

Содержание

Лекции и обзоры

<i>М.В. Маевская</i> Гепатит В и репродуктивное здоровье	4
<i>Л.О. Полищук, Л.Д. Козмин, Д.Л. Строяковский, Е.С. Доровской, О.Г. Скипенко</i> Гепатотоксичность химиотерапии колоректального рака: современное состояние проблемы	10
<i>Е.А. Кулюшина</i> Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы	20
<i>Ю.П. Успенский</i> Эссенциальные фосфолипиды: старые природные субстанции — новые технологии производства лекарственных препаратов	24

Оригинальные исследования

<i>Н.Л. Денисов, В.Т. Ивашкин</i> Адаптивный иммунитет у больных хроническими заболеваниями желудка и кишечника	29
<i>Д.В. Пасечников, С.А. Булгаков, В.Д. Пасечников</i> Возможности применения 24-часовой манометрии в диагностике нарушений двигательной функции пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	34
<i>О.В. Дробышева, О.К. Ботвиньев</i> Функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при отсутствии дисплазии	39
<i>Г.К. Мироджов, Р.И. Одинаев, М.И. Саттарова, Н.Т. Камолова, З.Д. Рамазанова</i> Особенности клинического течения хронических гепатитов смешанной вирусной (HBV+HCV) этиологии	44
<i>А.К. Ларин, П.Л. Щербаков, Л.А. Харитонова, О.А. Царькова, К.Т. Момыналиев</i> Определение микробной флоры пигментных желчных камней на основе анализа гена 16S рибосомальной РНК	49

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова, Е.М. Мухаметова</i> Возможности применения альгинатсодержащих препаратов в педиатрической практике	55
<i>Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, В.Я. Колкина</i> Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете	61

Новости колопроктологии

<i>В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев, Ш.В. Тимербулатов, Ф.З. Багаутдинов, Н.М. Багаутдинова</i> Собственный опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки	68
<i>Е.А. Конович, И.Л. Халиф</i> Перинуклеарные антинеитрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона	72

Методические рекомендации

Диагностика болезни Вильсона	78
------------------------------------	----

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России	89
--	----

Contents

The lectures and reviews

<i>M.V. Mayevskaya</i> Hepatitis B and reproductive health	4
<i>L.O. Polishchuk, L.D. Kozmin, D.L. Stroyakovsky, Ye.S. Dorovskoy, O.G. Skipenko</i> Hepatotoxic chemotherapy of colorectal cancer: state-of-the-art.....	10
<i>Ye.A. Kulyushina</i> Potential of magnetic-resonance tomography in differential diagnostics of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma	20
<i>Yu.P. Uspensky</i> Essential phospholipids: old physical substances – new production technology	24

Original investigations

<i>N.L. Denisov, V.T. Ivashkin</i> Adaptive immunity at patients with chronic diseases of the stomach and intestine.....	29
<i>D.V. Pasechnikov, S.A. Bulgakov, V.D. Pasechnikov</i> Potential of 24-hour manometry in diagnostics of motor disorders of the esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease.....	34
<i>O.V. Drobysheva, O.K. Botvin'yev</i> Functional state of cardial and pyloric sphincters, sphincter of Oddi in children with non-differentiated connective tissue dysplasia and at absence of dysplasia.....	39
<i>G.K. Mirodzhov, R.I. Odinaev, M.I. Sattarova, N.T. Kamolova, Z.D. Ramazanova</i> Features of clinical course of chronic hepatitis of mixed viral (HBV+HCV) etiologies.....	44
<i>A.K. Larin, P.L. Scherbakov, L.A. Kharitonova, O.A. Tsarkova, K.T. Momynaliyev</i> Investigation of microbial flora of pigment gallstones on the basis of 16S ribosomal RNA gene analysis.....	49

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>S.I. Erdes, B.O. Matsukatova, Ye.M. Mukhametova</i> Potentials of alginate-containing drugs in pediatric practice.....	55
<i>N.B. Gubergits, P.G. Fomenko, V.Ya. Kolkina</i> Exocrine pancreatic insufficiency at diabetes mellitus	61

News of coloproctology

<i>V.M. Timerbulatov, R.R. Fayazov, D.I. Mekhdiyev, Sh.V. Timerbulatov, F.Z. Bagautdinov, N.M. Bagautdinova</i> Original experience of treatment of complicated forms of large intestine diverticular disease	68
<i>Ye.A. Konovich, I.L. Khalif</i> Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies at patients with ulcerative colitis and Crohn's disease	72

Guideline

Diagnosics of Wilson disease	78
------------------------------------	----

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	89
--	----

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: 8-901562-2287

Эл. почта:

ros.jurn.gastro@mail.ru

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

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: ros.jurn.gastro@mail.ru)

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.Коротько

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: ros.jurn.gastro@mail.ru)

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.Pasychnikov

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

УДК 616.36-002.12-578.082-63.2

Гепатит В и репродуктивное здоровье

М.В. Маевская

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

Hepatitis B and reproductive health

M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Представить последние данные литературы об особенностях течения хронического гепатита В во время беременности и основные факторы риска инфицирования детей вертикальным путем.

Основные положения. Течение хронического гепатита В во время беременности изучалось в нескольких когортных исследованиях, которые показали, что активность сывороточных трансаминаз в этот период, как правило, остается в норме. В то же время у HBsAg-позитивных беременных описаны клинические случаи, свидетельствующие об ухудшении функции печени вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности. Полученные результаты диктуют необходимость тщательного мониторинга уровня сывороточных трансаминаз и функции печени у женщин во время беременности и в послеродовой период.

Подавляющее большинство случаев передачи вируса происходит непосредственно во время родов, однако полной ясности в этом нет. Несколько исследований показали, что риск инфицирования ребенка имеет прямую связь с уровнем вирусной нагрузки у матери. Как одна из концепций рассматривается возможность инфицирования плода при амниоцентезе. Однако HBV DNA редко присутствует в пуповинной крови и не выявляется в амниотической жидкости. Это свидетельствует в пользу того, что внутриутробная передача вируса происходит редко, риск инфицирования вирусом гепатита В при амниоцентезе представляется низким. Правильно иммунизированные дети могут вскармливаться грудным молоком. Лечение беременных женщин с высокой вирусемией на последнем месяце беременности может уменьшить число младенцев с неэффективной вакцинацией. Среди зарегистрированных в РФ аналогов нуклеозидов для лечения хронического гепатита В только телбивудин (Себиво) имеет категорию «В», что означает отсутствие риска

The aim of review. To present recent literature data on features of course of hepatitis B during pregnancy and major risk factors of infection of children via vertical route.

Original positions. Course of chronic hepatitis B during pregnancy was studied in several cohort studies which demonstrated, that activity of serum transaminases in this period, as a rule, remains normal. At the same time, clinical cases of HBsAg-positive pregnant women indicating deterioration of liver function down to development of fulminant liver failure are described. Received results dictate necessity of careful monitoring of level of serum transaminases and functions of liver at women during pregnancy and puerperal period.

The vast majority of cases of virus conduction occur immediately during delivery, this issue is not completely clear. Some researches showed that the risk of infection of the child has positive relation to level of mother's viral load. As one of the concepts an option of infection of fetus at amniocentesis is considered. However HBV DNA is rarely present at umbilical blood and it is not found in amniotic fluid. It testifies for the benefit of that intra-uterine virus transfer takes place rarely, the risk of infection by hepatitis virus at amniocentesis looks to be low. Correctly immunized children can have breast feeding. Treatment of pregnant women with high viremia level at the last month of pregnancy can reduce number of newborns with ineffective vaccination. Among the nucleoside analogues registered in Russian Federation for treatment of chronic hepatitis B only telbivudine (Sebivo) has "B" category that means absence of risk for fetus on animal model. However, results of controlled studies in pregnant women up to now are inaccessible.

Conclusion. The best prophylaxis of vertical conduction of hepatitis B virus is combination of active and passive immunization of babies. Level of viremia at mother is associated with risk of conduction of hepatitis B virus to a child. Planning of pregnancy should be

для плода на животной модели, однако результаты контролируемых исследований у беременных женщин на сегодняшний день еще недоступны.

Заключение. Наилучшая профилактика вертикальной трансмиссии вируса гепатита В – это комбинация активной и пассивной иммунизации младенцев. Уровень виремии у матери ассоциируется с риском передачи вируса гепатита В ребенку. Планирование беременности необходимо обсуждать с женщиной детородного возраста перед началом противовирусного лечения.

Ключевые слова: гепатит В, беременность, факторы риска, ДНК вируса гепатита В, грудное вскармливание, телбивудин, ламивудин.

discussed with the genital age woman before onset of antiviral treatment.

Key words: hepatitis B, pregnancy, risk factors, DNA of hepatitis B virus, breast feeding, telbivudine, lamivudine.

Хорошо известно, что вертикальный путь (от матери к ребенку) – один из основных при заражении вирусом гепатита В. Следует отметить, что при первом обращении к врачу инфицированные данным вирусом женщины детородного возраста одним из первых задают вопрос о том, могут ли они иметь детей и как это может отразиться на здоровье их будущего или уже имеющегося ребенка. Несмотря на то, что в Российской Федерации и большинстве других стран давно принят и успешно претворяется в жизнь закон об иммунопрофилактике детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита В матерей, в этой области остается еще много вопросов для дискуссии. С одной стороны – это состояние здоровья матери (например, может ли ухудшиться течение хронического гепатита В во время беременности или после родов). С другой стороны – это состояние здоровья будущего ребенка: риск его инфицирования и тератогенности противовирусных средств (если мать получала эти препараты или ей планируется противовирусное лечение во время беременности), возможность вскармливания младенца грудным молоком, опасность развития фульминантной печеночной недостаточности у новорожденного при условии его заражения. В настоящее время для ответа на эти вопросы существует только ограниченное количество информации.

Течение хронического гепатита В во время беременности изучалось в нескольких когортных исследованиях, которые показали, что активность сывороточных трансаминаз в этот период, как правило, остается в норме. В то же время у HBsAg-положительных беременных описаны клинические случаи, свидетельствующие об ухудшении функции печени вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности [5–7, 9, 15, 16]. Если провести параллель с аутоиммунным гепатитом и беременностью, то хорошо известен феномен обострения заболевания у женщин в послеродовой период. В исследовании M.J. ter Borg и соавт. [8] изучался характер течения

хронического гепатита В в аналогичный период времени у 38 женщин, из них во время беременности 25 не получали никакого противовирусного лечения, 13 в последнем триместре принимали ламивудин. Важно отметить, что у большей пропорции женщин в послеродовой период отмечалось трехкратное и более повышение активности сывороточных трансаминаз, уровень которых при проведении противовирусного лечения снижался до нормы. Результаты работы свидетельствуют об ухудшении течения хронического гепатита В во время беременности и эффективной противовирусной терапии.

Полученные данные диктуют необходимость тщательного мониторинга уровня сывороточных трансаминаз и функции печени у женщин во время беременности и послеродовой период.

Механизмы вертикальной трансмиссии вируса гепатита В все еще дискутируются. Подавляющее большинство случаев передачи вируса происходит непосредственно во время родов, однако полной ясности в этом вопросе нет. Оценить степень риска инфицирования ребенка помогает исследование сыворотки крови матери не только на такой стандартный показатель, как поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), но и на «е» антиген (HBeAg), который указывает на стадию репликации вируса. Окончательно не известно, может ли HBeAg проходить через человеческую плаценту. В исследовании Z. Wang и соавт. [12] предпринята попытка ответить на этот вопрос следующим образом: у 95 беременных HBsAg-положительных женщин были исследованы все серологические маркеры вируса гепатита В, затем аналогичные показатели изучались у их младенцев при рождении, а также в возрасте 6 и 12 месяцев. Результаты исследования показали, что 7,4% (7 из 95) детей были инфицированы в течение первого года жизни несмотря на пассивно-активную иммунопрофилактику, что означало введение специфического иммуноглобулина (HBiG) и вакцины против вируса гепатита В. При этом 70% (23 из 33) новорожденных от HBeAg-

позитивных матерей были HBeAg-позитивными при рождении, в то время как ни у кого из новорожденных от HBeAg-негативных матерей этот маркер в сыворотке крови не определялся (0 из 21). Полученные данные предполагают, что HBeAg может проходить через плаценту и исчезать из сыворотки крови в течение первых 6 месяцев жизни у большинства детей.

Несколько исследований показали, что риск инфицирования ребенка имеет прямую связь с уровнем вирусной нагрузки у матери [12]. В 2008 г. на ежегодной встрече Американской ассоциации по изучению болезней печени были представлены результаты исследования E. Wise-man и соавт. [13], целью которого было выявление частоты и наиболее важных факторов риска трансмиссии вируса В от матери к ребенку. Для выполнения поставленной цели в период антенатального скрининга было выявлено 298 HBsAg-позитивных женщин. Из них 87 (29,2%) были HBeAg-позитивными, у 202 (67,8%) определялась HBV DNA. По уровню вирусной нагрузки женщины были распределены в следующие группы: 110 человек — менее 5 lg копий/мл, что составило 54,5%, 27 человек — от 5 до 8 lg копий/мл (13,4%) и 65 человек — более 8 lg копий/мл (32,2%). Всем новорожденным стандартно проводилась пассивно-активная иммунизация (специфический иммуноглобулин и вакцина против вируса гепатита В). На 9-м месяце жизни было обследовано 124 младенца и выявлено 3 случая вертикальной трансмиссии. Матери всех этих младенцев были HBeAg-позитивными и имели высокий уровень HBV DNA (более 8 lg копий/мл). Двое из 3 младенцев были инфицированы диким типом вируса гепатита В и имели аналогичную изолятам их матерей последовательность HBsAg. Третья пара мать—дети имела вариант S-гена (sD144T). Следует отметить, что именно эта последовательность ассоциируется с неудачной активно-пассивной иммунизацией. Оставшиеся младенцы (121) были HBsAg-негативными и анти-HBs-позитивными.

В целом частота передачи вируса гепатита В детям от HBV DNA-позитивных матерей составила 2,4% (3 из 124), от HBeAg-позитивных женщин — 5,5% (3 из 55), от женщин с очень высокой вирусной нагрузкой (более 8 lg копий/мл) — 7,2%. Женщины с уровнем вирусной нагрузки менее 8 lg копий/мл не передавали вирус своим детям. Вывод, который авторы делают на основании выполненного исследования, заключается в том, что наиболее высокий риск вертикального пути передачи вируса существует у HBeAg-позитивных женщин с высокой вирусной нагрузкой (более 8 lg копий/мл).

Роль высокой вирусной нагрузки у матери как основного фактора риска инфицирования ребенка показана также в исследовании R. del Canho и

соавт. [2]. С 1982 по 1992 г. в Нидерландах 705 новорожденных от HBsAg-позитивных матерей были включены в программу вакцинации и получили пассивно-активную иммунизацию в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (тестировалось время начала вакцинации, количество инъекций иммуноглобулина против вируса В и т. д.) с последующим метаанализом. Восемь младенцев (1,1%) — все рожденные от HBeAg-позитивных матерей — стали носителями HBsAg в течение первого года жизни. Частота эффективной пассивно-активной иммунизации к 12-му месяцу жизни всех младенцев, рожденных от HBeAg-позитивных матерей, составила 92%. При их разделении в зависимости от уровня вирусной нагрузки матери оказалось, что частота вирусной защиты составляет 100%, если уровень HBV DNA менее 150 пг/мл, и 68%, если он более 150 пг/мл.

Как одна из концепций рассматривается возможность инфицирования плода при амниоцентезе. В проспективном исследовании C.V. Towers и соавт. [10] у HBsAg-позитивных беременных женщин амниотическая жидкость и кровь из пуповины плода анализировались на HBsAg и ДНК вируса В (HBV DNA). Сравнение проводилось с результатами анализа крови из пуповины плода тех женщин, которым амниоцентез не проводился. Во всех образцах исследовались HBsAg и HBV DNA. Всего была выявлена 121 HBsAg-позитивная беременная женщина. Получены следующие результаты. В группе из 72 женщин без амниоцентеза в 18% случаев в пуповинной крови обнаруживался HBsAg, в 4% — HBV DNA. В группе из 47 женщин с амниоцентезом во время беременности из 47 образцов амниотической жидкости 32% были HBsAg-позитивными, но при этом тест на HBV DNA у всех был отрицательным. При исследовании крови из пуповины плода (у 30 женщин) в 27% случаев найден HBsAg, тест на HBV DNA у всех был отрицательным. Вывод, который делают авторы, заключается в том, что HBV DNA редко присутствует в пуповинной крови и не выявляется в амниотической жидкости. Этот факт позволяет предположить, что внутриутробная передача вируса происходит редко, риск инфицирования вирусом гепатита В при амниоцентезе представляется низким. Относительно HBsAg можно высказать гипотезу, что он подобно другим белкам (например, альфа-фетопротеину) может проходить через плацентарный барьер. Рекомендации по проведению амниоцентеза женщинам, инфицированным вирусом гепатита В, дискутируются.

Очень важен вопрос о способе деторождения, поскольку дети инфицируются от своих матерей преимущественно во время родов. Если ребенку проводится полноценная иммунопрофилактика, то выполнение кесарева сечения не приводит к

существенному уменьшению риска заражения. Однако в систематическом обзоре, проведенном J. Yang и соавт. [15], кесарево сечение по выбору женщины и вагинальное деторождение сравнивалось в аспекте трансмиссии вируса В. Авторы использовали регистр контролируемых исследований группы Cochrane, PUBMED, EMBASE и т. д. В итоге было выделено 4 рандомизированных исследования с участием 789 женщин. Основываясь на правилах проведения метаанализа, было показано, что кесарево сечение по выбору женщины в сравнении с вагинальным рождением ребенка может эффективно, с высокодостоверной разницей ($p=0,000001$), уменьшать степень трансмиссии вируса В от матери к ребенку (10,5% против 28%). Поэтому в тех случаях, когда невозможно выполнить иммунопрофилактику сразу после рождения ребенка, проведение кесарева сечения может уменьшить риск вертикальной трансмиссии.

Правильно иммунизированные дети могут вскармливаться грудным молоком. Такой вывод был сделан на основании исследования J.B. Hill и соавт. [3], в котором 369 новорожденных от инфицированных вирусом В матерей были пассивно и активно иммунизированы. Затем проведено сравнение 101 ребенка на грудном вскармливании с 268 детьми на искусственном вскармливании. Никакой разницы в частоте инфицирования этих детей не получено. При успешной иммунизации также не произошло инфицирования ни одного ребенка от НВсAg-положительных матерей в случаях грудного вскармливания.

Важный аспект данной проблемы касается возможности уменьшить риск вертикального инфицирования ребенка путем назначения противовирусной терапии во время беременности. Этому было посвящено несколько контролируемых исследований. Одно из них было представлено в 2004 г. на встрече Американской ассоциации по изучению печени, а затем опубликовано в 2009 г. W.M. Хи и соавт. [14]. Цель рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования — ответ на вопрос: может ли лечение ламивудином в течение последних недель беременности уменьшить перинатальную трансмиссию вируса гепатита В от матерей с высоким уровнем вирусемии. Женщины были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ламивудин в дозе 100 мг в сутки с 32-й недели беременности до 4-й недели послеродового периода (150 человек), а вторая — плацебо в тот же отрезок времени. Новорожденные сразу получали рекомбинантную вакцину против вируса гепатита В с/без НВсIg и наблюдались в течение 52 нед.

Изучение фармакокинетики ламивудина показало, что он широко распределяется в жидкостной составляющей человеческого тела. У беременных женщин концентрации ламивудина сравнимы с

такowymi в сыворотке матери, амниотической жидкости, пуповине и сыворотке плода, что свидетельствует о свободном проникновении лекарства через плаценту. У рожениц ламивудин выделяется с молоком.

