее развития рассматриваются *Clostridium perfringens*, бактерии рода *Salmonella*, стафилококк, протей, энтерококк, дрожжевые грибы. Случаи, в которых причины появления жидкого стула в период с начала применения антибиотиков до 4 нед после их отмены не установлены, относят к идиопатической форме антибиотикоассоциированной диареи. Одним из патогенетических механизмов ее развития является воздействие антибиотиков на микрофлору желудочно-кишечного тракта. Нарушения микрофлоры кишечника приводят в ряде случаев к нарушению расщепления углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты и развитию осмотической диареи. Последствием нарушения состава кишечной микрофлоры могут стать изменения энтерогепатической циркуляции желчных кислот, когда повышенное количество деконъюгированных желчных кислот поступает в просвет толстой кишки и стимулирует секрецию хлоридов и воды, что ведет к развитию секреторной диареи. При применении антибиотиков, содержащих в своем составе клавулановую кислоту, диарея может развиваться за счет стимуляции двигательной активности кишечника.

В систематическом обзоре [3] проведен анализ эффективности пробиотиков в предотвращении антибиотикоассоциированной диареи. Результаты 9 двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований представлены в табл. 1.

У нас в стране в течение многих лет для лечения нарушений микрофлоры различного генеза используется Аципол® — отечественный комбинированный пробиотик. Препарат представляет собой лиофилизированную в среде культивирования смесь микробной массы живых антагонистически активных ацидофильных лактобацилл и инактивированных прогреванием кефирных гриб-

ков, содержащих водорастворимый полисахарид. Терапевтический эффект Аципола® определяют содержащиеся в нем живые ацидофильные лактобациллы и полисахарид кефирных грибов.

Целью исследования было выяснить влияние Аципола® на возникновение антибиотикоассоциированной диареи у взрослых. Предстояло изучить встречаемость, характер течения антибиотикоассоциированной диареи и качество ее диагностики у пациентов, находящихся на стационарном лечении, установить эффективность применения Аципола® для профилактики данного заболевания.

Материал и методы исследования

Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи анализировалось в открытом ретроспективном исследовании. Методом сплошной выборки изучено 200 историй болезни пациентов, получавших антибиотики не менее 3 дней по поводу пневмонии (76), обострения хронического пиелонефрита (36), острых воспалительных заболеваний женских половых органов (57), язвенной болезни желудка и у двенадцатиперстной кишки (25), других заболеваний (6). Средний возраст пациентов составил 56,4 года.

Частота развития антибиотикоассоциированной диареи и профилактическая эффективность Аципола® изучены в проспективном, рандомизированном, сравнительном открытом исследовании. Обследовано 225 больных (115 женщин, 110 мужчин, средний возраст — 55 лет). В *опытную группу* включено 150 пациентов: с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки — 55, пневмонией — 38, обострением хронического пиелонефрита — 30, обострением хронического обструктивного бронхита — 18, другими заболеваниями — 9. В *контрольную группу* вошли 75 больных со следующими заболеваниями: пневмония — 39, обострение хронического бронхита — 4,

Таблица 1

Эффективность пробиотиков в профилактике антибиотикоассоциированной диареи

Исследование	Пробиотик	Количество пациентов без диареи, %	
		Пробиотик	Плацебо
Adam et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	96	83
Gotz et al.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	100	86
Surawicz et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	91	78
Wunderlich et al.	<i>E. faecium</i> , SF68	91	73
Tankanow et al.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	34	31
Orrhage et al.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	80	30
McFarland et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	93	85
Lewis et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	79	83
Vanderhoof et al.	<i>Lactobacillus GG</i>	93	74

язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 18, обострение хронического пиелонефрита — 11, другие заболевания — 3. Пациенты опытной группы одновременно с антибиотиками получали Аципол® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед. Больным контрольной группы Аципол® не назначался. При появлении диареи проводилось обследование для исключения ее инфекционной этиологии. После отмены антибиотиков в течение 4 нед сообщалось о случаях диареи.

Результаты исследования и их обсуждение

В ретроспективном исследовании антибиотикоассоциированная диарея отмечена у 4 из 200 больных, т. е. в среднем в 2% наблюдений. Возникла она на 2-й день применения антибиотиков, длительность ее составила $8,1 \pm 2,3$ дня при количестве дефекаций от 4 до 6 раз в сутки.

В проспективном исследовании диарея диагностирована у 9 из 75 пациентов контрольной

группы в первые 3 дня применения антибиотиков (длительность в среднем $5,1 \pm 2,2$ дня). У 5 больных наблюдалось ее легкое, у 4 среднетяжелое течение. Результаты лабораторных исследований позволили исключить инфекционную этиологию заболевания, в том числе *Clostridium difficile*. Среди 150 пациентов опытной группы, получавших Аципол®, диарея отмечена только у 1 (0,7%) больного в легкой форме на 3-й день применения антибиотиков. Лабораторные исследования не выявили наличия бактериальных и вирусных возбудителей. Анализ качества диагностики антибиотикоассоциированной диареи и профилактической эффективности Аципола® проведен с помощью доверительных интервалов разницы долей (табл. 2).

Таким образом, встречаемость антибиотикоассоциированной диареи у лиц контрольной группы в проспективном исследовании составила 12%, в ретроспективном — 2%, т. е. в реальной практике не диагностированные случаи антибиотикоассоциированной диареи у взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении, составляют

Таблица 2

Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи и профилактическая эффективность Аципола®

Показатели	Результаты
<i>Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи</i>	
Количество наблюдений	200
Число диагностированных случаев антибиотикоассоциированной диареи	4
Частота (доля) случаев	0,02
<i>Проспективное исследование</i>	
Контрольная группа (количество пациентов)	75
Число диагностированных случаев антибиотикоассоциированной диареи	9
Частота (доля) случаев	0,12
Опытная группа (количество пациентов)	150
Число диагностированных случаев антибиотикоассоциированной диареи	1
Частота (доля) случаев	0,007
<i>Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи</i>	
<i>Расчет доверительного интервала для разницы долей в ретроспективном и проспективном (контрольная группа) исследовании</i>	
Разница долей	0,1
Объединенная оценка доли	0,047
Стандартная ошибка разницы	0,028
Доверительный интервал при 95% достоверности	0,044–0,156
<i>Профилактическая эффективность Аципола®</i>	
<i>Расчет доверительного интервала для разницы долей в проспективном (контрольная и опытная группы) исследовании</i>	
Разница долей	0,113
Объединенная оценка доли	0,044
Стандартная ошибка разницы	0,029
Доверительный интервал при 95% достоверности	0,057–0,17

при 95% достоверности от 4,4 до 15,6% (в среднем 10%). Представленные результаты свидетельствуют о том, что профилактическое применение Аципола® снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи у взрослых на величину от 5,7 до 17% (в среднем 11,3%). Это при том, что встречаемость антибиотикоассоциированной диареи наблюдается в доверительном интервале 4,6–19,3% (в среднем 12%).

Список литературы

1. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 15. — P. 573–581.
2. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 16. — P. 521–526.
3. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 1361.

Выводы

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость улучшения диагностики антибиотикоассоциированной диареи в повседневной клинической практике.

Профилактическое применение Аципола® у взрослых одновременно с антибиотиками практически полностью исключает возможность развития антибиотикоассоциированной диареи.

4. Katz J.A. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40. — P. 249–255.
5. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73. — P. 430–436.
6. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 365–372.

УДК 615-33.035

Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, И.Г. Пахомова

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Clinical prospects of application of alginate-based agents in the treatment of gastroesophageal reflux disease

Yu.P. Uspensky, N.V. Baryshnikova, I.G. Pakhomova

Цель обзора. Дать оценку терапевтических возможностей препарата на основе альгинатов («Гевискон») в лечении различных форм *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Основные положения. Альгиновые кислоты и альгинаты обладают рядом свойств, позволяющих использовать их у пациентов с ГЭРБ: цитопротективный эффект для поврежденных тканей, высокая сорбционная активность, обволакивающее и антирефлюксное действие. По данным литературы, установлено, что устранение желудочно-пищеводного рефлюкса имело место уже с первого дня приема препарата, а основных клинических симптомов ГЭРБ – в течение 2–3 дней, отмечено положительное терапевтическое действие и при щелочных рефлюксах.