Среди новорожденных от матерей, принимавших ламивудин, 56 детей получили вакцину в комбинации с НВсIg (фактически вакцина+НВсIg+ламивудин), а 26 — только вакцину (фактически вакцина+ламивудин). Среди новорожденных от матерей, принимавших плацебо, 59 получили вакцину в комбинации с НВсIg (фактически вакцина+НВсIg+плацебо). Через 52 нед в группе, получавшей схему «вакцина+НВсIg+ламивудин», количество НВсAg-положительных детей было достоверно ниже, чем в группе со схемой «вакцина+НВсIg+плацебо»: 10 из 56 (18%) против 23 из 59 (39%) соответственно ($p=0,014$). Аналогичная зависимость отмечена также для положительных определений HBV DNA: 11 из 56 (20%) против 27 из 59 (46%); $p=0,003$. Никаких побочных действий ламивудина ни у принимавших его матерей, ни у их младенцев не наблюдалось. Результаты исследования свидетельствуют о снижении частоты передачи вируса гепатита В вертикальным путем от матерей с высокой вирусной нагрузкой при условии активно-пассивной иммунизации детей.

В исследовании M. van Zonneveld и соавт. [11] 8 женщин с высокой вирусемией (HBV DNA $\geq 1,2 \times 10^9$ геном-эквивалентов/мл) в течение последнего месяца беременности принимали 150 мг ламивудина в день. Затем у их детей при рождении, а также на 3, 6 и 12-м месяцах жизни исследовались HBV DNA, НВсAg, анти-НВс и анти-НВс. В качестве контроля (история предыдущих исследований) использовались ранее полученные данные аналогичных показателей у 24 детей, рожденных от нелеченных НВсAg-положительных женщин также с высокой вирусной нагрузкой (HBV DNA $\geq 1,2 \times 10^9$ геном-эквивалентов/мл). Все дети получали пассивно-активную иммунизацию и наблюдались в течение 12 мес. В группе женщин, леченных ламивудином, один из 8 детей к 12-му месяцу жизни был НВсAg- и HBV DNA-положительным (12,5%). У остальных 7 отмечалась сероконверсия, сохранившаяся к 12-му месяцу жизни. Среди нелеченных женщин перинатальная трансмиссия составила 28%. Вывод: лечение беременных женщин с высокой вирусемией на последнем месяце беременности может уменьшить число младенцев с неэффективной вакцинацией.

В настоящее время для лечения гепатита В используются более мощные в сравнении с ламивудином противовирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Если врач назначает такое лечение во время беременности, то рассматривается вопрос, какому препарату отдать предпочтение. Существует перечень категорий

безопасности лекарственных средств, одобренных FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) в аспекте применения у беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита В. Категория «А» означает, что контролируемые исследования у женщин не показывают риска для плода или он кажется маловероятным. При категории «В» животная модель не показала риска для плода, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось либо на животной модели выявлялся побочный эффект (за исключением снижения фертильности), что не было подтверждено в контролируемых исследованиях на людях. При отнесении препарата к категории «С» предполагается следующее: животные модели показали побочные эффекты у плода (тератогенные или вызывающие гибель эмбриона и др.); нет данных контролируемых исследований у женщин либо результаты исследований у женщин, а также на животной модели недоступны. Препараты могут назначаться только в случае преобладания положительных эффектов для плода в сравнении с потенциальным риском. Категория «D» означает, что существует очевидный риск для плода, но положительные эффекты для беременных женщин его превышают (например, препарат необходим в жизнеугрожающей ситуации или при серьезном заболевании у женщины, когда более безопасные для плода препараты не могут применяться или неэффективны). И, наконец, категория «Х» означает, что исследования на животных моделях или людях показали патологическое влияние на плод либо подтвержденный риск для него; риск использования препарата у беременных женщин превышает любые возможные положительные эффекты. Препарат противопоказан беременным и планирующим беременность женщинам.

Препараты интерферона и перечисленные аналоги нуклеозидов за исключением телбивудина и тенофовира относятся к категории «С». Среди зарегистрированных в РФ аналогов нуклеозидов

только телбивудин (Себиво) имеет категорию «В», что означает отсутствие риска для плода на животной модели, однако результаты контролируемых исследований у беременных женщин на сегодняшний день еще недоступны [4]. Эти данные делают перспективным изучение эффективности телбивудина (Себиво) в лечении беременных женщин с высокой вирусемией, а также применение препарата у женщин, планирующих беременность.

Подводя итог, приводим рекомендации по ведению женщин, инфицированных вирусом гепатита В и планирующих беременность, разработанные Н. Wedemeyer и соавт. [1].

- Женщины с «мягким» течением заболевания и низкой вирусемией
 - ▶ Беременность до противовирусного лечения.
- Женщины с «умеренной» активностью гепатита без признаков цирроза
 - ▶ Лечение до беременности, при достижении ответа прекращение лечения до наступления беременности.
- Женщины с «выраженной» стадией заболевания печени
 - ▶ Лечение до и во время беременности, продолжение лечения после рождения ребенка.
- Женщины с «мягким» течением заболевания и высокой вирусемией
 - ▶ Лечение в последнем триместре беременности препаратами категории «В».

Заключение

Наилучшая профилактика вертикальной трансмиссии вируса гепатита В – это комбинация активной и пассивной иммунизации младенцев. Уровень вирусемии у матери ассоциируется с риском передачи вируса гепатита В ребенку. Планирование беременности необходимо обсуждать с женщиной детородного возраста перед началом противовирусного лечения.

Список литературы

1. Cornberg M., Protzer U., Dollinger M.M. et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version // J. Viral. Hepat. – 2008. – Vol. 15. (suppl. 1). – P. 1–21.
2. Del Canho R., Grosheide P.M., Mazel J.A. et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity // Vaccine. – 1997. – Vol. 15 (15). – P. 1624–1630.
3. Hill J.B., Sheffield J.S., Kim M.J. et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 99, N 6. – P. 1049–1052.
4. http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html.
5. Li X.M., Ma L., Yang Y.B. et al. Clinical characteristics of fulminant hepatitis in pregnancy // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11 (29). – P. 4600–4603.
6. Mahtab M.A., Rahman S., Khan M. et al. Etiology of fulminant hepatic failure: experience from a tertiary hospital in Bangladesh // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2008. – Vol. 7. – P. 161–164.
7. Rawal B.K., Parida S., Watkins R.P. et al. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy // Lancet. – 1991. – Vol. 337, N 8737. – P. 364.
8. Ter Borg M.J., Leemans W.F., de Man R.A., Janssen H.L. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery // J. Viral. Hepat. – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 37–41.
9. Terrault N.A., Jacobson I.M. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy // Semin. Liver Dis. – 2007. – Vol. 27 (suppl. 1). – P. 18–24.

10. *Towers C.V., Asrat T., Rumney P.* The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184, N 7. — P. 1514–1518.
11. *Van Zonneveld M., van Nunen A.B., Niesters H.G.* et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection // *J. Viral. Hepat.* — 2003. — Vol. 10, N 4. — P. 294–297.
12. *Wang Z., Zhang J., Yang H.* et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies // *J. Med. Virol.* — 2003. — Vol. 71, N 3. — P. 360–366.
13. *Wiseman E., Fraser M.A., Holden S.* et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: viral load and HBeAg status are significant risk factors // *Hepatology.* — Vol. 48, N 4 (suppl). — P. 676.
14. *Xu W.M., Cui Y.T., Wang L.* et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Viral. Hepat.* — 2009. — Vol. 16, N 2. — P. 94–103.
15. *Yang J., Zeng X.M., Men Y.L., Zhao L.S.* Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus — a systematic review // *Virol. J.* — 2008. — Vol. 28, N 5. — P. 100.
16. *Yang Y.B., Li X.M., Shi Z.J., Ma L.* Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10 (15). — P. 2305–2306.

УДК 616.36002-19.2

Гепатотоксичность химиотерапии колоректального рака: современное состояние проблемы

Л.О. Полищук¹, Л.Д. Козмин¹, Д.Л. Строяковский², Е.С. Доровской¹, О.Г. Скипенко¹¹Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН,²Московская областная онкологическая больница № 62)

Hepatotoxic chemotherapy of colorectal cancer: state-of-the-art

L.O. Polishchuk, L.D. Kozmin, D.L. Stroyakovsky, Ye.S. Dorovskoy, O.G. Skipenko

Цель обзора. Проанализировать современное состояние проблемы хирургического лечения больных после неoadъювантной химиотерапии.

Основные положения. Печень – первый орган на пути гематогенного распространения опухоли. В настоящее время большинством онкологов принят тезис, что единственным лечением, определяющим высокие цифры выживаемости, является хирургическое. В последнее десятилетие все большее число больных оперируется после длительной химиотерапии. Учитывая системное воздействие цитостатиков, их выраженный иммуносупрессивный и гепатотоксичный характер, можно было ожидать резкого ухудшения показателя послеоперационной заболеваемости и летальности. Однако данные большинства исследований опровергают это предположение. Более того, изменения паренхимы печени и, как следствие, течение периоперационного периода может зависеть от состава и режима химиотерапии.

Заключение. Знание спектра гепатотоксичности цитостатиков вместе с пониманием процессов, ответственных за функциональную и регенераторную способность печени, позволит выбирать оптимальную тактику комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака печени, химиотерапия, гепатологическая токсичность, синусоидальная дилатация, стеатоз, жировая дистрофия, послеоперационные осложнения.

The aim of review. To analyze state-of-the-art of surgical treatment of patients after neoadjuvant chemotherapy.

Original positions. Liver is the first organ on a way of hematogenous spread of tumor. Now the majority of oncologists accepted the point, that only treatment, that provide high survival rate, is surgical. In the last decade increasing numbers of patients are operated after a long-term chemotherapy. Taking into account systemic action of cytotoxic drugs, their severe immune-suppressive and hepatotoxic features, it was possible to expect dramatic deterioration of postoperative morbidity and mortality figures. However data of the majority of studies deny this assumption. Moreover, changes of hepatic parenchyma and as the consequence, course of perioperational period can depend on composition and mode of chemotherapy.

Conclusion. The knowledge of spectrum of hepatotoxic of cytotoxic drugs with comprehension of the processes, that determine functional and regenerative capacity of the liver, allows to choose optimal approach of the combined treatment of patients with colorectal cancer metastases.

Key words: liver metastases of colorectal cancer, chemotherapy, hepatological toxicity, sinusoidal dilatation, steatosis, fatty dystrophy, postoperative complications.

На протяжении многих лет колоректальный рак остается одной из серьезных проблем в онкологии, занимая ведущие позиции по показателям заболеваемости. Согласно данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), в 2007 г. количество заболевших во всем мире составило 945 000, а смертность увеличилась до 492 000 больных в год. В России злокачественные опухоли толстой и прямой кишки в структуре общей онкологической заболеваемости продолжают у мужчин удерживать третье место после рака легких и желудка и у женщин второе место после рака молочной железы (по данным ВОЗ за 2002 г., www.globocan.com). Печень — первый орган на пути гематогенного распространения опухоли. Как следствие, частота его поражения достигает 70%. Во время установления диагноза злокачественного заболевания толстой или прямой кишки синхронные метастазы в печени диагностируются у 15–25% больных и еще у 20–45% вторичные очаги выявляются в последующие годы [13, 34, 77].

Оперативное лечение

В настоящее время большинством онкологов принят тезис, что единственным лечением, определяющим высокие цифры выживаемости, является хирургическое. В соответствии с принятыми критериями радикальная операция возможна только у 10–25% пациентов [59]. Основной причиной отказа от резекции является техническая невозможность удаления всех очагов с сохранением достаточного объема остающейся функционирующей паренхимы органа (не менее 25–30% от общего объема). При несоблюдении этого условия возрастает риск развития тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности и летального исхода.

На сегодняшний день все более четкими становятся показания к применению методов локальной деструкции, в частности радиочастотной термоабляции (РЧА), в рамках комбинированного лечения метастазов колоректального рака, особенно при использовании двухэтапных хирургических подходов. РЧА позволяет выполнить резекции трех и более сегментов печени при билобарном поражении. Поскольку целью оперативного вмешательства является полное удаление всех вторичных очагов, с онкологической точки зрения этот метод по-прежнему нуждается в критической оценке [2]. Еще одна причина нерезектабельности — онкологическая (присутствие внепеченочных метастазов), но в последнее время появилось много публикаций, в которых это противопоказание становится не столь однозначным [27, 35].

Первую плановую анатомическую гемигепатэктомию по поводу метастазов рака ободочной кишки выполнил J.L. Lortat-Jacob в 1952 г. [44].

В последующие годы гемигепатэктомию прочно вошли в арсенал абдоминальных хирургов и на сегодняшний день стали «золотым стандартом» лечения метастазов колоректального рака с показателями 5-летней выживаемости 25–60% [15, 34, 51, 65, 70]. Выполнение операций в условиях специализированных клиник с участием опытных бригад хирургов и анестезиологов позволяет снизить летальность до 1% и ниже, а количество послеоперационных осложнений до 15–35% [42, 52, 67, 75].

В последнее десятилетие все большее число больных оперируется после длительного химиотерапевтического лечения. Учитывая системное воздействие цитостатиков, их выраженный иммуносупрессивный и гепатотоксичный характер, можно было ожидать резкого ухудшения показателя послеоперационной заболеваемости и летальности. Однако данные большинства исследований опровергают это предположение. Более того, изменения паренхимы печени и, как следствие, течение периоперационного периода может зависеть от состава и режима химиотерапии.

Неoadъювантная химиотерапия

Во время установления диагноза метастатического колоректального рака печени более 80% больных уже имеют множественное билобарное поражение, расцениваемое хирургами как нерезектабельное. Современные схемы химиотерапии позволяют достичь 2% 5-летней выживаемости, но не дают шанс на полное выздоровление. В единичных работах можно встретить указание на полный морфологически подтвержденный некроз опухоли после лечения цитостатиками, который может достигать 8% после применения многокомпонентных схем [3, 5, 6].

Намного более интересной представляется проблема так называемых *условно* или *потенциально резектабельных* больных. Так называют ситуации, когда первичные локализация, количество или размеры метастазов не позволяют первым этапом выполнить радикальное хирургическое вмешательство. Но после проведенной химиотерапии и ожидаемого от нее уменьшения размеров метастазов можно рассматривать возможность резекции печени с полным удалением внутривнутрипеченочных очагов [53].

В последние годы стандартом химиотерапевтического лечения стали трех- и четырехкомпонентные схемы. Объективный противоопухолевый ответ (*Response Rate*, RR) при использовании 5-фторурацила (5ФУ) в сочетании с лейковорином (ЛВ) — фолиевой кислотой в болюсном режиме или пролонгированными инфузиями не превышал 15–30% [29, 56]. Метод хрономодулированной высокодозной химиотерапии 5ФУ позволял достичь 50% RR, но был связан с

Таблица 1

Резекции печени
после неоадьювантной химиотерапии

Авторы, год	Количество больных	Режим химиотерапии	RR, %	Резекции печени, %
Adam R. и соавт., 2001 [4]	872	Оксалиплатин + 5ФУЛВ хрономодулированный режим*	—	13,6
Kohne C.H. и соавт., 2003 [39]	216	5ФУЛВ (режим AIO)	32	1
	214	Иринотекан + 5ФУЛВ (AIO)	54	3
Tournigand C. и соавт., 2004 [72]	109	FOLFIRI → FOLFOX	56	9
	111	FOLFOX → FOLFIRI	54	22
Giacchetti S. и соавт., 2004 [33]	282	FOLFOX2	45	12
	282	Оксалиплатин + 5ФУЛВ хрономодулированный режим	42	13
De Gramont A. и соавт., 2004 [23]	262	FOLFOX4	59	15
	264	FOLFOX7 vs. 5ФУЛВ	58	16
Quenet F. и соавт., 2004 [58]	25	FOLFIRINOX	72	56
Alberts S.R. и соавт., 2005 [7]	42	FOLFOX4	60	40
Abad A. и соавт., 2005 [1]	47	FOLFOXIRI	69	40
Peeters M. и соавт., 2005 [54]	42	FOLFIRI + цетуксимаб	45	21
Cervantes A. и соавт., 2005 [19]	43	FOLFOX4 + цетуксимаб	79	23
Kopetz S. и соавт., 2006 [41]	23	FOLFIRI + бевасизумаб	74	17
Folprecht G. и соавт., 2006 [31]	21	5ФУЛВ (AIO) + иринотекан + цетуксимаб	67	19

*Преимущественный режим в смешанной химиотерапевтической группе. **FOLFOX4**: оксалиплатин 85 мг/м² д.1 + 5ФУЛВ (инфузионный режим). **FOLFOX6**: оксалиплатин 100 мг/м² д.1 + 5ФУЛВ (инфузионный режим). **FOLFIRI**: иринотекан 180 мг/м² д.1 + 5ФУЛВ (инфузионный режим). **FOLFOXIRI** или **FOLFIRINOX**: иринотекан 180 мг/м² д.1 + FOLFOX.

высокой системной токсичностью и технической сложностью проведения [21]. Сочетание инфузионных режимов (5ФУЛВ) с иринотеканом или оксалиплатином позволило улучшить результаты лечения с приемлемыми показателями системной токсичности [24, 57, 66, 71]. Более того, 12–23% больных «перешли» в группу операбельных после того, как размеры очагов уменьшились, и радикальное хирургическое лечение стало возможным (табл. 1).

Добавление к стандартным схемам препаратов направленного действия (бевасизумаб, цетуксимаб) в среднем на 10% повысило RR, что еще на 4% увеличило число радикально оперированных больных [3] (см. табл. 1).

Некоторым особняком в цитостатическом лечении метастазов колоректального рака печени стоит **региональная химиотерапия**. Теоретическими предпосылками для ее внедрения послужили различия в кровоснабжении печени и опухоли. Гепатocyты на 75% кровоснабжаются из системы воротной вены, в то время как метастатические очаги, вырастая до 2–3 мм, получают 80–90% оксигенированной артериальной крови. В 1964 г. R.D. Sullivan провел первую внутривенную *интраартериальную химиотерапию* (ИАХ) у 9 больных с метастатическим колоректальным

раком. В последующие годы изменились не только техника установки катетера, но и препараты, которыми проводится инфузия. Безусловным лидером среди интраартериальных цитостатиков стал препарат группы 5ФУ — флуоридин (5-fluoro-2'-deoxyuridine, FUDR). Обладая высоким метаболизмом в печени (94–99% против 19–55% для 5ФУ), он позволил минимизировать системную токсичность [28]. К существенным недостаткам ИАХ можно отнести техническую сложность и повышенный риск осложнений после установки катетера и подкожного резервуара, а также анатомические противопоказания (варианты артериального кровоснабжения) [20, 62]. С онкологической точки зрения, метод улучшил локальный контроль над внутривенным прогрессированием заболевания, при этом RR в некоторых исследованиях достиг 42–62% (в сравнении с RR 5ФУ — 0–21%). Но количество внепеченочных рецидивов возросло в сравнении с группой системной химиотерапии, что негативно отразилось на общей выживаемости [20]. Кроме того, многие исследователи отметили высокий процент лекарственных гепатитов на фоне ИАХ и развитие более тяжелого состояния — склерозирующего холангита у 3–25% больных [62]. В связи с тем что гепатотоксичность региональной

химиотерапии влияла на тактику хирургического лечения, это послужило дополнительным толчком для расширения морфологических исследований, целью которых являлось изучение патологии печени после химиотерапии.

Патология печени. Стеатоз и стеатогепатит

В норме гепатоциты не накапливают жирные кислоты. Появление триглицеридов в клеточной цитоплазме в виде капель получило название *стеатоза*. В общей популяции эти патологические процессы диагностируются в 10–20% наблюдений, если масса тела находится в пределах нормы. Ожирение резко повышает частоту жировой дистрофии печени: до 60–74% во второй и до 90% в третьей стадии болезни [12, 69]. Микровезикулярный стеатоз (множественные мелкие вкрапления, не смещающие ядро клетки) сопровождается такими заболеваниями, как острая жировая болезнь печени беременных и токсические реакции на прием вальпроевой кислоты (компонент противосудорожной терапии). Макровезикулярный стеатоз (единичные крупные жировые капли в цитоплазме гепатоцитов, смещающие ядро клетки к периферии) чаще регистрируется при болезнях печени у пациентов с ожирением или сахарным диабетом. Такое же поражение, но единичных клеток, разбросанных по всему органу, можно встретить у больных гепатитом С. Смешанный стеатоз с вовлечением практически каждого гепатоцита — неотъемлемая часть алкогольной болезни печени.

Накопление жира в цитоплазме клетки отмечается и при токсических воздействиях, включая химиотерапию. Невоспалительные изменения печеночной ткани получили название неалкогольной жировой болезни печени, а присутствие нейтрофилов и лимфоцитов вокруг увеличенных за счет жирового включения гепатоцитов и прогрессирующий синусоидальный фиброз стали более известны как неалкогольный *стеатогепатит* [16]. Этот диагноз все чаще привлекает внимание исследователей, так как его частота выше среди больных, получивших цитостатическое лечение. Именно для них был предложен термин CASH — стеатогепатит, ассоциированный с химиотерапией (chemotherapy-associated steatohepatitis) [32].

Теорий патогенеза было предложено достаточно много, но большинство исследователей склонны придерживаться теории двух «ударов» (two-«hit» theory) [50]. Ее авторы С.Р. Day и О.Ф. James в качестве первого «удара» рассматривают накопление жира гепатоцитами. В дальнейшем запускается каскад реакций (вторые «удары»), которые приводят к стеатогепатиту с последующим прогрессирующим фиброзом и циррозом. При этом ключевую роль играют два процесса. Появление

внутриклеточных жирных кислот напрямую активирует микросомальные ферменты системы цитохрома Р-450 и увеличивает пероксисомальную β -оксидацию. В результате перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов истощается клеточный запас антиоксидантов, таких как глутатион, и снижается продукция митохондриального аденозинтрифосфата, играющего важную роль в энергетических процессах клетки. В итоге гепатоциты теряют способность нормально реагировать на гипоксию, и снижается общая регенераторная способность органа [61].

Гистологически стеатогепатит выглядит следующим образом. Вместе с баллоноподобной трансформацией вследствие вытеснения цитоплазмы жировой вакуолью разрушается и внутриклеточная цитоплазматическая сеть микрофиламентов. Полуразрушенные кератины соединяются в небольшие агрегаты, которые получили название тел Маллори [25]. Таким образом, стеатоз провоцирует нарушение внутриклеточной микрофиламентной структуры, что, в свою очередь, способно вызвать воспалительные изменения и связанные с ним апоптоз и некроз клеток печени. Гистопатологическое описание повреждений печени, ассоциированных с неалкогольным стеатогепатитом, впервые встречается в работах J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [46]. Функциональные тесты и радиологические находки дают возможность клиницисту заподозрить развитие стеатогепатита, но единственным методом для установления точного диагноза является гистологическое исследование. Первую классификацию жирового поражения печени, основанную на полуколичественном анализе, осуществили Е.М. Brunt и соавт. (позже модифицирована Обществом патологов Национального института здоровья) [17]. Последним вариантом был «счет Клайнера» — система оценок активности стеатогепатита, предложенная D.E. Kleiner и соавт. в 2005 г. на основании регрессионного анализа 14 различных факторов [38].

Следующей стадией научных исследований стало изучение зависимости проводимого лекарственного лечения и степени нарушения строения и функционального состояния гепатоцитов. Количество работ в этой области подтверждает актуальность указанной темы. J. Zeiss и соавт. продемонстрировали зональное накопление жира в печени после ИАХ колоректальных метастазов FUDR [79]. При этом максимальное накопление триглицеридов было в тех сегментах печени, которые получали максимальное количество химиопрепарата. Еще в одном исследовании проводилась биопсия печени после адъювантной химиотерапии 5ФУ и левамизолом, в результате которой у 40% пациентов был установлен стеатоз [49]. По данным компьютерной томографии жировой гепатоз у 47% пациентов после схем с 5ФУ и ЛВ

обнаружили P.D. Peppercorn и соавт. [55]. Но выявить корреляцию между функциональными печеночными тестами, дозировкой цитостатика и степенью гистологических изменений авторам не удалось.

Синдром синусоидальной обструкции

Микровенозная окклюзия в печени, закончившаяся летальным исходом, была впервые описана F.C. Wilmont в 1920 г. [43]. Причиной послужило токсическое воздействие на печень пирролизидиновых алкалоидов, содержащихся в некоторых сортах растений (например, крестовнике). В течение последующих лет упоминание об этой форме патологии практически не встречается в литературе [48]. Вместе с освоением методики трансплантации стволовых клеток и лечения высокотоксичными лекарственными препаратами этот синдром стал наиболее актуальным. Стоит отметить, что микроциркуляторные нарушения в печени после химиотерапии и трансплантации стволовых клеток схожи гистологически, но по-разному проявляют себя в клинике. И в том, и в другом случае повреждения паренхимы приводят к обструкции мелких внутрипеченочных венул без признаков тромбоза или окклюзии вен более крупного калибра [9]. В клеточной трансплантологии частота подобного осложнения варьирует от 3% в педиатрии, где выполняется аллогенная трансплантация детям, страдающим талассемией, до 65% в центрах, где трансплантация стволовых клеток используется для лечения гематологических заболеваний [45]. Летальность при вено-окклюзионной болезни печени колеблется от 9% (легкая форма) до 98% (тяжелая форма) [47]. Гепатотоксичность в результате цитостатического лечения носит менее драматичный характер. Повидимому, с этим связано разделение двух по сути схожих диагнозов. Абсолютным большинством онкологов принят термин синусоидальной обструкции – в большей степени патоморфологический, чем клинический.

Хотя точная последовательность событий, приводящих к окклюзирующему синдрому, еще не установлена, первопричиной вероятнее всего является повреждение эндотелия венул и синусоидов [68]. В отличие от обычного тромбоза закрытие просвета мелких сосудов обусловлено появлением между эндотелием и подлежащим коллагеновым матриксом отечной соединительной ткани, суживающей просвет. На этой стадии возможно обратное развитие, которое сопровождается фиброзом интимы (концентрическим или сегментарным), полной облитерацией просвета и формированием новых эндотелиальных структур [18]. Если повреждающий внешний фактор не устранен, патологический процесс распростра-

ется на эндотелий синусоидов, особенно ацинарной зоны 3, с внутрипросветным накоплением клеточного детрита, захваченных из кровеносного русла эритроцитов и внеклеточного матрикса. Закрытие просвета множества мелких сосудов может привести к фатальному застойному циррозу [74].

Расширение просвета синусоидов при токсическом лекарственном воздействии является продолжением обструктивного синдрома. При атрофии гепатоцитов в ацинарной зоне 3 или повышении внутрипросветного давления эритроциты могут выходить в пространство Диссе и даже появляться между гепатоцитами.

К выраженной дилатации синусоидов может присоединиться пелиоз. Изначально этот термин использовался для характеристики макроскопических изменений, связанных с образованием в паренхиматозных органах кистозных полостей, заполненных кровью. Микроскопический пелиоз отличается формированием мелких кист без эндотелиальной выстилки (непостоянный критерий), сопровождающихся разрывами ретикулиновых волокон [76, 78]. Макроскопически это может выглядеть как неравномерное синеватое обесцвечивание паренхимы с зонами отечной ткани, что очень сильно напоминает внешний вид органа на ранних стадиях цирроза. A.J. Bilchik объединил эти изменения термином «голубая печень» (blue liver), который последнее время все чаще используется хирургами для описания внешнего вида органа [14].

Влияние химиотерапии на послеоперационные осложнения

В трансплантологии существует негласное правило: увеличение в печени на 1% доли жировых включений (микро- или макровезикулярных) приводит к снижению на 1% функциональных резервов донорского органа [81]. Можно ли распространить этот же принцип на больных, у которых стеатоз явился результатом химиотерапевтического лечения, не известно до сих пор. В нескольких публикациях удалось установить связь между проведенным цитостатическим лечением, патологией печени и количеством хирургических осложнений (табл. 2). К сожалению, во всех этих публикациях исследовались различные режимы химиотерапии, что не позволяет сделать какие-либо определенные выводы о том, какие препараты и каким образом могли повлиять на послеоперационный период [10, 11, 40, 43]. Тем не менее, авторы пришли к заключению, что вызванный цитостатиками стеатоз (даже тяжелой степени) не является противопоказанием к резекции органа.

Интересен акцент, который авторы сделали на содержании химиотерапии. Именно комбинации

Таблица 2

Стеатоз и его влияние
на послеоперационный период после неoadъювантной химиотерапии и резекции печени

Авторы, год	Количество пациентов	Тип стеатоза	Количество пациентов по группам	Осложнения, %	Летальность, %
Behrns K.E. и соавт., 1998 [10]	135	Нет	72	4	3,0
		1 ст.	56	9	7,0
		2–3 ст.	7	14*	14,0
Belghiti J. и соавт., 2000 [11]	478	Нет	441	8	1,0
		Есть	37	22	0
Little S.A. и соавт., 2002 [43]	727	Нет	503	45	2,0
		Есть	224	37	4,9
Kooby D.A. и соавт., 2003 [40]	325	Нет	160	35	5,0
		1 ст.	223	48	5,0
		2–3 ст.	102	62	9,4

*Печеночная недостаточность.

Таблица 3

Влияние химиотерапии на морфологию печени и послеоперационный период

Авторы, год	Химиотерапия	Количество больных	Морфологические изменения, %			Осложнения, %	P
			стеатоз	стеатогепатит	сосудистые нарушения		
Rubbia-Brandt L. и соавт., 2004 [63]	Нет	66	50,0	0	0	—	—
	Да	87	48,0	0	51,0*	—	—
Vauthey J.N. и соавт., 2006 [73]	Нет	158	8,9	4,4	1,9	18,3	NS
	5ФУ	248	16,6	4,8	0	27,0	
	5ФУ + Iri		10,6	20,2 [†]	4,3	18,0	
	5ФУ + Oxal		3,8	6,3	18,9 [‡]	26,5	
	Другие		8,3	0	0	8,3	
Karoui M. и соавт., 2006 [36]	Нет	22	36,4	0	13,6	13,6	0,3
	Да [§]	45	42,2	0	48,9 [‡]	37,8	
Aloia T. и соавт., 2006 [8]	Нет	17	12,0	0	18,0	12,0	NS
	5ФУ	23	26,0	0	48,0	48,0	
	5ФУ + Oxal	52	8,0	0	54,0 [‡]	27,0	

*После химиотерапии с оксалиплатином — 79,0%, [†]Есть статистически значимые отличия, [‡]Преобладала схема FOLFOX — 71,0%.

Iri — иринотекан. Oxal — оксалиплатин.

5ФУ с иринотеканом, по мнению исследователей, могли привести к жировой дистрофии у 15 из 34 больных. Канадские коллеги в ретроспективном анализе косвенно подтвердили полученный результат [64]. В основной группе из 53 пациентов 35 получили химиотерапию 5ФУ и еще 9 — в комбинации с иринотеканом. Стеатоз был диагностирован у 56,6% больных этой группы против 23,2% в контрольной ($p=0,0045$), что, однако, не повлияло на послеоперационный период. Более

детальный ретроспективный анализ был проведен J.N. Vauthey и соавт. на основании гистологического исследования 406 препаратов, полученных после резекций печени (табл. 3) [73]. К особенностям работы можно отнести то, что стеатогепатит был выделен как самостоятельное патологическое состояние. Итогом стало выявление зависимости между химиопрепаратом и качественным изменением паренхимы печени. Стеатогепатит коррелировал с химиотерапией иринотеканом — 20,2%

против 4,4–6,3% в остальных группах ($p=0,0001$) и был независимым фактором прогноза послеоперационной летальности.

J.N. Vauthey не был первым исследователем, который обратил внимание на воспалительные изменения ткани печени на фоне жировой дистрофии. F.G. Fernandez опубликовал свои данные годом ранее [30]. В анализ были включены 37 пациентов, 24 из которых оперированы после неoadъювантной химиотерапии. В результате цитотоксическое лечение и ожирение были независимыми факторами развития стеатогепатита. Несмотря на то, что в схемы лекарственного лечения 14 больных был включен иринотекан, отделить его самостоятельное воздействие на паренхиму печени в рамках своего исследования авторы не смогли. Две работы объединяет еще одно заключение — повышение риска печеночной недостаточности в послеоперационный период у пациентов со стеатогепатитом и, как следствие, увеличение показателей 90-дневной летальности (J.N. Vauthey: 15% против 2% в контрольной группе; F.G. Fernandez: 4% против 0%). Все эти данные говорят в пользу того, что воспалительные изменения печени на фоне проведенного лечения и предшествующего стеатоза могут существенно снижать регенераторные способности органа. Следовательно, объединение таких факторов, как химиотерапия иринотеканом, сахарный диабет или ожирение в анамнезе, требует крайне аккуратного планирования оперативных вмешательств, связанных со значительным уменьшением объемов функционирующей ткани [81].

Впервые синдром синусоидальной обструкции и дилатации как результат токсического воздействия химиопрепаратов на паренхиму печени был описан L. Rubbia-Brandt и соавт. — см. табл. 3 [63]. Авторы установили корреляцию между появлением микрососудистых нарушений и терапией препаратом платины. По мнению исследователей, оксалиплатин может приводить к патологической обструкции и расширению синусоидов у 79% больных в сравнении с 23% у тех, кто получал цитотоксическую терапию другими препаратами. При этом гистологические изменения не являлись дозозависимыми. Периоперационный период не исследовался, поэтому на основании проведенной работы нельзя сказать, какое действие оказывали патологические изменения паренхимы органа на показатели послеоперационных осложнений. J.N. Vauthey также обратил внимание на высокий процент сосудистых нарушений именно в группе с оксалиплатинсодержащими режимами: 18,9% против 0–4,3% в других группах ($p=0,00001$) — см. табл. 3 [73]. Тем не менее, эти гистологические нарушения не отразились на цифрах летальности, количестве послеоперационных осложнений и объемах интраоперационной кровопотери.

Большая группа исследователей под руководством М. Кагочи в том же году опубликовала свои данные [36]. В ретроспективный анализ вошли 67 больных, из которых 45 получили неoadъювантное лечение цитостатиками не более чем за 2 мес до резекции. При помощи многофакторного анализа авторы выделили три позиции, которые независимо друг от друга коррелировали с осложненным послеоперационным периодом: сочетанные оперативные вмешательства, периоперационные гемотрансфузии и неoadъювантная химиотерапия. Более того, количество послеоперационных осложнений зависело от продолжительности лечения цитостатиками. Сосудистые нарушения чаще сопровождали химиотерапию. Другие патологические состояния встречались в равной степени в обеих группах (см. табл. 3).

Для выявления спектра токсичности одного единственного препарата — оксалиплатина Т. Aloia и соавт. проанализировали свой материал [8]. Все схемы химиотерапии в исследовании были хрономодулированными. Количество послеоперационных осложнений имело тенденцию к увеличению после проведенной химиотерапии (см. табл. 3). Выявлена еще одна закономерность. На продолжительность госпитализации оказывал влияние объем интраоперационной гемотрансфузии. При переливании более одной единицы крови (приблизительно 450 мл) длительность пребывания больного в стационаре увеличивалась с $11,1 \pm 2,6$ до $14,2 \pm 5,3$ сут ($p=0,0001$), причем 5% пациентов нуждались в повторных хирургических вмешательствах и 5% умирали в течение 6 мес после резекции от тех или иных последствий оперативного лечения. Среди тех, кому кровь не переливалась или ограничивалась одной дозой, ни отсроченной летальности, ни релапаротомий отмечено не было. Гемотрансфузии чаще проводились в группе оксалиплатина — 68% против 27% (5ФУ + ЛВ) и 5% в контрольной группе ($p=0,03$). Однако только один фактор независимо оказывал влияние на объем кровопотери — химиотерапия (безотносительно к ее содержанию и продолжительности).

Практически неисследованной областью в настоящее время является гепатотоксичность гуманизированных антител. На мышах была показана зависимость регенераторных способностей печени от ангиогенеза [26]. Экзогенные VEGF после частичной резекции печени увеличивали пролиферацию гепатоцитов и эндотелиальных клеток синусоидов. Анти-VEGF терапия подавляла оба эти процесса, если начиналась в период от 0 до 96 ч после операции. Кроме того, подавление VEGF может отразиться на снижении способности клеток эндотелия к репарации и теоретически приводить к повреждению внутренней выстилки сосудов, увеличивая риск кровотечения и/или тромбоза.

М. D'Angelica и соавт. отметили увеличение объема гемотрансфузий в группе бевасизумаба (500 мл против 300 мл в контроле, $p=0,04$), но на общее количество послеоперационных осложнений это не повлияло [22]. Тем не менее, было зафиксировано более частое нагноение послеоперационных ран после использования моноклонального антитела (18,7% против 6,2% в контроле, $p=0,29$). Эти данные не подтвердились в работе D. Zorzi и соавт., в которой химиотерапия с бевасизумабом не оказывала влияния ни на регенерацию печени после эмболизации правой ветви воротной вены, ни на количество послеоперационных осложнений [80]. Более того, количество осложнений и летальность были выше при лечении без участия направленной терапии (оксалиплатинсодержащие режимы). В исследовании, проведенном ранее, было отмечено уменьшение тяжести и частоты синусоидальной дилатации в группе бевасизумаба [60]. Препарат частично нивелировал токсические эффекты оксалиплатина, т. е. выполнял защитную роль. Если вспомнить, что сосудистые аномалии подавляют регенерацию, присоединение бевасизумаба к соединениям платины должно обладать обратным действием (и это при том, что сам по себе препарат негативно действует на механизм клеточного восстановления). Тем интереснее исследования, которые сочетают бевасизумаб и иринотекан, обладающий другим спектром токсичности. Стоит сказать, что период ожидания между последним введением моноклонального антитела и резекцией печени (6–8 нед) установлен не на основе клинических наблюдений, а с учетом периода

полувыведения препарата, который составляет 21 сут. И большинство клиницистов полагают, что более раннее выполнение операции может иметь негативные последствия из-за подавленного ангиогенеза и скомпрометированных механизмов регенерации. Очевидно, что это утверждение требует дальнейших исследований.

Влияние цетуксимаба на риск послеоперационных осложнений отметили R. Adam и соавт. [3]. Изучив результаты 27 резекций печени после химиотерапии с участием анти-EGFR терапии, авторы диагностировали 52% осложнений (в 8% за счет печеночной недостаточности) и зарегистрировали 3,7% летальных исходов. Эти цифры выше, чем после проведения обычных режимов химиотерапии, но статистическую значимость можно будет определить только после организации соответствующего протокола исследования.

Заключение

Влияние химиотерапевтического лечения, его структуры и продолжительности на количественные и качественные изменения паренхимы печени продолжает активно обсуждаться. При этом интерес к этой проблеме растет не только среди патоморфологов, но и среди хирургов. Связано это с тем, что знание спектра гепатотоксичности цитостатиков вместе с пониманием процессов, ответственных за функциональную и регенераторную способность печени, позволит выбирать оптимальную тактику комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака.