Согласно собственным наблюдениям, применение суспензии «Гевискон форте» в стандартной дозе (по 10 мл после еды 3 раза в день и 10 мл на ночь в течение 14 дней) у большинства больных улучшает показатели суточного pH-мониторирования и значительно уменьшает процент времени с интрагастральным pH < 2 в ночные часы. Снижается частота эпизодов изжоги, вплоть до полного ее исчезновения, что было зарегистрировано уже на 2-й день лечения, при завершении курса терапии данный симптом был полностью купирован. Гевискон обладает хорошими органолептическими свойствами и отличается высокой безопасностью.

Заключение. Гевискон проявляет высокую эффективность в устранении симптомов ГЭРБ и может быть рекомендован в качестве монотерапии для лечения некоторых форм рефлюксной болезни и при любом варианте течения ГЭРБ в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

Ключевые слова: альгинаты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

The aim of review. To assess therapeutic potentials of alginate-based drug («Gaviscon») in treatment of various forms of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Original positions. Alginic acids and alginates have several properties that allow to use them in patients with GERD: cytoprotective effect for damaged tissues, the high sorption activity, coating and antireflux action. On the literature data, it was found, that elimination of gastroesophageal reflux starts from first day of intake of the drug, and relief of the main clinical symptoms of GERD – within 2–3 days. Positive therapeutic effect was also found in alkaline refluxes.

According to original observation, application of suspension «Gaviscon-forte» in a standard dose (10 ml after meal tid and 10 ml at the bedtime) for 14 days in the majority of patients improves scores of 24-hour pH-monitoring and considerably reduces percent of time with intragastric pH < 2 at night-time. Frequency of heartburn attacks decreased, up to complete cessation already from the 2-nd day of treatment. At the end of treatment this symptom has completely stopped. Gaviscon has good organoleptic properties and high safety.

Conclusion. Gaviscon shows high performance in elimination of GERD symptoms and can be recommended as monotherapy for some forms of reflux disease and at any variant of GERD in combination to proton pump inhibitors.

Key words: alginates, gastroesophageal reflux disease.

Невозможно оспорить тот факт, что в структуре гастроэнтерологической патологии в последние годы все большую клиническую и социальную значимость приобретает *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) [1, 5]. Согласно результатам широких эпидемиологических исследований, в странах Западной Европы, США и России распространенность изжоги как основного клинического эквивалента ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40–60%, причем за последние годы отмечается неуклонный рост данного показателя [1, 2]. В 1998 г. ГЭРБ была отнесена к основным популяционно значимым заболеваниям, в наибольшей степени ухудшающим качество жизни человека [3].

Высокая распространенность, тенденция к увеличению заболеваемости на всех континентах, хроническое рецидивирующее течение, отрицательное влияние на качество жизни и психологический статус, трудности лечения выделяют ГЭРБ среди других заболеваний органов пищеварения и определяют необходимость разработки новых алгоритмов тактики ведения и терапии этой группы больных. Кроме того, к отдаленным негативным последствиям ГЭРБ относится развитие пищевода Баррета (до 30% у лиц с эзофагитом) с последующей возможной трансформацией в аденокарциному пищевода, частота обнаружения которой заметно возросла (до 800 случаев на 100 000 населения в год у пациентов с пищеводом Баррета) [1]. Интерес к проблеме ГЭРБ обусловлен также расширением спектра предъявляемых жалоб, в том числе внепищеводного характера, в частности на «загрудинные боли», что диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики ГЭРБ с ишемической болезнью сердца.

В последнее время большое внимание стали уделять функциональной изжоге, диагностическими критериями которой являются: загрудинный дискомфорт или возникновение боли как минимум 1 день в неделю, отсутствие доказательств того, что гастроэзофагеальный рефлюкс лежит в основе предъявляемых жалоб, отсутствие гистопатологической базы нарушения моторики пищевода. Эти критерии должны присутствовать последние 3 мес и начинать регистрироваться как минимум за 6 мес до постановки диагноза. Выделение функциональной изжоги в отдельную форму объясняется тем, что у ряда пациентов по результатам 24-часовой рН-метрии не наблюдается классических признаков ГЭРБ: изжога возникает при отсутствии кислого рефлюкса, что может быть связано с преобладанием щелочного компонента в содержимом рефлюктата, нарушениями периферических механизмов нервной регуляции и висцерального восприятия в пищеводе, повышенной чувствительностью слизистой оболочки пищевода к кислоте (патологическая реакция

на физиологические рефлюксы) [4]. У 30–50% таких больных при проведении рН-мониторирования в пищеводе отмечается неизменная картина кислотной экспозиции, что позволило выдвинуть гипотезу о необходимости выделения этих пациентов в отдельную группу, возможно, в группу больных с функциональной изжогой [4]. Несмотря на различия в патогенетических механизмах формирования ГЭРБ и функциональной изжоги, клиническая симптоматика данных заболеваний практически не различается, а следовательно, и подходы к лечению этих категорий пациентов должны быть сходными.

В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий следующие компоненты: диета и модификация образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защита слизистой оболочки пищевода. Для медикаментозной терапии применяются лекарственные препараты, обладающие кислотонейтрализующей или кислотопоглощающей способностью или ингибирующие кислотопродукцию в желудке в целях повышения рН желудочно-пищеводного рефлюктата: *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), H_2 -гистаминоблокаторы, а также антациды.

Согласно результатам итоговой конференции экспертов в Генвале (1997), посвященной подготовке рекомендаций по диагностике и лечению рассматриваемой патологии, которые отвечали бы уровню доказательной медицины, в качестве стартовой терапии любой формы ГЭРБ предложено использовать ингибиторы протонной помпы, а половина стандартной дозы препаратов данной группы признана оптимальным выбором для поддерживающей терапии заболевания [10]. Однако использование ИПП не свободно от нежелательных явлений. К ним, в частности, относятся: значительное торможение кислотной продукции в желудке, что может способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста из-за резкого снижения бактерицидной способности желудочного сока; обратное увеличение секреции соляной кислоты вследствие увеличения концентрации в крови гормона гастрина по принципу обратной связи; при длительном (в течение нескольких лет) непрерывном применении ИПП в высоких дозах повышение риска развития пневмонии и возникновения переломов шейки бедра, прежде всего у пожилых пациентов [12, 15]. Вместе с тем реакция на прием препаратов данной группы может существенно различаться. Например, для достижения адекватного терапевтического эффекта у пациентов с гиперчувствительным пищеводом требуются более высокие дозы ИПП [4].

Использование препаратов группы антацидов дает быстрый, но кратковременный эффект и также может сопровождаться рядом негатив-

ных явлений. Так, назначение всасывающихся антацидов может приводить к возникновению феномена «рикошета» (вторичной гиперсекреции), нарушению кислотно-щелочного баланса с развитием алкалоза, повышенному газообразованию. С применением невсасывающихся антацидов могут быть связаны расстройства стула, появление побочных эффектов, обусловленных всасыванием алюминия, магния, висмута. Так, в 1977 г. W. Kaehny и соавт. обнаружили повышение уровня алюминия в плазме и моче после приема алюминийсодержащих антацидов у людей с нормальной функцией почек, тогда как ранее считалось, что он не всасывается при приеме внутрь, а по данным G. Berthon (2002), при взаимодействии алюминия гидроокиси, входящей в состав антацидов, с кислотой в желудке может всасываться от 17 до 30% образующегося алюминия хлорида [9, 11].

Таким образом, несмотря на высокую терапевтическую активность (в первую очередь ИПП), основные группы препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, имеют определенные побочные эффекты и ограничения в использовании. Следовательно, сохраняет свою актуальность поиск новых лекарственных средств лечения данного заболевания. Значительные перспективы в этом плане могут быть связаны с альгинатами — группой препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских водорослей.

Известно, что различные морские водоросли еще с давних времен использовали не только как пищевой продукт, но и как эффективное средство для лечения и профилактики многих заболеваний. Как впоследствии оказалось, основной полезной составляющей морских водорослей явилась альгиновая кислота, которая была открыта английским химиком Т.С. Stanford в 1881 г. как побочный продукт при получении из них йода [14]. Спустя несколько лет ее обнаружил Крефтинг и назвал эту кислоту водорослевой. В настоящее время в мире производится 250–300 наименований продуктов из альгиновой кислоты и ее солей.

Альгиновые кислоты (от лат. *alga* — морская трава, водоросль) — это полисахариды, молекулы которых построены из остатков β -D-маннуриновой и α -L-гулуриновой кислот (рис. 1), находящихся в пиранозной форме и связанных в линейные цепи гликозидными связями [8]. Соотношение между мономерами меняется в широких пределах в зависимости от источника; распределение мономеров вдоль цепи носит блочный характер, причем имеются блоки трех типов: монотонные последовательности остатков β -D-маннуриновой или α -L-гулуриновой кислоты и участки с более или менее регулярным чередованием остатков обеих кислот.

Блоки, построенные из полиманнуриновой кислоты, придают вязкость альгинатным раство-

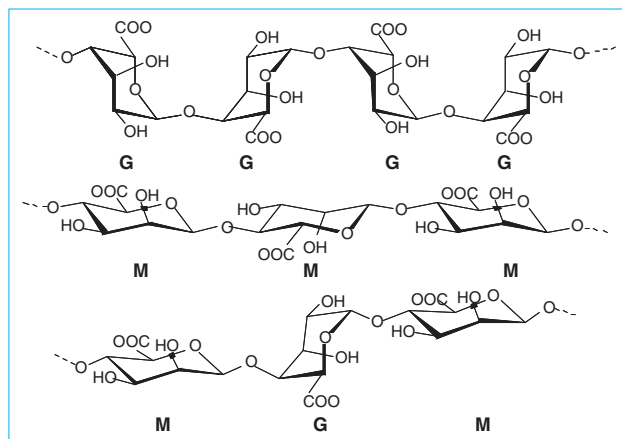


Рис. 1. Расположение блоков альгинатов β -D-маннуриновой (M) и α -L-гулуриновой (G) кислот

рам, блоки гулуриновой кислоты ответственны за силу геля и специфическое связывание двухвалентных ионов металлов. От соотношения мономеров и их распределения внутри цепей зависит структура альгинатов. Альгинаты представляют собой аморфные бесцветные или слабо окрашенные вещества с молекулярной массой 35 000–1 500 000. Плохо растворимы в холодной воде (при набухании могут поглощать 200–300-кратное количество воды), растворимы в горячей воде и растворах щелочей; при подкислении растворы образуют гели. Альгинаты можно получать более чем из 300 видов бурых водорослей, структурными элементами клеточных стенок которых они являются, в частности из *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera* и *Ascophyllum nodosum*, в меньшей степени из *L. digitata*, *L. japonica*, *Ecklonia maxima*, *Lessonia nigrescens* и некоторых видов *Sargassum*.

Альгиновые кислоты и альгинаты обладают рядом замечательных особенностей, позволяющих использовать их в медицине:

- ионообменные свойства, лежащие в основе защиты организма от солей тяжелых металлов;
- способность элиминировать радионуклиды;
- противоаллергические и иммуномодулирующие свойства, связанные с возможностью сорбировать иммунные комплексы, иммуноглобулин E, стимулировать секрецию иммуноглобулина A;
- способность восстанавливать функциональную активность макрофагов, что обеспечивает их антимикробную, противогрибковую и противовирусную активность;
- выраженный регенерационный и цитопротективный эффект для поврежденных тканей;
- антирефлюксное действие;
- высокая сорбционная активность;
- действие, восстанавливающее и стимулирующее перистальтику кишечника и обволакивающее действие за счет разбухания в просвете желудочно-кишечного тракта;
- слабое осмотическое слабительное действие.

Таблица 1

Состав суспензии гевискон форте и гевискон

Ингредиенты	Роль	Гевискон форте, мг/5 мл	Гевискон, мг/10 мл
Альгинат натрия	Активный ингредиент — формирование геля-плота	500	500
Гидрокарбонат калия/натрия	Источник CO ₂ для придания барьеру «плавучести»	100	267
Карбонат кальция	Сшивающий агент	100	160
Карбомер	Суспензирующий агент	20	65
Метил гидроксибензоат	Консервант	20	40
Пропил гидроксибензоат	Консервант	3	6
Гидроксид натрия	Регулятор pH	7,22	26,7
Сахаринат натрия	Подсластитель	5	10
Фенхель/эритрозин	Вкусовая добавка	3,5	0,00007
Очищенная вода	Растворитель	До 5 мл	До 10 мл

Многочисленные токсикологические исследования, проведенные в мире в 40–70-х годах XX в., подтвердили безопасность использования альгинатов, в частности альгината натрия.

Указанные свойства определили признание альгиновой кислоты и ее солей для лечения кислотозависимых заболеваний органов пищеварения, в том числе ГЭРБ. Известным представителем альгинатов является препарат «Гевискон», недавно зарегистрированный для применения в РФ. Подобно антацидам гевискон не влияет на механизмы выработки соляной кислоты в желудке, однако, как и антисекреторные средства, он позволяет поддерживать интрагастральный pH > 4 в течение длительного времени, что является неотъемлемым условием достижения клинико-эндоскопической ремиссии ГЭРБ.

Широко используются две модификации этого препарата — «Гевискон» и «Гевискон форте», различающиеся по количественному содержанию отдельных компонентов (табл. 1).

Основной антирефлюксный механизм действия гевискона — это формирование механического барьера-плота, который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом гидрокарбонат калия, являясь источником CO₂, придает плоту «плавучесть», тогда как карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Важно подчеркнуть отсутствие системного действия гевискона, механизм которого имеет физическую природу.

Для гевискона характерно длительное стойкое кислотопротективное действие за счет формирования плот-геля. Одновременно с этим ему присущи также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования антрального рефлюкс-гастрита, а также снижает повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода

щелочных агентов. Следовательно, универсальность альгинатов вообще и гевискона в частности заключается в возможности их эффективного влияния в любом диапазоне интрагастрального pH в случае как кислотных, так и щелочных рефлюксов. Цитопротективное действие гевискона обусловлено образованием защитной пленки и созданием условий для синтеза простагландинов E₂. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, препарат способен значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество как патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, так и дуоденогастроэзофагальных, создавая тем самым условия физиологического «покоя» для слизистой оболочки пищевода. Важно отметить, что использование альгинатов для лечения рефлюкс-эзофагита трансформирует патологическое значение рефлюкса в лечебное, когда гелеобразующая субстанция, будучи регургитируемой в пищевод, оказывает не повреждающее, а благотворное влияние: альгинаты, создавая густую пену на поверхности содержимого желудка при каждом эпизоде рефлюкса, возвращаются в пищевод, оказывая лечебное воздействие. Кроме того, хорошо доказанной является фармакологическая совместимость гевискона с антисекреторными препаратами, в частности с ИПП, что создает реальные возможности для реализации их аддитивного эффекта. Многочисленными клиническими испытаниями доказана безопасность использования альгинатов при беременности, что достаточно актуально на сегодняшний день в связи с возрастающим числом жалоб на диспепсию и изжогу со стороны данного контингента больных [13].