Список литературы

1. Abad A., Anton A., Massuti B. et al. Resectability of liver metastases (LM) in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after treatment with the combination of oxaliplatin (OXA), irinotecan (IRI) and 5-FU: Final results of a phase II study // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23 (suppl. 16). — P. 275 [Abstract 3618].
2. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases // Ann. Surg. — 2004. — Vol. 239. — P. 818–827.
3. Adam R., Aloia T., Levi F. et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 4593–4602.
4. Adam R., Avisar E., Ariche A. et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal [liver] metastases // Ann. Surg. Oncol. — 2001. — Vol. 8, N 4. — P. 347–353.
5. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival // Ann. Surg. — 2004. — Vol. 240. — P. 644–657.
6. Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 1635–1641.
7. Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, N 36. — P. 1–7.
8. Aloia T., Sebagh M., Plasse M. et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 4983–4990.
9. Baron F., Deprez M., Beguin Y. The veno-occlusive disease of the liver // Haematologica. — 1997. — Vol. 82. — P. 718–725.
10. Behrns K.E., Tsiotos G.G., DeSouza N.F. et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection // J. Gastrointest. Surg. — 1998. — Vol. 2. — P. 292–298.
11. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S. et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection // J. Am. Coll. Surg. — 2000. — Vol. 191. — P. 38–46.
12. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 112–117.
13. Bengtsson G., Carlsson G., Hafstrom L., Jonsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer // Am. J. Surg. — 1981. — Vol. 141. — P. 586–589.

14. *Bilchik A.J., Poston G., Curley S.A.* et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 9073–9078.
15. *Bodingbauer M., Tamandl D., Schmid K.* et al. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94. — P. 1133–1138.
16. *Brunt E.M.* Nonalcoholic steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 24. — P. 3–20.
17. *Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M.* et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2467–2474.
18. *Burkhardt A., Kloppel G.* Unusual obliterative disease of the hepatic veins in an infant // *Virchows Arch.* — 1977. — Vol. 375. — P. 225–232.
19. *Cervantes A., Casado E., van Cutsem E.* et al. Cetuximab plus oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) for the epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC) in the first-line setting: a phase II study // *Eur. J. Cancer Suppl.* — 2005. — Vol. 3, N 2. — P. 181 [Abstract 642].
20. *Cohen A.D., Kemeny N.E.* An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer // *Oncologist.* — 2003. — Vol. 8. — P. 553–566.
21. *Cure H., Chevalier V., Adenis A.* et al. Phase II trial of chronomodulated infusion of high-dose fluorouracil and l-folinic acid in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 1175–1181.
22. *D'Angelica M., Kornprat P., Gonen M.* et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 14, N 2. — P. 759–765.
23. *De Gramont A., Cervantes A., Andre T.* et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 23. — [Abstract 3525].
24. *De Gramont A., Figer A., Seymour M.* et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2938–2947.
25. *Denk H., Stumtner C., Zatloukal K.* Mallory body revisited // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 689–702.
26. *Drixler T.A., Vogten M.J., Ritchie E.D.* et al. Liver regeneration is an angiogenesis-associated phenomenon // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236. — P. 703–711.
27. *Elias D., Liberale G., Vernerey D.* et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect // *Ann. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 12, N 11. — P. 900–909.
28. *Ensminger W.D., Rosowsky A., Raso V.* A clinical pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2-deoxyuridine and 5-fluorouracil // *Cancer Res.* — 1978. — Vol. 38. — P. 3784–3792.
29. *Erlichman C., Fine S., Wong A.* et al. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — Vol. 6. — P. 469–475.
30. *Fernandez F.G., Ritter J., Goodwin J.W.* et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on respectability of hepatic colorectal metastases // *J. Am. Coll. Surg.* — 2005. — Vol. 200. — P. 845–853.
31. *Folprecht G., Lutz M.P., Schoffski P.* et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 3. — P. 450–456.
32. *Fong Y., Bentrem D.J.* CASH (Chemotherapy-associated steatohepatitis) costs // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243. — P. 8–9.
33. *Giacchetti S., Bjarnason G.A., Garufi C.* et al. First line infusion of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer: 4-day chronomodulated (FFL4-10) versus 2-day FOLFOX2. A multicenter randomized Phase III trial of the Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 05963) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 23. — [Abstract 3526].
34. *Jaeck D., Bachellier P., Guiguet M.* et al. Long-term survival following resection of colorectal metastases // *Br. J. Surg.* — 1997. — Vol. 84. — P. 977–980.
35. *Jaeck D., Nakano H., Bachellier P.* et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 9, N 5. — P. 430–438.
36. *Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M.* et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243. — P. 1–7.
37. *Kemeny N., Fata F.* Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* — 1999. — Vol. 1. — P. 39–49.
38. *Kleiner D.E., Brunt E.M., van Natta M.* et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41. — P. 1313–1321.
39. *Kohne C.H., van Cutsem E., Wils J.A.* et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI Group study 40986 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 254.
40. *Kooby D.A., Fong Y., Suriawinata A.* et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection // *J. Gastrointest. Surg.* — 2003. — Vol. 7. — P. 1034–1044.
41. *Kopetz S., Abbruzzese J.L., Eng C.* et al. Preliminary results from a phase II study of infusional 5-FU, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24 (18S) [Abstract 3579].
42. *Laurent C., Sa Cunha A., Couderc P.* et al. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases // *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90. — P. 1131–1136.
43. *Little S.A., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P.* et al. Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer // *J. Gastrointest. Surg.* — 2002. — Vol. 6. — P. 88–94.
44. *Lortat-Jacob J.L., Robert H.G.* Hepatectomie droite réglée // *Presse Med.* — 1952. — Vol. 60. — P. 549.
45. *Lucarelli G., Galimbert M., Delfini C.* et al. Marrow transplantation for thalassaemia following busulfan and cyclophosphamide // *Lancet.* — 1985. — Vol. 325, N 8442. — P. 1355–1357.
46. *Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55. — P. 434–438.
47. *McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D.* et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after done marrow transplantation: A cohort study of 355 patients // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118. — P. 255–267.
48. *McLean E.K.* The toxic actions of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids // *Pharmacol. Rev.* — 1970. — Vol. 22. — P. 429–483.

49. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 2386–2390.
50. Mynster T., Christensen I.J., Moesgaard F., Nielsen H.J. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANXOS Colorectal Cancer Study Group // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87. — P. 1553–1562.
51. Nordlinger B., Guiguet M., Vaillant J.C. et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77. — P. 1254–1262.
52. Nordlinger B., Sorbye H., Debois M. et al. Feasibility and risks of pre-operative chemotherapy (CT) with Folfex 4 and surgery for resectable colorectal cancer liver metastases (LM). Interim results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23 [Abstract 3528].
53. Nordlinger B., van Cutsem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group // *Eur. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 43. — P. 2037–2045.
54. Peeters M., Raoul J.L., van Laetham J.L. et al. Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFIRI) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *Eur. J. Cancer Suppl.* — 2005. — Vol. 3, N 2. — P. 188 [Abstract 664].
55. Peppercorn P.D., Reznick R.H., Wilson P. et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 77. — P. 2008–2011.
56. Poon M.A., O'Connell M.J., Wieand H.S. et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: Confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1991. — Vol. 9. — P. 1967–1972.
57. Pozzo C., Basso M., Cassano A. et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients // *Ann. Oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 933–939.
58. Quenet F., Nordlinger B., Rivoire M. et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfinox): A prospective phase II trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 23 [Abstract 3613].
59. Rees M., Plant G., Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer // *Br. J. Surg.* — 1997. — Vol. 84. — P. 1136–1140.
60. Ribero D., Wang H., Donadon M. et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases // *Cancer.* — 2007. — Vol. 110. — P. 2761–2767.
61. Robertson G., Leclercq I., Farrell G.C. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. 1135–1139.
62. Ruan D.T., Warren R.S. Liver-directed therapies in colorectal cancer // *Semin. Oncol.* — 2005. — Vol. 32. — P. 85–94.
63. Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 460–466.
64. Sahajpal A., Vollmer C.M., Dixon E. et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes // *J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 95. — P. 22–27.
65. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history // *Br. J. Surg.* — 1990. — Vol. 77. — P. 1241–1246.
66. Schmoll H.J., Cassidy J. Integrating oxaliplatin into the management of colorectal cancer // *Oncologist.* — 2001. — Vol. 6 (suppl. 4). — P. 24–28.
67. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P. et al. Predictive Indices of morbidity and mortality after liver resection // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243. — P. 373–379.
68. Shulman H.M., Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease — liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 1992. — Vol. 10. — P. 197–214.
69. Silverman J.F., O'Brien K.F., Long S. et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes // *Am. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 1349–1355.
70. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L. et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 94. — P. 982–999.
71. Teufel A., Steinmann S., Siebler J. et al. Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer // *BMC Cancer.* — 2004. — Vol. 4, N 38. — P. 1–8.
72. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 229–237.
73. Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 2065–2072.
74. Wanless I.R., Wong F., Blendis L.M. et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21. — P. 1238–1247.
75. Weber S.M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases // *Ann. Surg. Oncol.* — 2000. — Vol. 7, N 9. — P. 643–650.
76. Wold L.E., Ludwig J. Peliosis hepatis: two morphologic variants? // *Hum. Pathol.* — 1981. — Vol. 12. — P. 388–389.
77. Yoon S.S., Tanabe K.K. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases // *Oncologist.* — 1999. — Vol. 4. — P. 197–208.
78. Zafrani E.S. An additional argument for a toxic mechanism of peliosis hepatis in man // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 11. — P. 322–323.
79. Zeiss J., Merrick H.W., Savolaine E.R. et al. Fatty liver change as a result of hepatic artery infusion chemotherapy // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 13. — P. 156–160.
80. Zorzi D., Chun Y.S., Madoff D.C. et al. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15, N 10. — P. 2765–2772.
81. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T.M. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94. — P. 274–286.

УДК [616.36-006.6-02]-085.355

Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

Е.А. Кулюшина

(Кафедра лучевой диагностики Московского государственного медико-стоматологического университета)

Potential of magnetic-resonance tomography in differential diagnostics of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Ye.A. Kulyushina

Цель обзора. Охарактеризовать возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) для дифференциальной диагностики цирроза и рака печени.

Основные положения. Начальными МР-признаками цирроза печени являются увеличение перипортального пространства в области ворот и атрофия медиального сегмента левой доли. Показателем прогрессирования цирротического процесса следует считать увеличение ямки желчного пузыря. МР-признаками гепатоклеточного рака является появление гиперинтенсивных очагов на общем фоне паренхимы низкой интенсивности.

Преимущества исследования с применением контрастных препаратов на основе хелатов гадолиния, а также неспецифических контрастных веществ типа клеточноспецифических супермагнитных и парамагнитных контрастных препаратов (оксиды железа, марганец) заключаются в возможности визуализации очага малигнизации в узле-регенерате как феномена «узел в узле». Особенностью, обуславливающей неодинаковое накопление контрастного препарата в доброкачественной и злокачественной ткани печени, является отсутствие в очаге малигнизации купферовских клеток, фагоцитирующих частицы препарата. Преимуществом различных режимов исследования для диагностики очаговых образований в печени является значительное повышение чувствительности применяемых методов.

Заключение. МРТ при подозрении на наличие объемных образований печени и цирроз оправдана и несет достаточно важную диагностическую информацию, особенно при использовании контрастных веществ.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, цирроз печени, рак печени.

The aim of review. To characterize potential of magnetic-resonance tomography (MRI) for differential diagnostics of cirrhosis and cancer of the liver.

Original positions. Initial MR-signs of liver cirrhosis include dilation of periportal space in portal area and atrophy of medial segment of the left lobe. Enlargement of gallbladder fossa may be a sign of progression of cirrhotic process. MR-signs of hepatocellular cancer include development of hyperintensive foci on a general background of low intensity parenchyma.

Advantage of application of contrast agents on the basis of chelates of gadolinium, and nonspecific contrast agents such as cell-specific supermagnetic and paramagnetic contrast agents (iron oxides, manganese) during the study consist in capability of visualization of malignant focus of in regenerative node «node in the node» phenomenon. Feature that causes unequal accumulation of contrast agent in benign and malignant liver tissue is the absence of Kupffer's cells phagocytosing particles of the agent in neoplastic focus. Advantage of various modes of the study in diagnostics of focal lesions in liver is substantial increase of sensitivity of used methods.

Conclusion. At suspicion for volume lesions of the liver and cirrhosis MRI is justified and brings important diagnostic information, especially with application of contrast agents.

Key words: magnetic-resonance tomography, liver cirrhosis, cancer of the liver.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) для диагностики заболеваний печени применяется с 80-х годов прошлого столетия. Она позволяет оценить состояние печеночной ткани, очаговые и диффузные поражения, выявить отложение жира и железа, асцит, наличие и степень спленомегалии, портосистемных коллатералей и варикозно-расширенных вен [2]. При проведении МРТ анализируются протонная плотность тканей, релаксационные времена T_1 и T_2 , химический сдвиг, поток, диффузия и магнитная чувствительность. Известно, что протонная плотность всех тканей брюшной полости близка к единице и выявление патологического процесса в печени по этому показателю делается практически невозможным [8]. Таким образом, контраст между нормальной и измененной паренхимой зависит только от релаксационных времен [13]. При большинстве патологических процессов в печени содержание внутриклеточной воды увеличено, в результате чего возрастают T_1 и T_2 [6]. В то же время нормальная паренхима имеет довольно низкие значения T_1 и T_2 , что создает хорошие предпосылки для контрастирования [3].

На T_1 -взвешенных томограммах очаг измененной структуры паренхимы выглядит темным (сигнал низкой интенсивности) на фоне светлой ткани печени. На T_2 -взвешенных томограммах, наоборот, очаг ярче окружающей здоровой паренхимы [7]. До введения в клиническую практику контрастных МР-исследований визуализация в основном проводилась в T_2 -режиме, так как T_2 -взвешенные томограммы отличаются высоким разрешением и точностью изображения [3, 10, 13].

МР-признаки *цирроза печени* (ЦП) известны: изменение размеров органа, бугристость поверхности, спленомегалия, асцит, наличие развитых портосистемных коллатералей. Трудности представляет постановка диагноза в ранний период заболевания. Для начальной стадии ЦП характерно увеличение перипортального пространства в области ворот печени, что обусловлено локальным накоплением жировой ткани [5]. Этот признак выявляется у 98% больных с начальными проявлениями цирроза. Другим ранним признаком формирования ЦП является атрофия медиального сегмента левой доли печени. Это вызвано тем, что 70–80% кровоснабжения данного сегмента обеспечивает пупочная часть воротной вены, в которой при формировании цирроза возникает гепатофугальный кровоток, соответственно снижается воротное кровоснабжение медиального сегмента левой доли, и он атрофируется [14].

Размеры узлов-регенератов частично позволяют сделать предположение об этиологии заболевания. Так, небольшие узлы размерами 3 мм и менее чаще обнаруживаются при алкогольном циррозе печени. При вирусиндуцированных циррозах узлы-регенераты крупные, размерами 3–15 мм [5].

Еще одним признаком прогрессирования ЦП является увеличение ямки желчного пузыря. Это вызвано атрофией медиального сегмента левой доли печени и правой доли, гипертрофией хвостатой доли, что обуславливает ротацию печени против часовой стрелки, а также истинным увеличением латерального сегмента левой доли. МР-чувствительность этого признака составляет, по данным К. Ito и соавт., 98% [5].

Актуальность проведения МРТ у пациентов с ЦП заключается в необходимости своевременного выявления *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и ее дифференциальной диагностики с другими поражениями печени неопухоловой этиологии, характерными для цирроза, — диспластическими узлами и крупными узлами-регенератами. Применение МРТ у больных ЦП позволяет выявить диспластические узлы в большем проценте случаев, чем при УЗИ и *компьютерной томографии* (КТ) [2]. Y. Imai и соавт. и M.R. Paley и соавт. показали возможность визуализации 96% узлов дисплазии, причем небольшого размера (0,7–1,5 см) [4, 9].

На T_2 -взвешенных томограммах узлы дисплазии представляются участками со сниженным (или неизменным) МР-сигналом на фоне окружающей печеночной паренхимы из-за наличия включений железа и высокого ядерно-плазменного соотношения в гепатоцитах, на T_1 -томограммах — областями с повышенным сигналом из-за жировых включений [6]. Узлы-регенераты на T_2 -взвешенных томограммах выглядят как менее интенсивные очаги с более высокими по интенсивности сигнала септами [7]. Часто они избыточно накапливают железо, что обуславливает повышение сигнала на фоне окружающей паренхимы [1, 4]. Установлена и оценена связь степени накопления железа в узлах-регенератах и риска возникновения в них ГЦК [5, 9].

Способность МРТ без контрастирования дифференцировать узлы дисплазии от ГЦК известна из работ N.L. Kelekis и соавт., К. Kita и соавт. В качестве диагностически значимого критерия применялась только интенсивность сигнала. Однако выяснилось, что постановка диагноза на основании характеристик интенсивности сигнала невозможна, так как имеет место значительный «перехлест» сигналов от доброкачественных и злокачественных образований печени на стадии цирроза [6, 7].

МРТ с применением контрастного вещества на основе железа (феррита) повышает чувствительность исследования для обнаружения истощения печени у пациентов с подозрением на ЦП [12]. Частицы контраста подвергаются фагоцитозу купферовскими клетками, а очаги метастатического поражения их лишены. ГЦК умеренной и низкой степени дифференцировки могут содержать небольшое их количество, но оно значительно

меньше по сравнению с неизменной паренхимой [12]. Поэтому очаговые злокачественные поражения выглядят гиперинтенсивными на фоне паренхимы низкой интенсивности, что увеличивает контрастность изображения и улучшает визуализацию очагов небольшого размера [9, 12]. МРТ с контрастированием позволяет увидеть очаг малигнизации в узле-регенерате как «узел в узле» в связи с тем, что злокачественная ткань не накапливает железо [5, 11]. Таким образом, МРТ дает возможность своевременно выявлять очаги малигнизации в цирротической печени.

Проведение МРТ с контрастированием позволяет визуализировать очаги ГЦК диаметром более 2 см различной интенсивности (47% гипер-, 40% изо-, 13% гипоинтенсивны), которые усиленно контрастируются в артериальную фазу [3, 12]. В исследовании N.L. Kelekis и соавт. сообщается о возможности выявления ГЦК меньших размеров — от 1,5 см [6]. Гетерогенность интенсивности сигнала на фоне неоднородной печеночной паренхимы, схожесть картины с очаговыми поражениями печени неопухоловой этиологии сильно затрудняют дифференциальную диагностику. Есть мнения, что T_1 -взвешенные томограммы с болюсным контрастированием имеют большую диагностическую ценность для выявления ГЦК на ранних стадиях [9].

Применение контрастных препаратов повышает эффективность МРТ печени, особенно в тех случаях, когда целью исследования является обнаружение и характеристика очаговых поражений [1, 8–10]. В работе А. Касейро описаны возможности и протокол исследования при применении неспецифических контрастных веществ типа хелатов гадолиния и клеточно-специфических супермагнитных и парамагнитных контрастных препаратов, таких как оксиды железа, марганец и др. [11].

N.L. Kelekis и соавт., J.H. Lim и соавт. провели мультицентровые исследования, в которых участвовали пациенты с известными заболеваниями печени и подозрением на них. Орган исследовался как в нативном режиме, так и с применением соединений гадолиния. Установлено, что при применении гадолиния чувствительность исследования возрастает с 92 до 95%, специфичность с 87 до 94%, точность с 89 до 95% [6, 8].