Итак, гевискон обладает целым рядом выраженных положительных эффектов, что позволяет использовать его не только при ГЭРБ и функциональной изжоге, но и при других кислотозависимых заболеваниях, таких как хронический

гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, НПВС-гастропатия, хронический панкреатит, функциональная диспепсия, а также при их сочетаниях. Актуальность проблемы сочетанных заболеваний обусловлена определенными трудностями не только в диагностике, но и в подборе качественной и оправданной терапии, поскольку вероятность возникновения побочных реакций зависит и от числа принимаемых медикаментов. В этой связи одной из наиболее существенных является проблема преодоления полипрагмазии, что особенно актуально в терапии лиц пожилого возраста. При этом в условиях российской действительности имеет значение выбор лекарственных средств с учетом как клинко-патогенетических, так и социально-экономических факторов. Следовательно, речь должна идти о назначении препаратов с суммационным клиническим эффектом, таких как гевискон.

Важным является тот факт, что кислотозависимые заболевания органов пищеварения, в том числе в сочетанном варианте, все чаще выявляются у детей. Сложности состоят в том, что многие антисекреторные препараты, необходимые в таких случаях, разрешены к использованию только с 12 лет. Гевискон же можно применять с 6 лет. С учетом многообразия патологических состояний в детском возрасте, представленных преимущественно функциональными нарушениями пищеварительной системы, препарат можно назначать как в виде монотерапии детям младшего и среднего возраста, так и составе комплексной терапии детям старшего возраста.

По результатам проведенных отечественных исследований установлено, что устранение желудочно-пищеводного рефлюкса имело место уже с первого дня приема гевискона, а основных клинических симптомов ГЭРБ — в течение 2–3 дней. Кроме того, было отмечено, что данный препарат оказывает положительное терапевтическое действие и при щелочных рефлюксах [2].

Согласно данным наших исследований, применение суспензии гевискон форте в стандартной дозе (по 10 мл после еды 3 раза в день и 10 мл на ночь в течение 14 дней) улучшает показатели

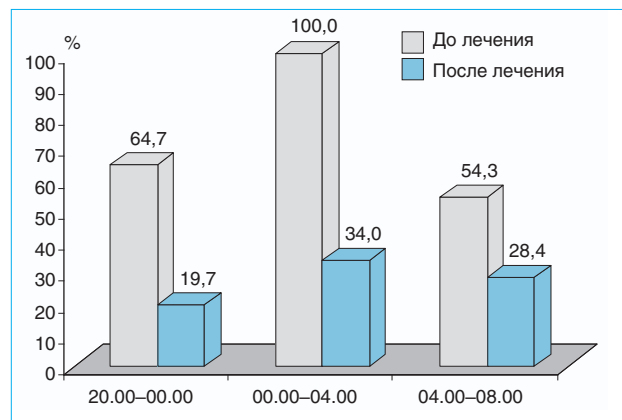


Рис. 2. Динамика показателей суточного интрагастрального pH-мониторирования на фоне лечения суспензией гевискон форте в ночные часы (время с pH<2). По оси абсцисс — время, по оси ординат — % времени с интрагастральным pH<2

суточного pH-мониторирования (табл. 2) и значительно уменьшает процент времени с интрагастральным pH<2 в ночные часы у большинства пациентов с ГЭРБ [6, 7] (рис. 2).

Важно отметить значительное, вплоть до полного исчезновения, снижение частоты эпизодов изжоги, которое было зарегистрировано уже на 2-й день лечения, при завершении курса терапии данный симптом был полностью купирован. Проявления «желчного» рефлюкса также регрессировали к окончанию терапии. Отдельно хотелось бы сказать почти о полном купировании эпигастральных болей, которые имели место у ряда пациентов. Большинство из них отметили хорошие органолептические свойства гевискона. За время лечения побочных проявлений и аллергических реакций зарегистрировано не было, что еще раз доказывает высокую безопасность препарата.

Заключение

Новый для России препарат «Гевискон», проявляя высокую эффективность в купировании симптомов ГЭРБ, занимает достойное место в перечне лекарственных средств для лечения данного заболевания. Его можно рекомендовать к использованию в качестве монотерапии для лечения некоторых наиболее распространенных в клинической практике форм рефлюксной болезни с отсутствием деструктивных изменений пищевода (неэрозивный вариант) и в то же время применять при любом варианте течения ГЭРБ с эрозиями пищевода, сочетая с приемом ИПП. Поскольку препарат почти не имеет побочных эффектов, его можно рекомендовать детям, при изжоге у беременных и кормящих женщин, а также практически «здоровым» лицам при появлении эпизодической изжоги.

Таблица 2

Динамика показателей суточного pH-мониторирования у больных с ГЭРБ на фоне лечения суспензией гевискон форте [7]

Показатели	До лечения	После лечения
Общее время с pH в пищеводе <4, %	12,7	4,3
Общее число рефлюксов	161,0	52,2
Число рефлюксов длительностью более 5 мин	5,0	1,8
Самый длинный рефлюкс, мин	10,67	5,96

Список литературы

1. Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. — М.: Триада-Х, 2000. — 179 с.
2. Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б. и др. Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium medicum (прил. «Гастроэнтерология»). — 2007. — № 2. — С. 3–5.
3. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Проект. Терапия кислотозависимых заболеваний (Первое Московское соглашение, 5 февраля 2003 г.) // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 4. — С. 3–18.
4. Пасечников В.Д. Функциональная изжога — проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 312–318.
5. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2002. — 128 с.
6. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Бубякина В.Н. Патогенетическое обоснование перспектив клинического использования альгинатсодержащего препарата «Гевискон» у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетающимся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 28. — С. 1–5.
7. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И. Первый в России опыт использования «Гевискона» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 22. — С. 1–4.
8. Xayg A. Методы химии углеводов: пер. с англ. — М., 1967. — С. 317–321.
9. Berthon G. Aluminum speciation in relation to aluminum bioavailability, metabolism and toxicity // Coord Chem Rev. — 2002. — Vol. 228. — P. 319–341.
10. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence based appraisal of reflux disease management // Genval Workshop Rep. — 1999. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 1–16.
11. Kaehny W., Hegg A., Alfrey A. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids // N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 296. — P. 1389–1390.
12. Laheij R., Stukenboom M., Nassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 1955–1960.
13. Lindow S.W., Regnéll P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — Vol. 57, N 3. — P. 175–179.
14. Yamada Masanori Alginic acid-imidazole composite material as anhydrous proton conducting membrane // Honma Itaru. Polym. — 2004. — Vol. 45, N 25. — P. 8349–8354.
15. Yang Y., Lewis J., Epstein S., Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — P. 2947–2953.

УДК [616.33-008.17]-092

Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях

А.С. Трухманов¹, И.В. Маев², А.А. Самсонов²¹Кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,²Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета)

Characteristics of prescription of modern antacid drugs at acid-related diseases

A.S. Trukhmanov, I.V. Mayev, A.A. Samsonov

Цель обзора. Рассмотрена актуальность использования современных антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний.

Основные положения. Последние данные литературы свидетельствуют о высокой клинической эффективности современных комбинированных антацидов, доказанной рядом мультицентровых клинических испытаний при применении у больных *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ). Отмечено, что при неэрозивной форме ГЭРБ монотерапия препаратом «Маалокс» сопровождается высоким (более 90%) уровнем наступления клинической ремиссии заболевания, улучшением показателей качества жизни и безопасностью.

Заключение. Антацидные препараты, наряду с антисекреторными средствами (ингибиторами протонной помпы), остаются важным компонентом современных схем терапии основной кислотозависимой патологии.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, антациды.

The aim of review. The relevance of application of modern antacid agents in treatment of acid-related diseases is discussed.

Original positions. Recent literature data testify high clinical efficacy of the modern combined antacids proved in series of multicenter clinical trials in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD). It is revealed, that at non-erosive form of GERD monotherapy by Maalox is accompanied by high level (over 90%) of clinical remission achievement, improvement of scores of quality of life and safety.

Conclusion. Antacid agents, along with antisecretory drugs (proton pump inhibitors), remain the important component of modern modes of treatment of basic acid-related diseases.

Key words: acid-related diseases, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, antacids.

Результаты лечения кислотозависимых заболеваний зависят в полной мере от эффективности противодействия патологическому кислотному фактору. Исторически классическим методом терапии указанных заболеваний, известным с глубокой древности, является химическая нейтрализация HCl в просвете желудка с помощью антацидных средств. Затем были синтезированы средства для блокады H₂-рецепторов гистамина. В настоящее время *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) — блокаторы всех путей

стимуляции париетальных клеток позволяют у большинства пациентов осуществлять эффективный контроль над уровнем желудочного кислотообразования. Вместе с тем есть определенный риск длительного применения ИПП, связанный в основном с возникновением гипергастринемии, а также с развитием, при ассоциации патологического процесса с *H. pylori* (хронический гастрит), атрофии в теле желудка. Регистрируются и случаи непереносимости ИПП, вынуждающие врачей отменять их применение.

Общеизвестен факт, что больной всегда отдает предпочтение препарату, обеспечивающему быстрое купирование тягостного для него симптома. Здесь антацидные средства успешно решают основные задачи симптоматической терапии кислотозависимой патологии.

Антацидные препараты уменьшают агрессивность желудочного содержимого за счет химической нейтрализации HCl и связывания пепсина, уже выделившихся в полость желудка. Механизм действия современных антацидных средств складывается из:

- нейтрализации свободной соляной кислоты в желудке;
- предотвращения обратной диффузии ионов водорода;
- адсорбции пепсина и желчных кислот;
- цитопротекции;
- спазмолитического действия;
- нормализации гастродуоденальной эвакуации.

Сказанное соответственно определяет и требования, предъявляемые к современным антацидным препаратам [2, 3]:

- высокая способность к связыванию HCl и поддержанию pH на уровне 3,5–5,0;
- высокая адсорбирующая способность желчных кислот, лизолецитина и пепсина;
- отсутствие феномена обратного пика секреции HCl (который имеет место, например, у антацидов, содержащих карбонаты кальция или натрия);
- незначительное влияние на минеральный обмен, моторную активность ЖКТ и pH мочи;
- минимальная энтеральная абсорбция ионов алюминия и магния;
- оптимальное соотношение Al/Mg;
- отсутствие метеоризма;
- быстрое купирование болевого и диспепсического синдромов и значительная продолжительность действия;
- наличие нескольких лекарственных форм, включая суспензию или гелевую форму препарата; приятный вкус.

Все антацидные средства подразделяются на две группы — всасывающиеся и невсасывающиеся.

К **всасывающимся антацидам**, легко растворимым в желудочном соке, относятся: натрия гидрокарбонат, магния оксид, магния карбонат, кальция карбонат. Отличительными их свойствами являются очень быстрый обезболивающий эффект, купирование изжоги вследствие большой кислотосвязывающей способности, различающейся в зависимости от вида вещества (рис. 1). Вместе с тем указанные ощелачивающие средства имеют достаточно короткое действие (от 5 до 30 мин) и при их применении возможно развитие феномена «кислотного рикошета», проявляющегося повышением продукции HCl в желудке после окончания приема препарата. Особенно это характерно для

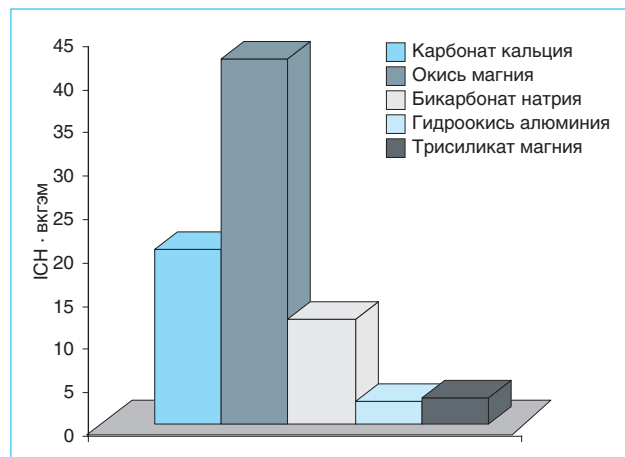


Рис. 1. Кислотосвязывающая емкость 1 г различных антацидов [1]

антацидов, содержащих ионы кальция и натрия. Удлинение антацидного эффекта возможно при одновременном применении антацида и холинолитиков (рис. 2) или при их приеме после еды (рис. 3). Характерно, что удлинение подобного эффекта наблюдается и при кислотозависимых заболеваниях, сопровождающихся увеличением времени желудочной эвакуации (ГЭРБ, функциональная диспепсия), что может использоваться для оптимизации антикислотной терапии. И наоборот, быстрая эвакуация принятых антацидов из желудка значительно сокращает время их нейтрализующего действия.

Сфера применения всасывающихся антацидов ограничивается разовыми приемами препаратов с целью купирования эпизодически возникающей изжоги, вызванной погрешностями в питании, злоупотреблением алкоголем.

Невсасывающиеся антациды представлены как монокомпонентными препаратами (алюминия гидроксид, алюминия фосфат, магния трисиликат, магния гидроксид), так и комбинированными лекарственными средствами (алюминиево-магние-вые антациды, алюминиево-магниевые с добавлением альгината, симетикона и др.).

В настоящее время наиболее широко распространены комбинированные формы, содержащие в определенных соотношениях соединения алюминия и магния. Данные препараты наиболее соответствуют перечисленным выше требованиям к современным антацидам.

Невсасывающиеся антациды, содержащие в своем составе алюминий и магний, отличаются продолжительным (до 3 ч) действием и возможностью эффективно адсорбировать не только соляную кислоту и пепсин, но и компоненты дуоденального содержимого, обладая очень высокой, на уровне 59–96%, адсорбирующей способностью по отношению к желчным кислотам и лизолецитину [3]. Указанный вид антацидных средств обладает также цитопротективным действием в результате

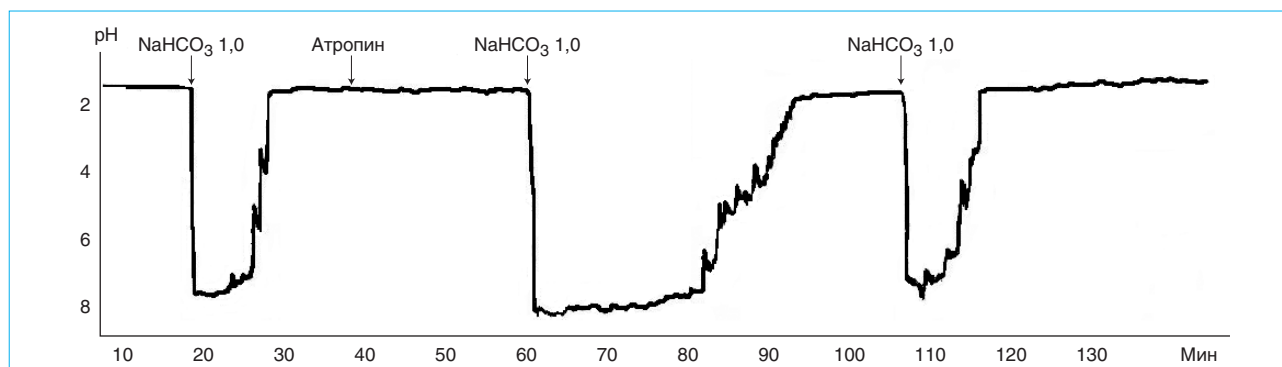


Рис. 2. Динамика интрагастрального pH после перорального приема антацидов на фоне действия холинолитиков [1]