Наблюдения других авторов свидетельствуют о том, что проведение МР-ангиографии в T_2 -режиме не позволяет осуществлять дифференциальную диагностику очаговых поражений при ЦП [15]. Это обусловлено гетерогенностью сигнала при циррозе на T_2 -взвешенных томограммах, наличием множества очагов различной интенсивности, среди которых распознавание ГЦК затруднено. При указанной МРТ-методике также имеет место значительный «перехлест» сигналов от доброкачественных и злокачественных очагов,

а данные артериального контрастирования малоинформативны [3, 9].

Н.К. Hussain и соавт., N.L. Kelekis и соавт. сходятся во мнении, что для ГЦК типично усиление контрастирования в артериальную фазу [3, 6]. Однако подобная МР-картина наблюдается при других патологических состояниях (диспластических узлах, узлах-регенератах, постбиопсийных артериовенозных шунтах, кавернозных гемангиомах, метастатических очагах и др.). МР-ангиография не позволяет отдифференцировать аномальный ангиогенез и нарушение ангиоархитектоники в фокусах малигнизации от очагов, в которых васкуляризация избыточна, но структурно не нарушена [14].

По данным Н.К. Hussain и соавт., 64% немалигнизированных узловых поражений имеют усиленное контрастирование в артериальную фазу. Этот признак часто служит причиной ложноположительных диагнозов ГЦК. В работе этих исследователей показано, что МР-ангиография в T_2 -режиме имеет ограниченные возможности в выявлении и дифференцировке ГЦК от других очаговых поражений при циррозе [3]. Согласно другим источникам, МРТ в T_2 -режиме с применением железосодержащего контраста, наоборот, позволяет отличить ГЦК от диспластических узлов на основании различного накопления контраста купферовскими клетками. Если в очагах злокачественного поражения количество купферовских клеток снижено, то в диспластических узлах оно не отличается от неизменной паренхимы печени или слегка повышено, поэтому визуализация затруднительна только в плане выявления узлов дисплазии на фоне неизменной паренхимы. Для облегчения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений авторы предлагают сочетанное применение МРТ с железосодержащим контрастированием и спиральной КТ [4, 8].

Данные МРТ имеют высокую прогностическую ценность у больных ЦП. Прогрессирование цирроза от стадии А до стадии В или С имеет достоверные МР-критерии. Если при стадии А присутствует компенсаторная гипертрофия хвостатой доли и латерального сегмента левой доли, то по мере прогрессирования заболевания эти сегменты атрофируются, наступает стадия декомпенсированного цирроза [5].

Заключение

Применение МРТ у больных с подозрением на наличие объемных образований печени и цирроз оправдано и несет достаточно важную диагностическую информацию. Введение контрастных веществ дает возможность более точно оценить состояние паренхимы печени, что оказывает влияние на терапевтическую тактику.

Список литературы

1. Касейро А. Новые магнитно-резонансные контрастные вещества для диагностики очаговых поражений печени // Медицинская визуализация. — 2001. — № 2. — С. 108–113.
2. Harisinghani M.G., Hahn P.F. Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of liver cancer // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 31, N 3. — P. 759–776.
3. Hussain H.K., Syed I., Nghiem H.V. et al. T₂-weighted MR-imaging in the assessment of cirrotic liver // Radiology. — 2004. — Vol. 230, N 3. — P. 637–644.
4. Imai Y., Murakami T., Yoshida S. et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading // Hepatology. — 2000. — Vol. 32, N 2. — P. 205–212.
5. Ito K., Mitchell D.G., Gabata T. Enlargement of hilar periportal space: a sign of early cirrhosis at MR-imaging // Magn. Reson. Imaging. — 2000. — Vol. 11, N 2. — P. 136–140.
6. Kelekis N.L., Semelka R.C., Worawattanakul S. et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multiinstitutional study of appearance on T₁-weighted, T₂-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images // AJR. Am. J. Roentgenol. — 1998. — Vol. 170, N 4. — P. 1005–1013.
7. Kita K., Kita M., Sato M. et al. MR-imaging of liver cirrhosis: role of fibrous septa in visualization of regenerating nodules // Acta Radiol. — 1996. — Vol. 37, N 2. — P. 198–203.
8. Lim J.H., Choi D., Cho S.T. et al. Conspicuity of hepatocellular nodular lesions in cirrhotic livers at ferumoxides-enhanced MR-imaging: importance of Kupffer cell number // Radiology. — 2001. — Vol. 220, N 3. — P. 669–676.
9. Paley M.R., Mergo P.J., Torres C.M. et al. Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T₂-weighted MR imaging // AJR. Am. J. Roentgenol. — 2000. — Vol. 175, N 1. — P. 159–163.
10. Pawluk R.S., Tummala S., Brown J.J., Borrello J.A. A retrospective analysis of the accuracy of T₂-weighted images and dynamic gadolinium-enhanced sequences in the detection and characterization of focal hepatic lesions // J. Magn. Reson. Imaging. — 1999. — Vol. 9, N 2. — P. 266–273.
11. Sicgelman E.S., Mitchell D.G., Semelka R.C. Abdominal iron deposition: metabolism, MR-findings, and clinical importance // Radiology. — 1996. — Vol. 199, N 1. — P. 13–22.
12. Tang Y., Yamashita Y., Arakawa A. et al. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR-imaging // AJR. Am. J. Roentgenol. — 1999. — Vol. 172, N 6. — P. 1547–1554.
13. Ward J., Baudouin C.J., Ridgway J.P., Robinson P.J. Magnetic resonance imaging in the detection of local liver lesions: comparison of dynamic contrast-enhanced TurboFLASH and T₂-weighted spin echo images // Br. J. Radiol. — 1995. — Vol. 68, N 809. — P. 463–470.
14. Yu J.S., Kim K.W., Jeong M.G. et al. Nontumorous hepatic arterial-portal venous shunts: MR-imaging findings // Radiology. — 2000. — Vol. 217, N 3. — P. 750–756.

УДК [618.3-06:616.36-002.2]-036.72-12

Эссенциальные фосфолипиды: старые природные субстанции — новые технологии производства лекарственных препаратов

Ю.П. Успенский

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

Essential phospholipids: old physical substances — new production technology

Yu.P. Uspensky

Цель обзора. Представление технологических инноваций в производстве новых лекарственных препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

Основные положения. Положительное влияние, оказываемое ЭФЛ, известно свыше 100 лет, более 50 лет применяются коммерческие лекарственные препараты на основе ЭФЛ, эффективность которых доказана в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях. Однако традиционно используемые при производстве препаратов технологии обработки субстанций ЭФЛ активным кислородом не оптимальны, поскольку сопровождаются образованием гидроперекисей, обладающих потенциальной токсичностью. Альтернативный способ, применяемый при производстве нового препарата на основе ЭФЛ — Резалют Про, предусматривает обработку фосфолипидных субстанций жидким азотом, что позволяет сохранить полезные свойства природного (нативного) продукта.

Заключение. Новая технология, использованная при производстве препарата на основе ЭФЛ Резалют Про, является прогрессивной, способствующей улучшению профиля безопасности и ожидаемого клинического эффекта при применении в клинической практике.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, технология обработки, активный кислород, гидроперекиси, азот, Резалют Про.

The aim of review. To present technological innovations in production of new drugs on the basis of essential phospholipids (EPL)

Original positions. The positive effect of EPL is known for over 100 years. For over 50 years commercial drugs on a basis EPL are applied, their efficacy is proven by numerous clinical and experimental studies. However, traditionally used technologies of treatment of EPL substance by active oxygen at production effecting drugs are not optimal, as they are accompanied by formation of hydroperoxides having potential toxicity. The alternative method used at production of new drug on EPL basis (RESALUT Pro), provides treatment of phospholipid substances by liquid nitrogen that allows to keep beneficial properties of natural (native) product.

Conclusion. The new technology utilised by treatment of agent on EPL basis (RESALUT Pro), is progressive, promoting improvement of safety profile and expected clinical effect.

Key words: Essential phospholipids, technology of treatment, active oxygen, hydroperoxides, nitrogen, RESALUT Pro.

Одной из наиболее четко очерченных тенденций последнего времени в области клинической медицины является все более широкое использование лекарств, полученных на основе природных соединений или являющихся сублимированными и обогащенными «минорными» компонентами пищи. Спектр их преимуществ по сравнению с лекарственными препаратами, полученными путем химического синтеза, достаточно представлен: это прежде всего высокий профиль безопасности, практически полное отсутствие побочных реакций, кумуляции в организме и возможности нежелательных лекарственных взаимодействий с другими одновременно вводимыми средствами, а равно влияния на фармакокинетические характеристики последних, отсутствие развития «феномена ускользания рецепторов» при длительном применении и, как следствие, формирования лекарственной толерантности, что не ведет к необходимости периодической коррекции режимов и доз медикаментозной терапии.

Ставшим уже классическим, имеющим более чем полувековую историю применения в клинической практике, примером промышленного производства препаратов, полученных из природного сырья, является создание лекарственных соединений — производных *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФЛ) на основе лецитина, получаемого при разделении фосфатидов бобов сои. Известно, что фосфолипиды представляют собой высокоспециализированные липиды природного происхождения, являющиеся компонентами мембран клеток и клеточных структур живых организмов. Их главная функция состоит в формировании двойного липидного слоя в мембранах. Вследствие своей незаменимости для нормального роста, развития и функционирования всех соматических клеток фосфолипиды получили название «эссенциальных».

Лецитин в естественных условиях представляет собой смесь различных фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин). При этом содержание фосфатидилхолина, который рассматривается в качестве необходимого компонента пищи для многих высших животных, включая человека, в нативной смеси фосфолипидов не превышает 13–20%.

Эволюционно выработанная физиологическая норма потребления ЭФЛ в составе суточного рациона составляет не менее 3000–6000 мг лецитина и 500–1000 мг холина. К сожалению, в развитых странах в последние годы эти цифры имеют тенденцию к снижению и потребление ЭФЛ с пищей часто становится неадекватным физиологическим потребностям. Дело в том, что в пище холин встречается преимущественно в составе лецитинового комплекса, но может быть также и в свободной форме или компонентом

других фосфолипидов (например, сфингомиелина). При этом наиболее богатые естественные источники лецитина и холина содержатся в жирной пище с высокой концентрацией холестерина. На рис. 1 видно, что химическая структура триглицеридов и лецитина довольно близка [5]. Потребление жирной пищи, а следовательно, и ЭФЛ, благодаря реализации национальных программ профилактики атеросклероза неуклонно снижается [18, 20]. Так, в США за последние 20 лет потребление яиц уменьшилось на 20%, красного мяса на 48% [19].

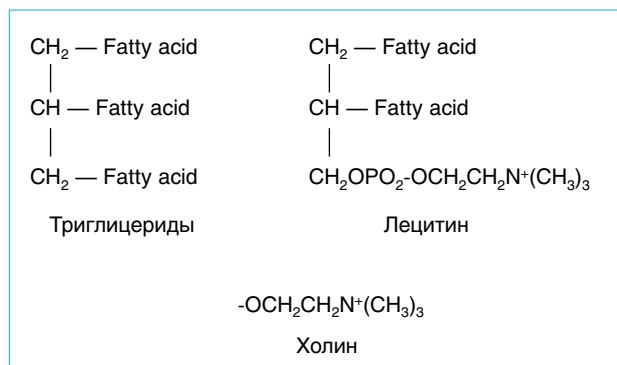


Рис. 1. Молекулярная структура триглицеридов, лецитина и холина

Очевидно, что в условиях соблюдения значительной долей населения в популяции гипохолестериновой диеты, дефицитной по содержанию ЭФЛ, единственно возможным способом «проплыть между Сциллой и Харибдой» является обогащение обедненных животными жирами рационов питания лецитином и холином в виде добавок к пище или в форме капсул (гранул) лекарственных соединений. Для обеспечения терапевтического эффекта в медицине применяется специально разработанная лекарственная субстанция ЭФЛ, очищенная от масел и нежелательных примесей, ведущим активно-действующим началом которой служит полиненасыщенный фосфатидилхолин, содержание которого путем специальной технологической обработки увеличивается в 4–5 раз по сравнению с содержанием в природном лецитине. В этом состоит существенное отличие лекарственной субстанции ЭФЛ от фосфолипидов, содержащихся в живых организмах, где преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты.

История применения фосфолипидов природного происхождения от момента выделения холина до установления клинической эффективности различных форм ЭФЛ во многих областях клиники внутренних болезней (гепатологической, кардиологической, неврологической и др.) насчитывает свыше 150 лет (см. таблицу).

При концентрировании внимания на гастроэнтерологических аспектах становится очевидным, что гепатологические последствия дефицита холи-

Хронология начала применения
и направления использования ЭФЛ при лечении заболеваний человека

Годы	Направления исследования
1862	А. Strecker впервые выявляет наличие холина в тканях молочной железы [17]
1930	Использование холина в составе лецитина для предотвращения ожирения печени у собак, получавших инсулин, — обоснование гепатопротективных свойств ЭФЛ [2]
1940	Предложение термина «липотропные субстанции» применительно к лецитину и холину [3]
1970	Появление работ, обосновывающих преимущества использования лецитина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы [6, 22]
1980	Исследования, посвященные роли лецитина в предотвращении и коррекции интеллектуально-мнестических расстройств [21]
1990	Молекулярно-биологические исследования, посвященные дальнейшему обоснованию роли ЭФЛ для лечения и профилактики заболеваний человека [7, 23, 24]

на в пище могут варьировать в диапазоне от стеатоза до рака печени [13, 14]. Гепатопротективный эффект ЭФЛ хорошо известен, в том числе благодаря работам российских исследователей [1]. Патогенетические основания реализации данного эффекта связаны с тем, что регенераторные свойства печени определяют способность производить новые клеточные мембраны, которые на 65% состоят из фосфолипидов. Вследствие способности встраиваться в поврежденные клеточные мембраны гепатоцитов ЭФЛ способствуют восстановлению и сохранению клеточной структуры печени и ее фосфолипидзависимых enzymатических систем, нормализации функции органа и ферментной активности гепатоцитов, улучшению метаболизма нейтральных жиров и холестерина, белкового обмена, детоксикационной функции, стабилизации физико-химических свойств желчи, замедлению формирования соединительной ткани и развития фиброза.

В этих условиях к возможным механизмам канцерогенетического влияния дефицита холина в пище относят: увеличение клеточной гибели вслед за ростом клеточной пролиферации и регенерации, активацию пероксидации и свободно-радикального повреждения клеточных мембран, формирование избыточного количества диацилглицерола из лецитина с нарушенной структурой, который замещает недостаток холина. При этом из-за дефицита холина и лецитина накапливающиеся в печени триглицериды могут метаболизироваться до диацилглицерола [5]. То, что лецитин и холин являются абсолютно необходимыми для поддержания нормальной функции печени, убедительно подтверждается тем, что у лиц, получавших полусинтетическую диету, дефицитную по холину, в течение нескольких недель развивалось значимое увеличение в крови таких показателей, как аланинаминотрансфераза и гамма-глутамил-транспептидаза [25]. При длительном парентеральном питании с недостаточным содержанием холина и лецитина возникала жировая инфильтрация печени [16]. Напротив, добавление холина

в форме лецитина способствовало обратному развитию у таких пациентов стеатоза печени [4]. Известны классические исследования С.С. Lieber и соавт., в которых бабуины получали питание с высоким содержанием алкоголя и с добавлением и без добавления лецитина в период времени до 8 лет. У 80% особей, не получавших дополнительно лецитин, возник тяжелый фиброз печени, при наличии лецитина в рационе животных фиброз не развивался [11, 12].

Не менее перспективным и оправданным с патогенетической точки зрения является использование холина и лецитина для профилактики и лечения не только алкогольной, но и неалкогольной жировой болезни печени, которая, согласно распространенной точке зрения, является компонентом метаболического синдрома. Известно, например, что холин участвует в метаболизме гомоцистеина, лецитин способствует понижению уровня холестерина в плазме и является ключевым компонентом различных липопротеинов, участвующих в транспорте жиров и холестерина. Получены данные, что соевый лецитин способствует повышению уровня антиатерогенной фракции холестерина липопротеидов высокой плотности и снижает уровень атерогенной фракции холестерина липопротеидов низкой плотности [8, 9, 15]. Холин является также значимой составляющей плазмалогена — фосфолипида, содержащегося в клеточных мембранах кардиомиоцитов.

Коммерческий бренд, разработанный на основе ЭФЛ, был зарегистрирован в начале 50-х годов прошлого века. За прошедший период он обнаружил завидное долголетие, истоки которого базируются на сочетании позитивных результатов в эмпирической клинической практике нескольких поколений врачей и ряде исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. Однако следует признать, что совершенствование лекарственной терапии заболеваний внутренних органов может достигаться не только путем разработки новых лекарственных молекул, но и посредством пред-

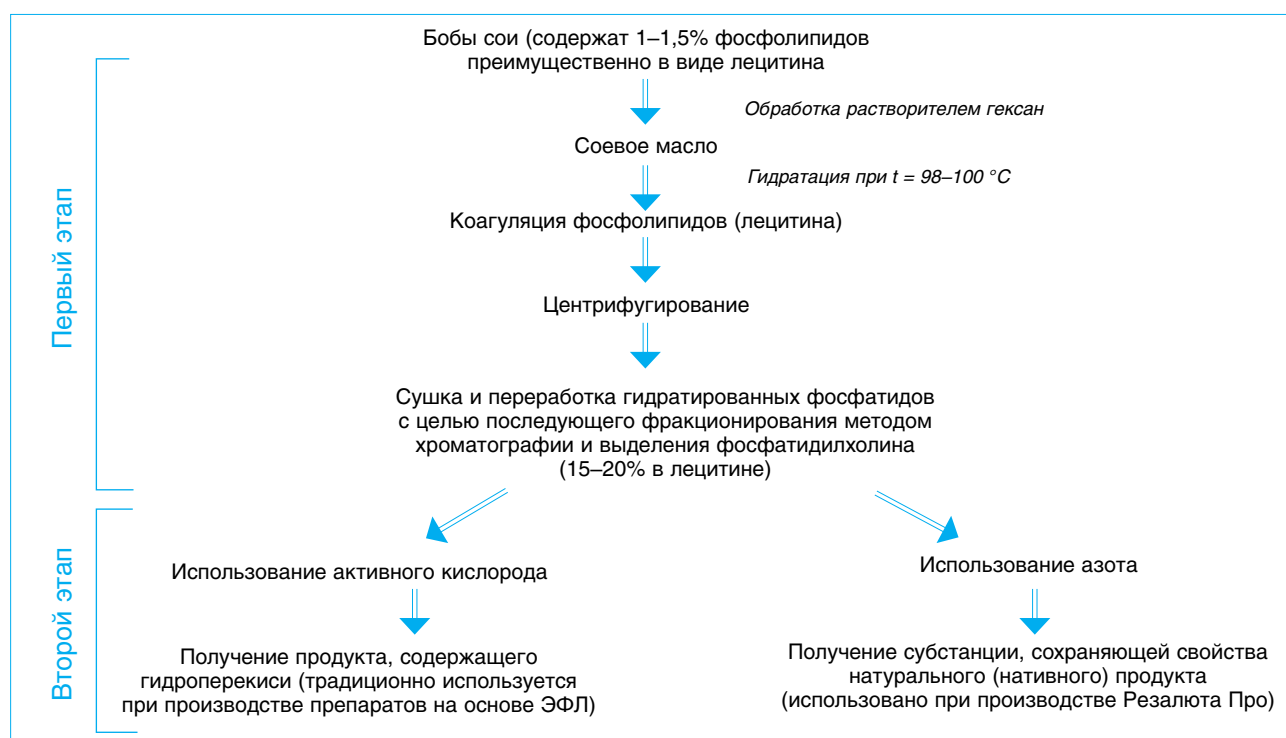


Рис. 2. Различия в технологии получения лекарственных субстанций ЭФЛ из бобов сои

ложения инновационных технологических решений, модифицирующих широко известные формы существующих лекарств.