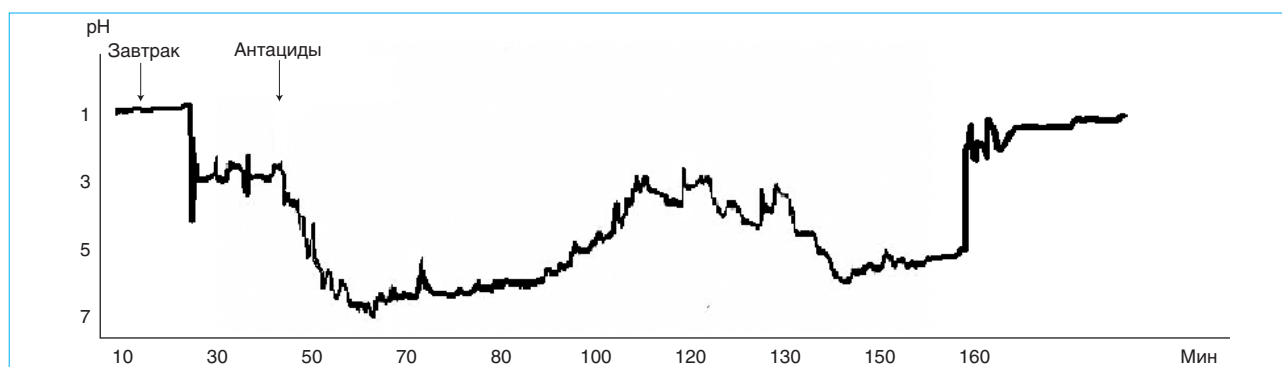


Рис. 3. Динамика интрагастрального pH после перорального приема антацидов после еды [По: 1]

образования защитного слоя препарата на поверхности эпителия и повышения уровня эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка. Стимуляция синтеза простагландинов приводит к увеличению секреции желудочной слизи и нормализации кровотока, поддерживая тем самым и регенераторный потенциал слизистой оболочки.

Эффективность невсасывающихся антацидов основывается на их способности нейтрализовать соляную кислоту. Параметры, характеризующие кислотонейтрализующую активность препаратов, — это объем нейтрализации, скорость реакции, уровень внутригастрального pH и время его действия (см. рис. 1–3). Одним из важных свойств невсасывающихся антацидов является их буферная емкость, позволяющая осуществлять нейтрализацию соляной кислоты в желудке до уровня pH 3,5–5,0. Данный уровень кислотности не нарушает процессов пищеварения и обеззараживания, а также сохраняет стимулирующее влияние на отделение бикарбонатов поджелудочной железой.

Высокой, быстрой кислотонейтрализующей способностью и антипептической активностью обладают антациды, содержащие гидроксид магния $Mg(OH)_2$ [14]. Гидроксид алюминия $Al(OH)_3$ отличается хорошим терапевтическим эффектом в связи с более длительным действием и выраженными адсорбирующими, обволакивающими и цитопротективными свойствами. Помимо этого,

соединения алюминия повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса.

Следует помнить, что для таблетированных лекарственных форм характерна большая продолжительность поддержания pH желудочной среды на максимальном уровне, а скорость реакции быстрее у препаратов, применяемых в виде суспензии. Большим плюсом для практического применения является выпуск одного вида антацидного средства в разных лекарственных формах — как в таблетках, так и в виде суспензии. К таким лекарственным средствам относится широко используемый антацид **маалокс**.

Маалокс — невсасывающийся антацид, представляющий собой сбалансированную комбинацию гидроксида магния и гидроксида алюминия, сочетающий в себе высокую кислотонейтрализующую активность (40,5 мэкв/15 мл суспензии или 18,5 мэкв/табл.), адсорбирующие, обволакивающие и прочие гастропротективные свойства. Препарат отличается быстрым началом антацидного эффекта и достаточной длительностью действия (рис. 4). Эти свойства позволяют в максимально короткие сроки купировать болевой синдром и изжогу, а применение в рекомендуемой суточной дозе в 80% случаев предотвращает их рецидив [3]. Подобные результаты были получены и в наших клиниках (рис. 5). Антациды обычно принимают через час–полтора после еды, когда, как уже было

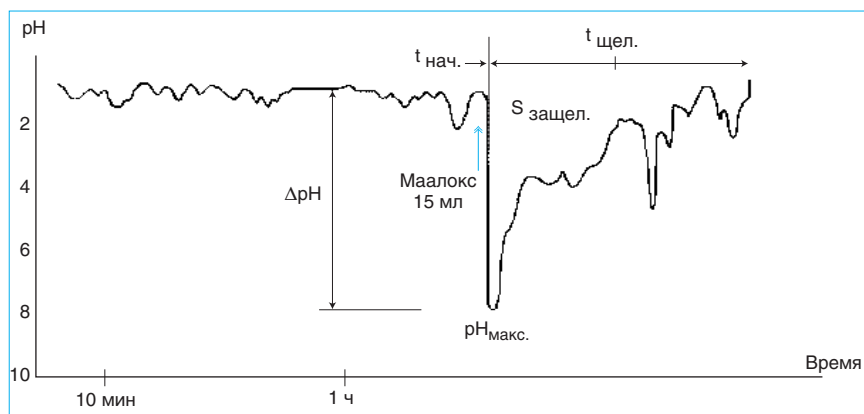


Рис. 4. Динамика pH в антральном отделе желудка после перорального приема антацида маалокс (А.В. Охлобыстин, 1997).

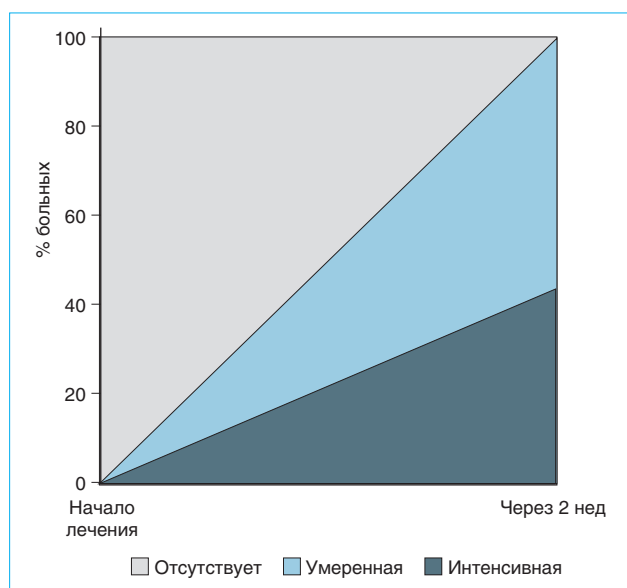


Рис. 5. Влияние маалокса на интенсивность изжоги у больных с рефлюкс-эзофагитом (А.А. Гребенев, А.А. Шептулин, А.В. Охлобыстин, 1995)

сказано выше, удлиняется срок их действия и снижается защитное действие пищи, а также перед сном — для уменьшения агрессивного влияния соляной кислоты на слизистую оболочку желудка в ночное время.

Разбирая конкретные примеры применения антацидов, следует остановиться на результатах проспективного многоцентрового несравнительного открытого исследования эффективности и безопасности маалокса у больных неэрозивной гастроэзофагеальной болезнью, проявлявшейся умеренной и выраженной

изжогой [4]. На большом клиническом материале (160 больных) было показано, что основное курсовое лечение (8 нед по 1 табл./саше 4–6 раз в сутки) и поддерживающая терапия (8 нед по 1 табл./саше 2 раза в сутки) привели к полному купированию клинической симптоматики и улучшению показателей качества жизни по шкалам ВАШ и SF-36 у 96,7% пациентов (рис. 6 и 7). Превосходный (хороший) эффект антацидов составил 72%, а частота ремиссии ГЭРБ в течение 2 мес после окончания приема маалокса достигла 84,2%.

Подобные результаты применения антацидов в режиме по требованию (до 2 раз в день) у больных ГЭРБ были получены и в других плацебоконтролируемых исследованиях. Причем эффективность лечения с помощью антацидов по купированию изжоги достоверно превосходила эффект от плацебо [8, 9]. В целом же имеющиеся сведения свидетельствуют, что антациды на начальных стадиях эзофагеальной рефлюксной болезни и при неэрозивной форме заболевания могут с успехом применяться в виде монотерапии, а при эрозивных проявлениях — сочетании с ИПП [2].

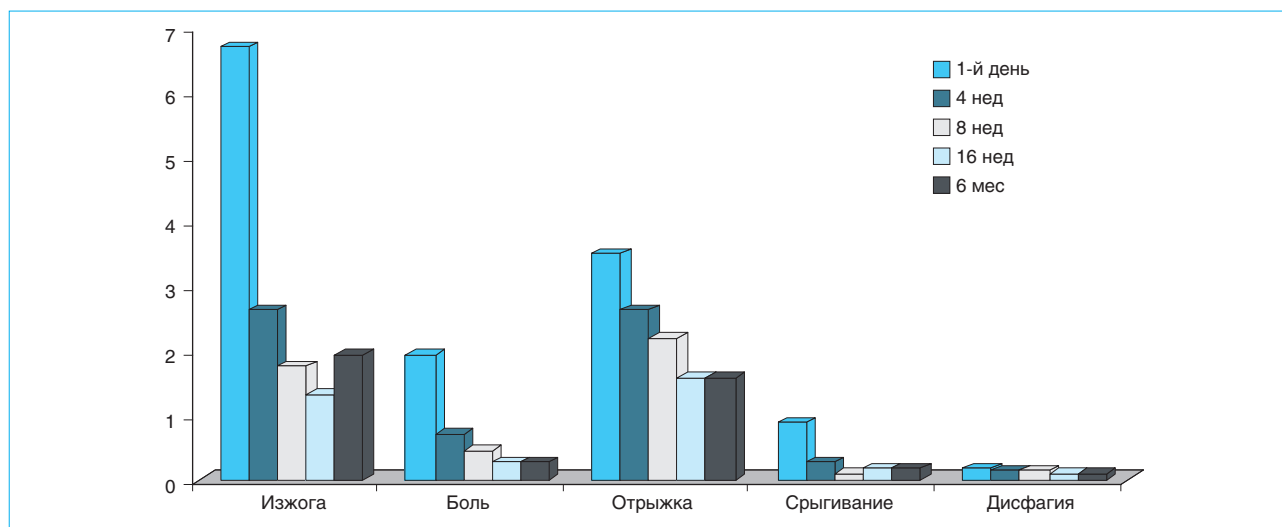


Рис. 6. Динамика симптомов ГЭРБ на фоне применения маалокса (баллы)

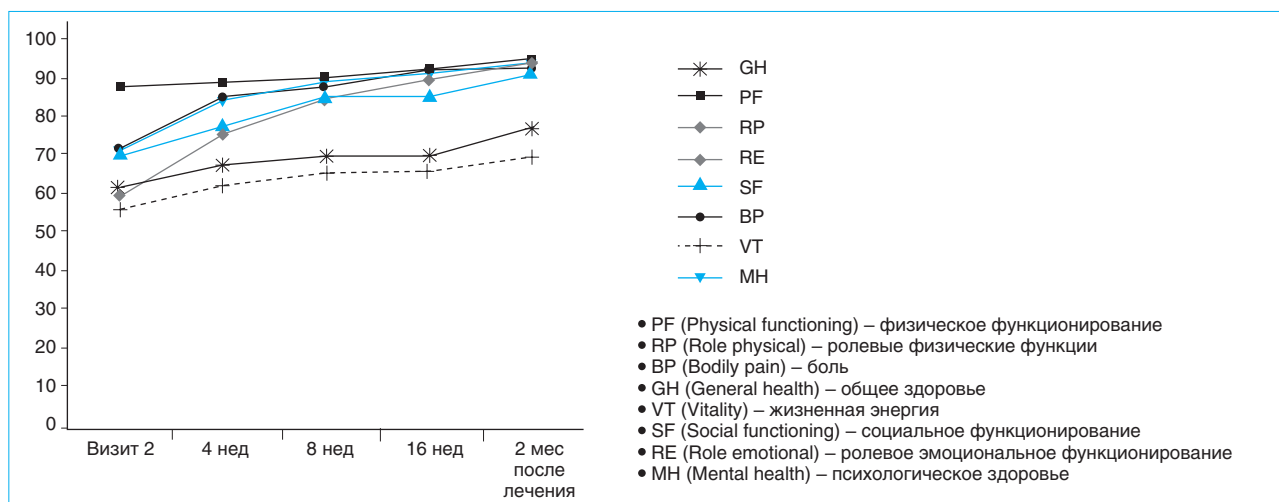


Рис. 7. Динамика показателей качества жизни (SF-36) на фоне лечения ГЭРБ маалоксом

При язвенной болезни антациды (маалокс) обычно назначают в комбинации с ИПП. Комбинированная терапия более всего показана при длительно незаживающих язвах для усиления цитопротективного эффекта [3, 7]. Как дополнительные средства к антисекреторной терапии антациды могут успешно применяться при функциональной диспепсии, особенно синдроме эпигастриальной боли, в комплексном лечении панкреатита [6], а также при гастро- и дуоденопатиях на фоне приема НПВП [5]. Кроме того, антацидные препараты являются препаратами выбора при противопоказаниях к приему других антисекре-

торных средств, наличии побочных эффектов ИПП, H₂-рецепторов гистамина и непереносимости указанных средств.

Заключение

Рационально используя возможности современных антацидов у больных с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта, можно в короткие сроки добиться хороших клинических результатов, повысив качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Значение радиотелеметрического исследования интрагастрального и интрадуоденального pH для оценки эффективности действия антацидов и атропина у больных хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1971.
2. Минушкин О.Н. Антацидные средства в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2007. — № 7. — С. 11–18.
3. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // Consilium medicum. — 2003. — № 2 (прил.). — С. 7–10.
4. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лоцинина Ю.Н. и др. Оценка эффективности маалокса в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 4. — С. 2–11.
5. Шентулин А.А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: факторы риска, лечение, профилактика // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 1. — С. 27–31.
6. Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Антациды и их место в лечении панкреатита // Рус. мед. журн (прил. — Болезни органов пищеварения). — 2004. — № 2. — С. 53–56.
7. Laine L. Peptic ulcer disease: where are we and where do we go from here? AGA postgraduate course. May 18–19, 2002. Course syllabus. — San Francisco, 2000. — P. 20–25.
8. Peterson W.L., Berardi R.R., El-Serag H. et al. Improving the management of GERD: evidence-based therapeutic strategies: continuing medical education. Consensus opinion in gastroenterology. — Bethesda. Maryland: AGA Press, 2002.
9. Simon T.J., Berlin R.G., Gardner A.N. et al. Self-directed treatment of intermittent heartburn: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of antacid and low doses of an H(2)-receptor antagonist (famotidine) // Am. Ther. — 1995. — Vol. 2. — P. 304–313.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

В.В. Горбань — Морфофункциональные особенности кровотока в гастродуоденальной слизистой оболочке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка.

V.V.Gorban — Morphofunctional features of gastroduodenal mucosa blood flow in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum
(The theses for PhD degree)

Цель исследования — комплексная клинико-инструментальная оценка микроциркуляторного и морфофункционального состояния верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных *язвенной болезнью* (ЯБ) в зависимости от локализации язвы, фазы и варианта течения, основных клинических и морфофункциональных детерминант и разработка патогенетически обоснованных индивидуализированных лечебно-профилактических воздействий.

Обследовано 572 больных *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДК), 119 больных *язвенной болезнью желудка* (ЯБЖ) и 25 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. В числе больных ЯБДК было 407 (71,2%) с неосложненной формой и 165 (28,8%) с осложненным течением: кровотечением в анамнезе — 99 (17,3%), ушитой перфоративной язвой — 48 (8,4%) и субкомпенсированным пилоростенозом — 18 (3,1%). Среди больных ЯБЖ у 103 (86,6%) была неосложненная форма, у 10 (8,4%) — с кровотечением в анамнезе, у 6 (5,0%) — с перфоративной язвой в анамнезе. Основной контингент обследованных составляли больные в возрасте до 50 лет. ЯБДК выявлена у 80,4%, ЯБЖ — 68,1%. Наибольшую группу составили лица с длительностью заболевания до 5 лет: среди больных ЯБДК таких было 57,0%, ЯБЖ — 77,3%.