Примером реализации последнего подхода явилось создание нового препарата на основе ЭФЛ, получившего название Резалют Про, представленного на российском рынке компанией «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ» (Германия). При его разработке наряду с сохранением содержания активного ингредиента фосфатидилхолина на уровне 76%, что соответствует его содержанию в других европейских коммерческих препаратах на основе ЭФЛ, фармтехнологами были использованы принципиально новые направления. Так, в отличие от других препаратов на основе ЭФЛ в составе Резалюта Про отсутствуют потенциально опасные для печени и почек, по данным реестра мировой стандартизации, красящие компоненты E171 и E172, а также стабилизатор E487, обычно применяющийся в составе моющих средств и антисептиков. Но наиболее существенным технологическим отличием разработки Резалюта Про представляется то, что при его создании по сравнению с другими коммерческими препаратами на основе ЭФЛ для сушки и обработки биомассы впервые был применен не активный кислород, являющийся мощным окислителем, а жидкий азот: при идентичности первого этапа переработки природного сырья (рис. 2) второй этап предусматривает отсутствие контакта лекарственных субстанций с мощнейшим окислителем кислородом в условиях,

когда сушка, переработка, подготовка к хроматографическому фракционированию осуществляются с использованием жидкого азота. Такое технологическое решение позволяет избежать образования потенциально опасных гидроперекисей и сохранить все заданные полезные свойства нативного продукта. Появление гидроперекисей при использовании кислорода для обработки продуктов ЭФЛ как с участием энзиматических, так и неэнзиматических механизмов является фундаментально обоснованным [10], но, по нашему мнению, изложение этого вопроса выходит за рамки публикации, адресованной прежде всего широкому кругу практикующих врачей.

Использование рассмотренной технологии ложится в основу дополнительных клинических возможностей Резалюта Про: при регистрации препарата помимо гепатопротективного эффекта, свойственного всем лекарственным средствам на основе ЭФЛ, было зарегистрировано и его гипохолестеринемическое действие. Вместе с тем совершенно очевидной является необходимость пострегистрационных исследований Резалюта Про с оценкой, в частности, как гепатопротективных, так и антифибротических свойств, а также показателей, характеризующих состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у больных с заболеваниями гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем.

Список литературы

1. Бугаев А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 1. — С. 17–22.
2. Best C.H., Huntsman M.E. Effect of choline on liver fat of rats in various states on nutrition // J. Physiol. — 1935. — Vol. 83. — P. 255–274.
3. Best C.H., Huntsman M.E. The effects of the components of lecithin upon the deposition of fat in the liver // J. Physiol. — 1932. — Vol. 75. — P. 405–412.
4. Buchman A.L., Dubin M., Jenden D. et al. Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 1363–1370.
5. DaCosta K.A., Cochary E.F., Blusztajn J.K. et al. Accumulation of 1,20sn-diradylglycerol with increased membrane-associated protein kinase C may be the mechanism for spontaneous hepatocarcinogenesis in choline deficient rats // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 2100–2105.
6. Davis A. Let's eat right to keep fit. — New York: Penguin, USA, 1970.
7. Davis S.S., Illum L. Use of phospholipids in drug delivery / Eds. G. Cevc, F. Paltauf // Phospholipids: Characterization, metabolism and Novel biological application. — Champaign, IL: American Oil Chemists' Society Press, 1995. — P. 67–79.
8. Hsia S.L., He J.L., Mandel M., Froelich C.W. Lowering serum cholesterol by topical treatment with soy phosphatidylcholine // Presented at: 7th International Congress on Phospholipids; Monday, Sep.9, 1996; Brussels, Belgium.
9. Hsia S.L., He J.L., Nie Y. et al. The hypocholesterolemic and antiatherogenic effects of topically applied phosphatidylcholine in rabbits with heritable hypercholesterolemia // Artery. — 1996. — Vol. 22. — P. 1–23.
10. Lehtinen P., Laakso S. Role of lipid reactions in quality of oat products // Agricultural and food science. — 2004. — Vol. 13. — P. 88–89.
11. Lieber C.S., DeCarli L.M., Mak K.M. et al. Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin // Hepatology. — 1990. — Vol. 12. — P. 1390–1398.
12. Lieber C.S., Robins S.J., Li J. et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 152–159.
13. Locker J., Reddy T.V., Lombardi B. DNA methylation and hepatocarcinogenesis in rats fed a choline-devoid diet // Carcinogenesis. — 1986. — Vol. 7. — P. 1309–1312.
14. Newberne P.M., Rogers A.E. Labile methyl groups and the promotion of cancer // Am. J. Clin. Nutr. — 1986. — Vol. 6. — P. 407–432.
15. O'Brien B.C., Andrews V.G. Influence of dietary egg and soybean phospholipids and triacylglycerols on human serum lipoproteins // Lipids. — 1993. — Vol. 28. — P. 7–12.
16. Sheard N.F., Tayek J.A., Bistrian B.R. et al. Plasma choline concentration in humans fed parenterally // Am. J. Clin. Nutr. — 1986. — Vol. 43. — P. 219–224.
17. Streck A. Über einige neue Bestandtheile der Schweingalle // Ann. Chem. Pharmacie. — 1862. — Vol. 123. — P. 353–360.
18. USDA. Continuing Survey of food intakes by individuals, 1989–91. — Washington, DC: United States Department of Agriculture, 1992.
19. USDA. USDA Nationwide Food Consumption Survey, 1977–78. — Washington, DC: United States Department of Agriculture, 1979.
20. Wurtman R.T. Phosphatidylcholine in neurologic disorders // Choline phospholipids: molecular mechanisms for human disease. Satellite conference, University of North Carolina/American Institute of Nutrition; Friday, Apr. 3, 1992; San Diego, CA.
21. Yates J. Lecithin works wonders // Prevention. February. — 1980. — Vol. 32. — P. 55–59.
22. Zeisei S.H. Choline / Eds. M.E. Shils, J.A. Olson, M. Shike. Modern nutrition in health and disease. — 8th ed. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. — P. 449–458.
23. Zeisei S.H. Choline phospholipids: signal transduction and carcinogenesis // FASEB J. — 1993. — Vol.7. — P. 551–557.
24. Zeisei S.H. Choline: an important nutrient in brain development, liver function and carcinogenesis // J. Am. Coll. Nutr. — 1992. — Vol. 11. — P. 473–481.
25. Zeisei S.H., DaCosta K.A., Franklin P.D. Choline, an essential nutrient for humans // FASEB J. — 1991. — Vol. 5. — P. 2093–2098.

УДК [616.33-002.2-02-091/92]:616.34-002

Адаптивный иммунитет у больных хроническими заболеваниями желудка и кишечника

Н.Л. Денисов¹, В.Т. Ивашкин²¹Северо-западный окружной медицинский центр Росздравнадзора,²Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Adaptive immunity at patients with chronic diseases of the stomach and intestine

N.L. Denisov, V.T. Ivashkin

Цель исследования. Определить патогенетическую значимость изменений общего (адаптивного) иммунитета у больных хроническими заболеваниями желудка и кишечника.

Материал и методы. В исследование были включены 68 больных хроническим активным *H. pylori*-позитивным гастритом (ХГ Н.р.+), 41 – хроническим активным *H. pylori*-негативным гастритом (ХГ Н.р.–), 34 – хроническим мультифокальным атрофическим гастритом (ХМФАтГ), 36 – язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), 31 пациент с синдромом раздраженного кишечника (СРК), 34 – с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРКсД), 34 – с синдромом мальабсорбции (СМ), 41 – с глютеновой энтеропатией (ГЭ) и 39 больных язвенным колитом (ЯК). Группу контроля составили 65 практически здоровых лиц.

Общее количество Т-лимфоцитов, а также абсолютное и относительное содержание их субпопуляций определяли на проточном цитометре EPICS C Cultronic USA и Facscan Becton Dickinson по стандартной методике с использованием моноклональных антител «ORTHO» USA, Becton Dickinson или Dako. Выявляли лимфоциты с рецепторами к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ и В-лимфоциты, несущие иммуноглобулиновые рецепторы А, М, G. Количество Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также Т4/Т8 соотношение и количество активных Т-клеток анализировали в каждой из указанных групп пациентов.

Результаты. Содержание в периферической крови Т3⁺-клеток (общий маркер Т-лимфоцитов) при хронических заболеваниях желудка достоверно не отличалось от нормы за исключением группы ЯБЖ, где этот показатель достоверно превышал контрольные цифры, отмечалось увеличение концентрации Т4⁺-лимфоцитов по сравнению с группами ХГ Н.р.– и ХМФАтГ.

Aim of investigation. To determine the pathogenic significance of changes of general (adaptive) immunity in patients with chronic diseases of the stomach and intestine.

Material and methods. Original study included 68 patients with chronic active *H. pylori*-positive gastritis (CG H.p.+), 41 – chronic active *H. pylori*-negative gastritis (CG H.p.–), 34 – chronic multifocal atrophic gastritis (CMfAtrG), 36 – with peptic ulcer of the stomach (PUS), 31 patient with irritable bowel syndrome (IBS), 34 – with irritable bowel syndrome with diarrhea (IBSD), 34 – with malabsorption syndrome (MS), 41 – with celiac disease (CD) and 39 patients with ulcerative colitis (UC). The control group consisted of 65 generally healthy patients.

Total number of T lymphocytes, along with absolute and relative contents of their subpopulations was determined by flow-cytometer EPICS C Cultronic USA and Facscan Becton Dickinson by standard procedure with application of monoclonal antibodies «ORTHO» USA, Becton Dickinson or Dako. Lymphocytes with receptors to CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and B-lymphocytes carrying immunoglobulin receptors A, M, G were detected. Quantity of T-lymphocytes, B-lymphocytes and their subpopulations, as well as Т4/Т8 ratio and quantity of active T-cells were analyzed in each of the specified groups of patients.

Results. The contents of Т3⁺-cells (general T-lymphocytes marker) in peripheral blood at chronic diseases of the stomach did not differ significantly from normal range except for the group of PUS, in which this parameter significantly exceeded control values, increase of Т4⁺-lymphocytes concentration was found in comparison to of CG H.p.– and CMfAtrG groups.

Comparative analysis of studied adaptive immunity parameters at chronic bowel diseases showed much higher diversification of immune system changes, than

Сравнительный анализ изученных показателей адаптивного иммунитета при хронических заболеваниях кишечника продемонстрировал значительно большее разнообразие изменений в иммунной системе, чем при болезнях желудка. Наиболее выраженные нарушения в субпопуляционном составе Т- и В-лимфоцитов наблюдались в группах ЯК и ГЭ. При СРКсД и СМ они становились менее заметными и практически не отличались от контрольных значений при СРК.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют в пользу двух обстоятельств. *Во-первых*, при ЯК отмечается выраженное повышение активности адаптивного иммунитета. *Во-вторых*, исследование показателей адаптивного иммунитета имеет диагностическое и дифференциально-диагностическое значение в клинической энтерологии и колопроктологии.

Ключевые слова: хронические заболевания желудка и кишечника, адаптивный иммунитет.

Хронические заболевания желудка и кишечника — наиболее часто встречающиеся страдания человека. Такие болезни, как *хронический гастрит* (ХГ) и *язвенная болезнь* (ЯБ) прочно занимают верхние строчки во всех клинико-эпидемиологических исследованиях заболеваемости населения различных стран, в том числе Российской Федерации. По данным Минздравсоцразвития РФ, количество зарегистрированных больных с хроническими болезнями желудка и кишечника в России в 2000–2001 гг. колебалось в пределах 4,3–4,4 млн человек.

Достижения современной клинической иммунологии [2] позволяют напрямую связать процессы инициации и хронизации воспаления в желудочно-кишечном тракте с патологическими изменениями в неспецифическом (иннатном) и специфическом (адаптивном) иммунитете [1, 4, 6].

Исследования патогенеза воспалительных заболеваний кишечника развиваются по трем главным направлениям [15]. *Во-первых*, поиск генетических нарушений, определяющих состояние барьерной функции эпителия, а также иннатного и адаптивного иммунитета [3, 7]. *Во-вторых*, изучение факторов внешней среды, влияющих на состояние в большей степени комменсальной флоры и приобретение последней патогенетического потенциала в отношении функции иммунной регуляции, нарушения которой непосредственно связаны с развитием воспалительных заболеваний кишечника [8]. *В-третьих*, создание животных моделей, имеющих многочисленные признаки, присущие язвенному колиту и указывающие на микробную составляющую в развитии иммунопатологических изменений в слизистой оболочке кишечника при данном заболевании [14].

at stomach diseases. The most severe disorders in subpopulation content of T- and B-lymphocytes were observed in groups of UC and CD. At IBSD and MS they became less apparent and virtually did not differ from control values at IBS.

Conclusion. Obtained data are in favor of two points. *First*, at UC severe elevation of activity of adaptive immunity is revealed. *Second*, investigation of parameters of adaptive immunity has diagnostic and differential-diagnostic value for clinical enterology and coloproctology.

Key words: chronic diseases of the stomach and intestine, adaptive immunity.

Помимо этого необходимо иметь в виду уже доказанные факты того, что участие иммунной системы в патогенезе заболеваний кишечника должно рассматриваться с точки зрения взаимодействия двух тесно связанных, взаимодополняющих, но относительно автономных ее звеньев. Первое звено — это общая иммунная система, которая морфологически и функционально рассматривается как производное от кроветворной и лимфатической систем. Второе звено — иммунная система слизистых оболочек, которая в структурном и функциональном отношении неотделима от органов и систем, выполняющих среди прочих и барьерную функцию разграничения между макроорганизмом и внешней средой [4, 5, 11, 13].

И, наконец, еще одно важное обстоятельство — это существование явных параллелей в развитии как местных, так и системных иммунопатологических реакций при воспалительных заболеваниях кишечника и *H. pylori*-ассоциированных болезнях желудка [9, 10, 12].

Цель исследования состояла в определении патогенетической значимости изменений общего (адаптивного) иммунитета у больных хроническими заболеваниями желудка и кишечника.

Материал и методы исследования

Определялось содержание в периферической крови основных показателей клеточного звена иммунитета у 179 больных хроническими заболеваниями желудка и 179 пациентов, страдающих хроническими заболеваниями кишечника. Группу контроля составили 65 практически здоровых лиц.

Общее количество Т-лимфоцитов, а также абсолютное и относительное содержание их субпопуляций определяли на проточном цитомет-

ре EPICS C Cultronics USA и Facscan Becton Diconson по стандартной методике с использованием моноклональных антител «ORTHO» USA, Becton Diconson или Dako. Выявляли лимфоциты с рецепторами к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ и В-лимфоциты, несущие иммуноглобулиновые рецепторы А, М, G. Количество Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также Т4/Т8 соотношение и количество активных Т-клеток анализировалось в каждой из групп пациентов с хроническими заболеваниями желудка и кишечника. В исследование были включены 68 больных *хроническим активным H. pylori-позитивным гастритом* (ХГ Н.р.+), 41 — *хроническим активным H. pylori-негативным гастритом* (ХГ Н.р.—), 34 — *хроническим мультифокальным атрофическим гастритом* (ХМфАтГ), 36 — *язвенной болезнью желудка* (ЯБЖ), 31 пациент с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК), 34 — *синдромом раздраженного кишечника с диареей* (СРКсД), 34 — с *синдромом мальабсорбции* (СМ), 41 — с *глютеновой энтеропатией* (ГЭ) и 39 больных *язвенным колитом* (ЯК).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ изученных показателей общего иммунитета выявил их выраженную дифференциацию в зависимости от конкретной нозологической формы. Уровень в периферической крови ТЗ⁺-клеток (общий маркер Т-лимфоцитов) при **заболеваниях желудка** достоверно не отличался от нормы за исключением пациентов, страдающих ЯБЖ, у которых среднее значение ТЗ⁺-клеток достоверно превышало контрольные цифры (соответственно 1370±147 против 1060±73). В группе ХГ Н.р.+ в отличие от групп ХГ Н.р.—, ХМфАтГ и практически здоровых данный показатель имел выраженную тенденцию к повышению (1293±112 против 1069±84, 1091±106 и 1060±73).

Содержание в крови активных Т-лимфоцитов не имело статистически достоверных межгрупповых различий. Тем не менее, у больных ЯБЖ и ХГ Н.р.+ было отмечено заметное увеличение концентрации активных Т-лимфоцитов в сравнении с пациентами из других групп исследования и контроля.

Количественная оценка популяции Т4⁺-клеток у больных хроническими заболеваниями желудка в сравнении с практически здоровыми людьми также не выявила статистически достоверных различий. При исследовании данного показателя была обнаружена выраженная межгрупповая дифференциация обследованных пациентов. Наиболее ярко она проявилась у больных ЯБ, для которых оказалось характерным статистически достоверное увеличение концентрации Т4⁺-лимфоцитов

по сравнению с группами ХГ Н.р.— и ХМфАтГ (720±34 против 599±37 и 560±55).

Популяция Т8⁺-клеток во всех группах исследования превышала контрольные значения. Однако статистически достоверные различия с практически здоровыми людьми наблюдались только у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и *H. pylori*-позитивным хроническим гастритом (соответственно 604±56 и 552±37 против 410±45).

Соотношение Т4/Т8 субпопуляций лимфоцитов имело тенденцию к снижению относительно контроля в группах больных различными видами хронического гастрита. У больных ЯБ этот показатель практически не отличался от нормы.

В концентрации субпопуляций В-лимфоцитов не выявлено достоверных различий в зависимости от вида патологического процесса в желудке или от наличия геликобактерной инфекции.

Сравнительный анализ изученных показателей адаптивного иммунитета при **заболеваниях кишечника** продемонстрировал значительно большее разнообразие изменений в иммунной системе, чем при болезнях желудка.

Уровень ТЗ⁺-клеток в периферической крови в большинстве групп обследованных больных имел выраженную тенденцию к повышению, при этом у пациентов с ЯК и ГЭ он был достоверно выше контроля (соответственно 1675±95 и 1409±99 против 1060±73). При СРКсД увеличение данного показателя было статистически недостоверным (1235±111). В случае СМ и СРК он практически не отличался от нормы (1077±94 и 1051±49 против 1060±73), но был достоверно меньше чем у больных ЯК и ГЭ.

Содержание в крови активных Т-лимфоцитов у больных, страдающих ЯК, характеризовалось значительным увеличением, которое было статистически достоверным относительно других групп исследования. Аналогичная, но несколько менее выраженная динамика наблюдалась у пациентов с ГЭ, у которых этот показатель был достоверно меньшим, чем в группе ЯК (761±58 против 923±33) и достоверно большим, чем в остальных группах за исключением контроля (761±58 против 404±45, 445±61, 490±45 и 404±45). У больных с СРКсД и СМ концентрация активных Т-лимфоцитов была наименьшей по сравнению с другими пациентами и имела достоверные различия с практически здоровыми людьми (соответственно 404±45 и 445±61 против 653±71). Для лиц, страдающих СРК, снижение изученного показателя относительно контроля оказалось также характерным, однако достоверные различия между сравниваемыми результатами отсутствовали (490±45 против 653±71).

Количественная оценка субпопуляции Т4⁺-клеток у больных хроническими заболеваниями кишечника в сравнении с практически здоровыми

выявила увеличение их содержания в крови во всех группах за исключением пациентов с СРК (соответственно 664 ± 28 против 675 ± 79).