Помимо общеклинического, лабораторного и инструментального методов обследования применена методика комплексной *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) в сочетании с хромоскопией (с конго красным и метиленовым синим), манометрографией (методом постоянно перфузируемо-

го катетера), воздействием на *слизистую оболочку* (СО) пищевода и duodenum 0,1N раствором соляной кислоты, определением кровотока в СО желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДК) методом клиренса водорода, гистологическим, гистохимическим и морфометрическим исследованиями СО. Инфицированность *H. pylori* определяли в препаратах, окрашенных по Гимзе.

С учетом важности унификации описательных признаков патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и с целью количественной обработки результатов использовали балльную оценку данных ЭГДС. Степень рефлюкс-эзофагита определяли исходя из Лос-Анджелесской классификации. Количественную оценку данных гастроскопии и дуоденоскопии проводили с использованием общепринятых критериев.

Для выявления площади СО желудка, регистрирующей соляную кислоту, и выраженности гастритических изменений проводили хромоскопию с конго красным, а для определения зон метапластических и неопластических процессов — хромоскопию с метиленовым синим. Полостное давление регистрировали эндоскопическим методом с использованием постоянно перфузируемого катетера и последующим вычислением градиентов давления между *нижним пищеводным сфинктером* (НПС) и фундальным отделом, между duodenum и пилорическим отделом, ДК и фундальным отделом. Тонус НПС считали сниженным, если градиент давления между НПС и проксимальным отделом желудка составлял менее 10 мм рт. ст.

Для определения чувствительности эзофагеальной СО к кислоте под визуальным контролем проводили функциональную пробу с 0,1N раствором

соляной кислоты. Кислотно-перфузионный тест луковицы состоял в одномоментной эндоскопической регистрации полости давления методом протягивания открытого перфузируемого катетера в ДК, антральном и фундальном отделах желудка и пищеводе до и после орошения луковицы 0,1N раствором соляной кислоты.

Кровоток в СО средней трети антрума, тела желудка и луковицы ДК, а также в крае и краере доброкачественных язв желудка и ДК измеряли полярографическим методом по клиренсу водорода. Во время ЭГДС проводили биопсию СО луковицы ДК вблизи края язвы или рубца, антральной — на расстоянии 3–5 см от привратника, тела желудка — в месте визуально наиболее выраженных изменений и в средней трети большой кривизны, при язвенном дефекте — по периметру края язвы.

При морфологическом исследовании гастродуоденальной СО (с окраской гематоксилином и эозином), используя визуально-аналоговую шкалу модифицированной Сиднейской классификации, отдельно оценивали выраженность мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации (активности), кишечинальной и желудочной метаплазии, атрофии желез, колонизации *H. pylori*, которую для статистической оценки выразили в баллах (отсутствия изменений, слабая, умеренная, выраженная).

Морфометрия СО желудка и ДК включала измерение с помощью окуляр-микрометра толщины СО, высоты желез и (или) ворсинок и глубины ямок и (или) крипт. Для изучения распределения углеводсодержащих биополимеров у части больных применяли комплекс гистохимических реакций.

Иммунопатологическое исследование включало определение в периферической крови 7 основных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и уровней сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G. Изучение реологических параметров слизи предусматривало определение предела упругости слизистого геля (дин/см²), эффективной вязкости его неразрушенной (при низкой скорости сдвига) и разрушенной (при высокой скорости сдвига) структуры (сП). Секреторную деятельность желудка изучали зондовым способом в межпищеварительный период и в ответ на максимальную стимуляцию пентагастроном.

Для оптимизации диагностики и выбора рационального лечения использовали алгоритм скрининговых методов обследования:

- ЭГДС с биопсией СО и гистологическим и морфометрическим исследованиями;
- выявление инфицированности *H. pylori*;
- для прицельного взятия биоптатов — хромокопию с конго красным при гастритических изменениях и хромокопию с метиленовым синим при визуальных признаках дисплазии;

— манометрографию при явлениях гастроэзофагеальной дисмоторики;

— определение кровотока в гастродуоденальной СО при неблагоприятном течении ЯБ.

У больных ЯБДК уровень гастродуоденального кровотока, наименьший в активной фазе, возрастает в СО фундального и антрального отделов желудка в фазе заживления, а в СО луковицы ДК — в фазе красного рубца. У больных ЯБЖ уровень кровотока в СО тела желудка, максимальный в активной фазе, существенно уменьшается в фазе красного рубца.

Сниженный кровоток в рубцово-деформированной СО с «остаточной» воспалительной инфильтрацией ($2,1 \pm 0,10$ балла) является предиктором рецидива ЯБЖ. Показатель кровотока СО желудка, составляющий 30 мл/мин/100 г, имеет критическое значение в ульцерогенезе.

При субкомпенсированном пилоробульбарном стенозе и при ушитой перфоративной язве в анамнезе кровотока в СО антрального отдела желудка на 26,7 и 17,7% меньше, чем при неосложненной ЯБДК.

Изменения кровотока при ЯБ отчасти детерминированы инфекцией *H. pylori* и морфологическими изменениями СО. При ЯБЖ и ЯБДК кровоток достоверно уменьшается в СО антрального отдела желудка и ДК только при высокой степени инфицированности *H. pylori*. Развитие атрофии СО желудка и ДК у больных ЯБЖ и ЯБДК сопровождается снижением кровотока в среднем на 30%.

Соответствие кровотока и секреторной деятельности желудка не сводится к полному параллелизму: при одинаковом уровне кровотока в СО тела желудка у больных ЯБДК продуцируется в 2,8 раза больше кислоты и в 2 раза больше пепсина, чем у здоровых. У больных ЯБЖ эти показатели на 18 и 11% ниже, чем у здоровых. Уменьшение кровотока в СО тела желудка наблюдается только при резком снижении стимулированной желудочной секреции (менее 0,15 мМ/ч/кг).

У больных ЯБДК и ЯБЖ гастродуоденальная моторная активность сопровождается по сравнению с моторным покоем увеличением кровотока в СО фундального и антрального отделов желудка и ДК в среднем в 1,6 раза. Учитывая, что прирост кровотока, обусловленный моторной активностью, в 2 раза больше, чем при стимуляции пентагастроном, низкая гастродуоденальная моторика, очевидно, может быть фактором ульцерогенеза.

Гастроэзофагеальная дисмоторика при ЯБ детерминирована гиперсекрецией соляной кислоты, провоцирующей повышение интрабульбарного и интрапилорического давления и снижение пищеводно-желудочного градиента давления. Проявления эзофагита и «некомпетентности» НПС коррелируют с обострением ЯБЖ и ЯБДК и возрастом больных.

Уровень кровотока у больных старше 50 лет в среднем на 30% ниже, чем в более молодом возрасте.

Зависимость кровоснабжения гастродуоденальной СО от моторной активности желудка и ДК определяет целесообразность назначения препаратов, нормализующих гастродуоденальную моторику с одновременным улучшением микроциркуляции.

Для ускорения сроков заживления язв тела желудка больших размеров целесообразно сочетать стандартную противоязвенную терапию с воздействием низкоинтенсивным лазерным излучением. Это способствует более значимому усилению кровотока в зоне язвенного дефекта, ускорению нормализации реологических свойств желудочной слизи и сокращению сроков качественного заживления язвенных дефектов. Учитывая отсутствие побочных эффектов, неинвазивность, безопасность и простоту эксплуатации, чрескожный

режим лазеротерапии следует использовать при лечении больных ЯБЖ и ЯБДК в стационарных и поликлинических условиях.

Винпоцетин существенно повышает кровоток в СО тела желудка у больных старше 50 лет. Его применение в качестве дополнительного метода лечения при ЯБЖ увеличивает в 1,3 раза скорость рубцевания язв тела желудка.

Диссертация на соискание ученой степени *доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **И.В. Маев**.

Дата защиты: 02.10.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».