Наиболее резкое увеличение концентрации $T4^+$ -клеток наблюдалось при ЯК. Высокодостоверные различия были зафиксированы при сопоставлении результатов, полученных в этой группе, в сравнении с шестью остальными. У пациентов с СРК количество $T4^+$ -клеток было достоверно меньшим (838 ± 33 против 664 ± 28). В группах больных с хронической патологией тонкой кишки (СРКсД, СМ и ГЭ) выявленная тенденция к повышению изученного показателя была достаточно заметной при сравнении с его контрольными значениями, однако не носила статистически достоверного характера (соответственно 719 ± 68 , 781 ± 78 , 741 ± 44 против 675 ± 79).

Субпопуляция $T8^+$ -лимфоцитов во всех группах исследования в количественном отношении превышала аналогичный показатель в группе практически здоровых лиц. Максимально высокие значения зафиксированы у пациентов, страдающих ЯК, а также у больных с СРКсД. Различия в показателях были статистически достоверными (соответственно 590 ± 34 и 553 ± 54 против 410 ± 45). В остальных группах за исключением больных ГЭ тенденция к увеличению концентрации $T8^+$ -клеток в крови была заметной, но при сравнении с контролем статистически достоверных различий не обнаружено.

Изменение соотношения $T4/T8$ субпопуляций лимфоцитов в группах исследования происходило в разных направлениях. У пациентов с СРК и СРКсД при сравнении с практически здоровыми людьми отмечена тенденция к его снижению относительно контроля, однако различия были статистически недостоверными (соответственно $1,44 \pm 0,07$ и $1,42 \pm 0,07$ против $1,6 \pm 0,07$). В группе больных с СМ наблюдался недостоверный рост данного соотношения ($1,92 \pm 0,25$ против $1,6 \pm 0,07$). Значимые различия при сравнении с контролем обнаружены у больных, страдающих ГЭ и ЯК (соответственно $2,35 \pm 0,22$ и $1,9 \pm 0,09$ против $1,6 \pm 0,07$). Выраженными они были при сравнении между собой объединенных групп больных. Показатели у лиц, страдающих ГЭ и ЯК, значительно превосходили результаты, полученные у пациентов с СРК и СРКсД ($2,35 \pm 0,22$ и $1,9 \pm 0,09$ против $1,42 \pm 0,07$ и $1,44 \pm 0,07$).

Количественный анализ уровня В-лимфоцитов и их субпопуляций выявил наличие достоверных различий в величине показателей В-звена общего иммунитета как между группами обследованных больных, так и при сравнении их с группой контроля. Максимальная концентрация В-лимфоцитов в периферической крови установлена у больных ЯК. Она достоверно превышала таковую у пациентов других групп и практически здоровых (501 ± 48). В остальных группах содержание

В-лимфоцитов мало отличалось от контрольных значений за исключением пациентов, страдающих ГЭ. В этой группе также наблюдался рост уровня В-клеток, несколько менее выраженный, чем у больных ЯК, но имевший достоверный характер (377 ± 31).

Количество Ва-лимфоцитов у обследованных больных в большей или меньшей степени превышало аналогичный показатель у практически здоровых лиц. Достоверные различия с контрольной группой наблюдались только у больных ЯК (75 ± 4 против 41 ± 7). Практически равными, но заметно меньшими, чем при ЯК, были значения у пациентов остальных групп (75 ± 4).

Изменения содержания Вg-лимфоцитов относительно контроля были не столь однородными как при исследовании предыдущего показателя. Во всех группах за исключением пациентов, страдающих ЯК и ГЭ, количество Вg-лимфоцитов было либо равным контрольным цифрам, либо незначительно уступало им (соответственно 61 ± 6 , 72 ± 6 , 69 ± 6 и 66 ± 5 против 75 ± 10). В упомянутых выше группах этот показатель существенно, особенно при ЯК (150 ± 10), превосходил аналогичные показатели в других группах, включая больных ГЭ (112 ± 10 против 150 ± 10).

Количество Вm-лимфоцитов превышало контрольный показатель только у больных ЯК (соответственно 163 ± 10 против 121 ± 17). Между собой и по сравнению с контролем группы исследования различались незначительно за исключением пациентов с СРКсД и СМ, для которых оказалось характерным наличие достоверных различий с группой ЯК.

Заключение

Проведенное исследование позволяет констатировать отсутствие выраженных изменений в адаптивном иммунитете при хронических заболеваниях желудка. Вместе с тем достоверное повышение в периферической крови $T3^+$ - и $T4^+$ -клеток при язвенной болезни относительно других заболеваний желудка указывает на активацию общей иммунной системы в ответ на ulcerацию его слизистой оболочки.

При хронических заболеваниях кишечника определены более выраженные изменения в состоянии адаптивного иммунитета. Причем они носили явно дифференцированный характер в зависимости от нозологической формы. Наиболее яркие изменения наблюдались у больных ЯК. В других группах за исключением пациентов с СРК большинство показателей также достоверно превышало норму, однако их значения были заметно меньшими, чем при ЯК.

На наш взгляд, полученные данные свидетельствуют в пользу двух обстоятельств. Во-первых, при ЯК отмечается выраженное повышение

активности адаптивного иммунитета. Во-вторых, исследование показателей адаптивного иммунитета имеет как диагностическое, так и дифферен-

циально-диагностическое значение в клинической энтерологии и колопроктологии.

Список литературы

1. Денисов Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (хронического энтерита и хронического колита): Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1990. — 177 с.
2. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. — 2008. — Т. 18, № 3. — С. 4–13.
3. Arseneau K.O., Tamagawa H., Pizarro T.T., Cominelli F. Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2007. — Vol. 9, N.6. — P. 508–512.
4. Bienenstock J., Ernst P.B., Underdown B.J. The gastrointestinal tract as an immunologic organ-state of the art // Ann. Allergy. — 1987. — Vol. 59, N. 5 (Pt. 2). — P. 17–20.
5. Brandtzaeg P., Haraldsen G., Rugtveit J. Immunopathology of human inflammatory bowel disease // Springer Semin. Immunopathol. — 1997. — Vol. 18, N 4. — P. 555–589.
6. Furrie E., Macfarlane S., Cummings J. H., Macfarlane G.T. Systemic antibodies towards mucosal bacteria in ulcerative colitis and Crohn's disease differentially activate the innate immune response // Gut. — 2004. — Vol. 53, N 1. — P. 91–98.
7. Kaser A., Blumberg R.S. Adaptive immunity in inflammatory bowel disease: state of the art // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24, N 4. — P. 455–461.
8. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut // Science. — 2005. — Vol. 307, N 5717. — P. 1920–1925.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 772–781.
10. Moyaert H., Franceschi F., Roccarina D. et al. Extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: other *Helicobacters* // *Helicobacter*. — 2008. — Vol. 13 (suppl. 1). — P. 47–57.
11. Nagura H., Ohtani H. Mucosal immune system and mucosal inflammation // Bioregulation and its disorders in the gastrointestinal tract. — Tokyo: Blackwell Science, 1998. — P. 95–104.
12. Nagura H., Ohtani H., Sasano H., Matsumoto T. The immuno-inflammatory mechanism for tissue injury in inflammatory bowel disease and *Helicobacter pylori*-infected chronic active gastritis. Roles of the mucosal immune system // Digestion. — 2001. — Vol. 63 (suppl. 1). — P. 12–21.
13. O'Mahony S., Arranz E., Barton J.R., Ferguson A. Dissociation between systemic and mucosal humoral immune responses in coeliac disease // Gut. — 1991. — Vol. 32, N 1. — P. 29–35.
14. Shih D.Q., Targan S.R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 3. — P. 390–400.
15. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Nature. — 2007. — Vol. 448, N 7152. — P. 427–434.

УДК 616.33-008.17-031:616.329-085.243

Возможности применения 24-часовой манометрии в диагностике нарушений двигательной функции пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Д.В. Пасечников¹, С.А. Булгаков², В.Д. Пасечников¹*(¹Ставропольская государственная медицинская академия, ²Российский государственный медицинский университет)*

Potential of 24-hour manometry in diagnostics of motor disorders of the esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease

D.V. Pasechnikov, S.A. Bulgakov, V.D. Pasechnikov

Цель исследования. Изучение моторной функции пищевода методом амбулаторной манометрии у здоровых людей и больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в течение суток.

Материал и методы. В исследование включены 53 пациента (24 мужчины, 29 женщин) с установленным диагнозом ГЭРБ. Для определения эрозивной формы ГЭРБ использовали эзофагогастродуоденоскопию с установлением стадии эзофагита, неэрозивной формы ГЭРБ (НЭРБ) – 24-часовую рН-метрию одновременно с 24-часовой манометрией. Контрольную группу составили 10 здоровых субъектов (5 мужчин, 5 женщин).

24-часовое амбулаторное мониторирование моторики пищевода было проведено с использованием 7-Fr-катетера, несущего три миниатюрных электронных датчика давления. Амбулаторная 24-часовая пищеводная рН-метрия выполнялась с использованием катетера, несущего сурьмяной электрод. Данные об изменениях моторики и рН фиксировались на регистрирующем устройстве. После 24-часового периода все данные переносились в персональный компьютер для статистического анализа.

Результаты. В ходе исследования выявлены разнообразные нарушения моторной деятельности пищевода у больных ГЭРБ, произошедшие в течение 24-часового мониторирования. Были зафиксированы расстройства моторики пищевода, включающие нарушения амплитуды, длительности сокращений и изменения морфологии пиков сокращений, что обуславливает развитие перистальтической дисфункции. Установлено увеличение времени кон-

Aim of investigation. Studying of motor function of the esophagus by out-patient 24-hours manometry at healthy people and patients with various forms of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Material and methods. Overall 53 patients (24 men, 29 women) with established diagnosis of GERD were enrolled to original study. Esophagogastroduodenoscopy was used for diagnostics of erosive form of GERD with assessment of stage of esophagitis, non-erosive form of GERD (NERD) was diagnosed by concurrent 24-hour pH-metry with 24-hour manometry. The control group included 10 healthy subjects (5 men, 5 women).

24-hour out-patient monitoring of esophageal motility has been carried out by 7-Fr-catheter, with three diminutive electron pressure sensors. Out-patient 24-hour esophageal pH-metry was carried out with application of catheter, having antimony electrode. Data on motility and pH changes were registered by the chart recorder. After 24-hour period all data were downloaded to personal computer for statistical processing.

Results. During investigation various disorders of motor activity of the esophagus in patients with GERD which have occurred during 24-hour monitoring were revealed. Disorders of motility of the esophagus, including disorders of voltage, duration of contractions and changes of structure of peaks of contractions that causes development of peristaltic dysfunction have been found. Increase of time of acid exposure of mucosa of the esophagus as consequence of ineffective motor function which does not provide clearance of lumen of the esophagus from refluxate was revealed.

Conclusions. Obtained data allow to consider disorders of motility of the esophagus in combination to

такта кислоты со слизистой оболочкой пищевода, что является следствием неэффективной моторной функции, не обеспечивающей клиренс просвета пищевода от рефлюксата.

Выводы. Полученные в работе данные позволяют рассматривать нарушения моторики пищевода в комбинации с другими факторами в качестве одного из факторов патогенеза ГЭРБ. Неэффективная перистальтика приводит к увеличению времени контакта агрессивного содержимого желудка со слизистой оболочкой пищевода, способствуя развитию повреждений и появлению соответствующих симптомов.

Ключевые слова: пищевод, моторная функция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, манометрия.

other factors as one of mechanisms in pathogenesis of GERD. Ineffective peristalsis results in increase of time of exposure of aggressive contents of the stomach to esophageal mucosa, promoting damage and development of specific symptoms.

Key words: esophagus, motor function, gastroesophageal reflux disease, manometry.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) является нормальным физиологическим явлением, однако избыточное воздействие содержимого желудка (рефлюксата) на эпителий пищевода, реализующееся или развитием структурных повреждений, или появлением симптомов, связанных с ГЭР, приводит к развитию *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Патофизиология ГЭРБ является многофакторной. Рассматриваются различные комбинации патофизиологических факторов, которые могут обусловить избыточное количество эпизодов ГЭР, нарушение клиренса рефлюксата из пищевода, увеличение кислотности желудочного сока или чувствительности слизистой оболочки пищевода к воздействию рефлюксата.

Функцию очищения (клиренса) просвета от содержимого желудка, поступившего в пищевод ретроградно, посредством возврата рефлюксата в желудок, выполняют перистальтические сокращения пищевода [3]. Первичная перистальтика возникает примерно в 90% случаев, а ее инициация вызывается глотательными сокращениями. Вторичная перистальтика является более редким, но более важным феноменом, обусловленным растяжением пищевода. Наибольшее значение вторичная перистальтика имеет во время сна, когда физиологические акты глотания существенно редуцированы [5].

У значительного числа больных с различными формами ГЭРБ установлено нарушение перистальтической функции [9]. Для оценки моторной активности пищевода, особенно способности органа адекватно опорожнять его содержимое в желудок, используется стационарная и амбулаторная манометрия [12]. В противоположность стационарной манометрии, ограниченной временем исследования, амбулаторная 24-часовая манометрия позволяет регистрировать сокращения тела пищевода во все периоды суток. Этот метод дает возможность исследовать моторную функцию

последнего во всех положениях в зависимости от приема пищи и биоритмов [1, 12].

Целью настоящего исследования стало исследование моторной функции пищевода методом амбулаторной манометрии у здоровых людей и больных различными формами ГЭРБ в течение суток.

Материал и методы исследования

В исследование включены 53 пациента (24 мужчины, 29 женщин) в возрасте 20–65 лет (средний — 42,2 года) с установленным диагнозом ГЭРБ. По критериям исключения в этой группе отсутствовали пациенты с пищеводом Баррета, с предшествующими оперативными вмешательствами на пищеводе, желудке, кишечнике, с заболеваниями соединительной ткани, стенозирующими процессами в пищеводе или с его укорочением. Для установления диагноза эрозивной формы ГЭРБ использовали *эзофагогастро-дуоденоскопию* (ЭГДС) с определением стадии эзофагита в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [11], *анэрозивной формы ГЭРБ* (НЭРБ) — 24-часовую pH-метрию одновременно с 24-часовой манометрией. Любые препараты, потенциально влияющие на желудочную секрецию или моторику желудочно-кишечного тракта, были отменены как минимум за неделю до проведения исследования.

Контрольную группу составили 10 здоровых субъектов (5 мужчин, 5 женщин) в возрасте 19–58 лет (средний — 34,8 года). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Ставропольской государственной медицинской академии.

Амбулаторное 24-часовое мониторирование моторики пищевода было проведено с использованием 7-Fr-катетера, несущего три миниатюрных электронных датчика (Synectics Medical/Sentron, Амстердам, Голландия), способных точно опре-

делять изменения давления в диапазоне от 50 до 350 мм рт. ст. с разрешением ± 1 мм рт. ст. После определения с помощью манометрии местоположения *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) катетер позиционировали таким образом, чтобы датчики давления находились на расстоянии 5, 10 и 15 см проксимальнее сфинктера. До трансназального введения катетер калибровали в заполненном водой цилиндре при давлении 0 и +50 мм рт. ст. Катетер соединялся с портативным цифровым регистрирующим устройством, имеющим 4 Mb памяти (Micro-Digitrapper; Synectics Medical), способным регистрировать моторную активность пищевода с частотой 4 Hz в течение 24 ч.

После введения катетера в пищевод пациенту рекомендовали вести дневник с фиксацией времени приема пищи, сна, положения тела, а также отмечать появление симптомов посредством нажатия соответствующих кнопок на регистрирующем устройстве. Всем субъектам, участвующим в исследовании, назначалась стандартная диета и позволялся обычный режим активности в течение дня. После окончания 24-часового периода полученные данные переносили в персональный компьютер с последующим анализом, используя программное обеспечение (Gastrosoft version 3.0; Synectics Medical).

В соответствии с программным обеспечением каждое сокращение было классифицировано как перистальтическое, если скорость продвижения сокращения была менее 20 см/с. Если указанная скорость была более 20 см/с, волны давления, определяемые на двух или трех каналах, классифицировались как одновременные или непериастальтические. К непериастальтическим относились также периодически повторяющиеся, изолированные, высокоамплитудные (более 150 мм рт. ст.), с высокой длительностью (более 7 с) 2-пиковые и многопиковые сокращения. Анализу подвергались средняя амплитуда и продолжительность перистальтических сокращений на всех трех уровнях. Показатели моторики рассчитывали для всего 24-часового периода и отдельно для периода нахождения тела обследуемого в вертикальном и горизонтальном положениях, а также во время приема пищи и в постприандиальном периоде.

Амбулаторная 24-часовая пищеводная рН-метрия проводилась с использованием катетера, несущего сурьмяной электрод. После определения с помощью манометрии местоположения НПС катетер позиционировали таким образом, чтобы сурьмяной электрод находился на расстоянии 5 см проксимальнее сфинктера. Перед трансназальным введением катетера осуществлялась калибровка электрода калибровочными растворами с уровнями рН 1 и 7, позволяющая регистрировать изменения последнего в пределах от 0 до 11 с разрешением в 0,05. Амбулаторное рН-мониторирование проводилось одновременно с мониторингом

пищеводной моторики; данные об изменениях рН регистрировались в том же портативном устройстве (Micro-Digitrapper). После 24-часового периода все данные переносили в персональный компьютер для анализа. Экспозицию кислоты в пищеводе с рН<4 рассчитывали с помощью специальной программы и выражали в специальных индексах оценочной шкалы [7].

Сравнение средних величин показателей моторной функции пищевода в группах здоровых и больных ГЭРБ проводилось методом одновариантного анализа (ANOVA) с применением непараметрического критерия Kruskal–Wallis и программы SPSS 13.0. Разница между сравниваемыми значениями считалась достоверной при $p < 0,05$. Показатели моторики представляли в виде средних величин $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$ (стандартное отклонение)

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных ГЭРБ отмечалась типичная симптоматика, включавшая изжогу и регургитацию. При ЭГДС эрозивная форма заболевания была диагностирована у 26 субъектов (эзофагит градации А — у 19, градации В — у 5 и градации С — у 2), неэрозивная — у 27. Продолжительность заболевания составила в среднем 23,85 мес (варьировала в диапазоне от 2 нед до 20 лет). Всем пациентам проводилась антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы в течение 6–64 мес с момента установления диагноза. При 24-часовой рН-метрии среднее значение времени с рН<4 (% от времени суток) у больных было значительно выше, чем у лиц контрольной группы — соответственно $91,96 \pm 31,60$ и $1,31 \pm 3,97$ ($p < 0,001$).

В ходе исследования выявлены разнообразные нарушения моторной деятельности пищевода у больных ГЭРБ, произошедшие в течение 24-часового мониторингирования (см. таблицу). В процессе анализа мы ограничились только суммарной статистикой, не рассматривая нарушения функции пищевода в отдельные отрезки суток, при различном положении тела и не выделяя периоды приема пищи, фазы бодрствования и сна. Дисфункция моторики, в первую очередь, проявлялась развитием высокоамплитудных сокращений, превышающих нормальные значения. Так, доля этих сокращений с амплитудой более 150 мм рт. ст. у больных ГЭРБ почти в 2 раза достоверно превышала частоту аналогичного показателя в группе здоровых в начальном отделе пищевода на расстоянии 15 см от НПС. Напротив, у курящих пациентов частота высокоамплитудных сокращений достоверно увеличивалась на расстоянии 5 см от края НПС. В сравнении с контрольной группой у больных ГЭРБ достоверно выше было количест-

Показатели моторики пищевода при проведении амбулаторной манометрии за 24 ч регистрации

Показатель	Здоровые	Больные ГЭРБ	p	Курящие пациенты	Некурящие пациенты	p	Мужчины (ГЭРБ)	Женщины (ГЭРБ)	p	НЭРБ	Рефлюкс-эзофагит	p
Амплитуда более 150 мм рт. ст., %												
уровень 1	2,09±5,34	5,19±7,88	0,22	3,84±6,64	6,54±8,59	0,05	3,85±5,34	5,42±7,97	0,90	4,98±7,37	4,33±7,46	0,73
уровень 2	2,09±3,81	1,74±3,31	0,75	1,34±2,70	2,79±4,41	0,12	1,78±3,11	1,81±3,62	0,97	1,76±3,41	1,86±3,37	0,66
уровень 3	2,07±3,64	5,54±6,21	0,04	4,74±5,91	5,01±6,08	0,57	5,53±6,19	4,22±5,69	0,35	4,43±5,87	5,38±6,04	0,58
2-пиковые сокращения, %												
уровень 1	6,04±3,24	6,17±2,93	0,75	5,66±2,79	7,19±3,10	0,05	6,16±2,68	6,14±3,21	0,72	6,28±3,12	5,97±2,77	0,79
уровень 2	7,27±2,64	5,84±2,92	0,09	6,03±2,99	6,21±2,81	0,81	6,74±2,63	5,53±3,05	0,06	6,37±2,94	5,68±2,87	0,30
уровень 3	5,43±2,65	7,29±3,79	0,14	7,14±3,42	6,41±4,14	0,20	7,37±4,08	6,51±3,25	0,53	7,20±3,32	6,48±4,09	0,17
Более 2 пиков, %												
уровень 1	1,08±1,09	0,69±0,77	0,21	0,67±0,80	0,94±0,89	0,14	0,63±0,75	0,86±0,89	0,45	0,84±0,94	0,64±0,67	0,39
уровень 2	1,20±0,93	5,84±2,92	0,02	0,72±0,71	1,00±0,99	0,23	1,02±0,87	0,63±0,71	0,01	0,98±0,93	0,56±0,50	0,01
уровень 3	0,79±0,83	1,27±1,13	0,21	1,21±1,01	1,09±1,28	0,21	1,40±1,26	0,97±0,89	0,19	1,22±0,97	1,10±1,26	0,32
Изолированные сокращения, %												
уровень 1	11,80±8,47	12,30±7,45	0,86	11,70±7,72	13,28±7,27	0,39	12,90±8,17	11,60±7,05	0,60	13,10±8,03	11,10±6,85	0,21
уровень 2	11,50±5,80	11,70±10,3	0,51	11,70±10,3	11,50±10,86	0,66	13,80±8,61	9,82±10,04	0,02	12,00±9,92	11,10±9,13	0,59
уровень 3	11,80±8,47	12,28±7,45	0,86	11,72±7,72	13,28±7,27	0,39	12,97±8,17	11,56±6,05	0,60	13,10±8,03	11,10±6,85	0,21
Сокращения более 7 с, %												
уровень 1	0,19±0,18	0,11±0,14	0,15	0,10±0,13	0,17±0,18	0,13	0,12±0,15	0,11±0,16	0,75	0,11±0,15	0,13±0,16	0,79
уровень 2	0,08±0,10	0,19±0,24	0,05	0,08±0,10	0,14±0,19	0,21	0,09±0,08	0,10±0,17	0,40	0,13±0,16	0,05±0,06	0,01
уровень 3	0,11±0,16	0,14±0,21	0,69	0,10±0,13	0,16±0,23	0,34	0,21±0,26	0,07±0,09	0,02	0,15±0,19	0,12±0,20	0,47

во сокращений с продолжительностью более 7 с; почти вдвое большей была доля этих сокращений у пациентов с НЭРБ при сравнении с больными, имеющими рефлюкс-эзофагит различной степени выраженности. Пролонгированные сокращения пищевода более часты у мужчин с различными вариантами ГЭРБ.

Обращает внимание увеличение частоты неперистальтических сокращений у больных ГЭРБ. Так, при сравнении со здоровыми людьми достоверно более высоким был процент многопиковых сокращений у пациентов с неэрозивной формой заболевания и больных мужского пола. Отмечалось значительное увеличение числа 2-пиковых сокращений при сравнении курящих и некурящих пациентов с ГЭРБ. У мужского контингента больных ГЭРБ преобладали изолированные сокращения, также считающиеся неперистальтическими.

Итак, ГЭРБ характеризуется разнообразными расстройствами моторной функции пищевода, включающими нарушение амплитуды, длительности сокращений и изменением морфологии пиков сокращений, что обуславливает развитие перистальтической дисфункции. Как установлено в одном из исследований [6], у больных ГЭРБ первичная перистальтика пищевода обеспечивала клиренс его просвета от рефлюксата в 83% всех эпизодов рефлюкса. Вторичные волны сокращений пищевода были чрезвычайно редки, как правило, дезорганизованы (лишь в 19% случаев имели перистальтический характер) и приводили к клиренсу только в 1% рефлюксных эпизодов. Во время сна частота глотательных движений в ответ на ночные рефлюксы

оказалась существенно ниже, чем в течение дня, что характеризует противорефлюксный механизм защиты у спящего человека как менее эффективный, чем у бодрствующего [6]. Безусловно, увеличение времени контакта кислоты со слизистой оболочкой пищевода, что и было обнаружено у больных в нашем исследовании, является следствием неэффективной моторики пищевода, не обеспечивающей клиренс его просвета от рефлюксата.

Аномальная моторика пищевода является редкой находкой у здоровых людей [8]. В нескольких ранних исследованиях было показано, что расстройства моторной функции свойственны больным с типичными проявлениями ГЭРБ и лицам с пептическим рефлюкс-эзофагитом, у которых часто отмечаются гипотензивное состояние НПС, низкая амплитуда или перистальтические непередающиеся волны давления [2, 8]. Термин «неэффективная моторика пищевода» введен L.P. Leite и соавт. [10] для более точного описания неспецифических расстройств сократительной деятель-

ности пищевода. В последующем в лаборатории D.O. Castell была проведена адаптация этих изменений в интерпретации нарушений моторики пищевода [4]. Авторами продемонстрировано, что подобные нарушения строго ассоциированы с наличием у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Более того, неэффективная моторика пищевода ответственна за неэффективный клиренс пищевода от рефлюксата.

Выводы

Полученные нами данные позволяют рассматривать нарушения моторики пищевода в комбинации с другими факторами в качестве одного из факторов патогенеза ГЭРБ. Неэффективная перистальтика пищевода приводит к увеличению времени контакта агрессивного содержимого желудка со слизистой оболочкой пищевода, способствуя развитию повреждений и появлению соответствующих симптомов.

Список литературы

1. Bremner R.M., Costantini M., DeMeester T.R. et al. Normal esophageal body function: A study using ambulatory esophageal manometry // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 183–187.
2. Chrysos E., Athanasakis E., Zoras O.J. et al. Twenty-four-hour ambulatory versus stationary esophageal manometry in the evaluation of esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease // *Digestion.* — 2002. — Vol. 66. — P. 1–8.
3. Demeter P., Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea // *J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 815–820.
4. Fouad Y.M., Katz P.O., Hatlebakk J.G., Castell D.O. Ineffective esophageal motility: The most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1464–1467.
5. Holloway R.H. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis // *Am. J. Med.* — 2000. — Vol. 108. — P. 20–26.
6. Jeffery H.E., Ius D., Page M. The role of swallowing during active sleep in the clearance of reflux in term and preterm infants // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 137. — P. 545–548.
7. Johnson L.F., DeMeester T.R. Development of the twenty-four-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 8. — P. 52–58.
8. Kahrilas P.J., Dodds W.J., Hogan W.J. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 94. — P. 73–80.
9. Kasapidis P., Xynos E., Mantides A. et al. Differences in manometry and 24-hour ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 198–202.
10. Leite L.P., Johnston B.T., Barrett J. et al. Ineffective esophageal motility (IEM): The primary finding in patients with nonspecific esophageal motor disorder // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1859–1865.
11. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 172–180.
12. Stein H.J., DeMeester T.R. Indications, technique and clinical use of ambulatory 24-hour esophageal motility monitoring in a surgical practice // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 217. — P. 128–137.

УДК 616.345-008.6-08

Функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при отсутствии дисплазии

О.В. Дробышева, О.К. Ботвиньев

(Кафедра педиатрии факультета послевузовского профессионального образования педиатров
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Functional state of cardiac and pyloric sphincters, sphincter of Oddi in children with non-differentiated connective tissue dysplasia and at absence of dysplasia

O.V. Drobysheva, O.K. Botvin'ev

Цель исследования. Оценка функционального состояния кардиального и пилорического сфинктеров, а также сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без дисплазии.

Материал и методы. Обследованы 88 детей с хроническим гастродуоденитом: 50 – с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (29 мальчиков и 21 девочка в возрасте 6–16 лет) и 38 – без дисплазии (18 мальчиков и 20 девочек того же возраста). Всем детям было проведено стандартное гастроэнтерологическое исследование. При фиброгастродуоденоскопии у пациентов обеих групп определялось функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, а также сфинктера Одди. Кроме того, оценены состояние слизистой оболочки пищевода и частота развития реактивных панкреатитов (диагностированы по ультразвуковым изменениям поджелудочной железы и повышению уровня диастазы мочи).

Результаты. Дисфункция сфинктеров выявлена у 82% детей с дисплазией и у 84,2% – без нее. У детей с дисплазией соединительной ткани не отмечено увеличения частоты моторных нарушений кардиального и пилорического сфинктеров по сравнению с детьми без дисплазии. У пациентов обеих групп функция пилорического сфинктера чаще была нормальной. Дисфункция кардиального сфинктера, выявленная у 52% детей с дисплазией и у 65,8% – без дисплазии, встречалась преимущественно по

Aim of investigation. Evaluation of the functional state of cardiac and pyloric sphincters, as well as the sphincter of Oddi in children with non-differentiated connective tissue dysplasia and with no dysplasia.

Material and methods. Eighty eight children with chronic gastroduodenitis were investigated: 50 – with non-differentiated connective tissue dysplasia (29 males and 21 females, aged 6–16 years) and 38 – without dysplasia (18 males and 20 females of the same age). All children underwent standard gastroenterological investigation. In patients of both groups functional state of cardiac and pyloric sphincters, along with the sphincter of Oddi was determined at gastroduodenoscopy. Besides that, the state of esophageal mucosa and frequency of reactive pancreatites (diagnosed according to changes of the pancreas at abdominal ultrasound and elevation of urine diastase level) were assessed.

Results. Dysfunction of sphincters was revealed in 82% of children with dysplasia and in 84,2% – with no dysplasia. In children with connective tissue dysplasia no increase in frequency of motor disorders of cardiac and pyloric sphincters in comparison to children without dysplasia was revealed. At patients of both groups function of pyloric sphincter was usually normal. Dysfunction of cardiac sphincter was revealed at 52% of children with dysplasia and at 65,8% – without dysplasia, mostly – as incompetence and frequently was complicated by development of refluxes-esophagitis. Dysfunction of sphincter of Oddi in both groups occurred in 64 and

типу недостаточности и часто осложнялась развитием рефлюкс-эзофагитов. Дисфункция сфинктера Одди в обеих группах имела место соответственно в 64 и 60,5% случаев и протекала в основном по типу спазма, способствуя поражению поджелудочной железы.

Выводы. Полученные данные указывают на необходимость комплексного обследования детей с патологией желудочно-кишечного тракта и дифференцированного подхода к терапии.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, гастродуоденит, кардиальный сфинктер, пилорический сфинктер, сфинктер Одди.

60,5% of cases respectively and mostly of the spastic type, promoting pancreatic lesion.

Conclusions. Obtained data indicate necessity of complex investigation of children with diseases of gastro-intestinal tract and differentiated approach to treatment.

Key words: connective tissue dysplasia, gastroduodenitis, cardiac sphincter, pyloric sphincter, sphincter of Oddi.

Соединительнотканная дисплазия — это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных дефектов висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением [10, 13, 14].

Выделяют дифференцированные дисплазии, характеризующиеся определенным типом наследования и соответствующей клинической картиной (синдром Марфана, Элерса—Данло, несовершенный остеогенез). Как правило, набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани (недифференцированные соединительнотканые дисплазии) [4, 5, 10, 11, 13, 14].

По данным ряда авторов, гастроэнтерологическая патология у детей с соединительнотканной дисплазией встречается в 69,7% случаев [5, 6]. Считается, что дети с дисплазией в большей степени подвержены развитию воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны, в том числе эрозивно-язвенных процессов [3, 7, 8].

В некоторых исследованиях указывается на большую распространенность среди детей с дисплазией дискинезии желчевыводящих путей, синдрома раздраженного кишечника. При этом вопрос о моторных нарушениях верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) — дисфункции кардиального и пилорического сфинктеров — является неоднозначным: часть авторов отмечает предрасположенность детей с дисплазией к развитию гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов, однако, по сообщениям других, такой закономерности не выявлено [1–3, 5–7, 9].

Цель исследования состояла в оценке функционального состояния кардиального и пилорического сфинктеров, а также сфинктера Одди у детей с

недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без дисплазии.

Материал и методы исследования

В исследование вошли 88 детей с хроническим гастродуоденитом: 50 с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани — 29 мальчиков и 21 девочка в возрасте 6–16 лет (*первая группа*) и 38 без дисплазии — 18 мальчиков и 20 девочек того же возраста (*вторая группа*). Всем детям было проведено стандартное комплексное гастроэнтерологическое обследование, включавшее лабораторную и инструментальную диагностику (эндоскопическое, ультразвуковое и рентгенологическое исследования ЖКТ).

При фиброгастродуоденоскопии у детей обеих групп определялось функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, а также сфинктера Одди. Кроме того, оценивались состояние слизистой оболочки пищевода, частота развития реактивных панкреатитов (диагностированы по ультразвуковым изменениям поджелудочной железы и повышению уровня диастазы мочи).

Наличие соединительнотканной дисплазии устанавливалось по разработанным нами критериям, основанным на предложенных ранее другими авторами — Т. Милковска-Димитровой (1983), А. Каркашевым (1985), Бейтоном (1998), Э.В. Земцовским (2000), А.Г.Беленьким (2005), поскольку единых стандартов до сих пор не существует. Разработанная методика позволяет с учетом данных анамнеза, осмотра пациента и результатов инструментальных обследований (ультразвуковое, рентгенологическое) выявить наличие соединительнотканной дисплазии.

Мы объединили характерные для дисплазии соединительной ткани признаки по системам и выделили главные и второстепенные (большие и малые критерии), а также признаки, являющиеся дополнительными ориентирами.

Критерии диагностики дисплазии соединительной ткани

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата:

- 1) деформация грудной клетки (киль или воронка);
- 2) искривление позвоночника, крыловидные лопатки;
- 3) гипермобильность суставов по Бейтону [12]:
 - а — пассивное сгибание мизинца на 90° в обе стороны;
 - б — пассивное сгибание большого пальца к запястью;
 - в — переразгибание в локтевых суставах более чем на 10°;
 - г — переразгибание в коленных суставах более чем на 10°;
 - д — возможность при наклоне вперед при фиксированных коленных суставах коснуться пола плоскостями обеих ладоней;
 (за тесты «а–г» пациент получает 1 или 2 балла в зависимости от одно- или двусторонности выполнения, за тест «д» — 1 балл; максимум 9 баллов; общий счет более 4 баллов включительно свидетельствует о гипермобильности);
- 4) марфаноидность (высокий рост, худощавость, дефицит массы тела при нормальном росте, арахнодактилия — тест «большого пальца» или тест «запястья», долихостеномелия — размах рук/рост больше 1.03);
- 5) деформация конечностей варусная или вальгусная;
- 6) плоскостопие продольное или поперечное;
- 7) дисплазия тазобедренных суставов в анамнезе;
- 8) вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные вывихи в одном суставе;
- 9) артралгия более 3 мес, не связанная с воспалительными и травматическими изменениями суставов;
- 10) сниженный мышечный тонус;
- 11) диастаз прямых мышц живота.

Изменения со стороны кожных покровов:

- 1) «тонкая кожа» (хорошо видна сосудистая сеть);
- 2) «вялая кожа» (низкий тургор, дряблость);
- 3) «растяжимая кожа» (кожа безболезненно оттягивается на 2–3 см в области тыла кисти, лба, под наружными концами ключиц, формируется в складку на кончике носа или ушных раковинах);
- 4) симптом «папиросной бумаги», наличие атрофических рубцов, стрий.

Изменения со стороны органа зрения:

- 1) миопия;
- 2) гиперметропизм;
- 3) астигматизм;
- 4) подвывих хрусталика;
- 5) отслойка сетчатки;
- 6) дегенеративные изменения на глазном дне;

- 7) плоская роговица;
- 8) мегалокорнея;
- 9) «голубые» склеры.

Стоматологическая патология:

- 1) аномалии прорезывания зубов;
- 2) хронический пародонтит;
- 3) множественный кариес.

Сосудистая патология:

- 1) наличие варикозно-расширенных вен конечностей;
- 2) хрупкость сосудов, быстрое возникновение петехий и экхимозов.

Изменения со стороны сердца:

- 1) пролапсы клапанов;
- 2) дополнительные и аномально расположенные хорды;
- 3) расширение корня аорты, легочной артерии, синусов Вальсальвы.

Изменения со стороны других внутренних органов:

- 1)птоз внутренних органов (нефроптоз, колоноптоз, трансверзоптоз), опущение матки, прямой кишки;
- 2) долихосигма;
- 3) грыжи (паховая, пупочная, диафрагмальные).

Гипермобильность суставов и артралгия относятся к *большим критериям*, совместное наличие которых однозначно свидетельствует о дисплазии соединительной ткани. Марфаноидность, вывихи в суставах, кожные симптомы, наличие варикоза иптоза внутренних органов, а также изменения со стороны сердца в виде расширения корня аорты, легочной артерии, синусов Вальсальвы — это *малые критерии*.

Таким образом, основанием для постановки диагноза дисплазии соединительной ткани будет выявление 2 больших или 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех обследованных детей был диагностирован хронический гастродуоденит в стадии обострения. В структуре сопутствующей патологии ЖКТ выявлены: рефлюкс-эзофагит (катаральный и эрозивный), билиарный сладж, реактивный панкреатит, синдром раздраженного кишечника (преимущественно с запорами).

Данные, полученные при оценке функционального состояния кардиального и пилорического сфинктеров, а также сфинктера Одди, представлены в таблице.

Нарушения функции сфинктеров наблюдались у большинства обследованных детей: у 82% с дисплазией соединительной ткани и у 84,2% — без нее. По нашим данным, реже всего обнаруживалась дисфункция пилорического сфинктера — у 26% детей в первой группе и у 13,2% — во

Оценка функционального состояния кардиального и пилорического сфинктеров, сфинктера Одди у больных с дисплазией соединительной ткани и при ее отсутствии

Сфинктер	Состояние	Количество больных, абс. число/%			p
		всего (n=88)	с дисплазией (n=50)	без дисплазии (n=38)	
Кардиальный	Норма	37/42,1	24/48,0	13/34,2	>0,05
	Спазм	1/1,1	1/2,0	0	>0,05
	Недостаточность	50/56,8	25/50,0	25/65,8	>0,05
Пилорический	Норма	70/79,6	37/74,0	33/86,8	>0,05
	Спазм	1/1,1	1/2,0	0	>0,05
	Недостаточность	17/19,3	12/24,0	5/13,2	>0,05
Одди	Норма	33/37,5	18/36,0	15/39,5	>0,05
	Спазм	50/56,8	32/64,0	18/47,4	<0,05
	Недостаточность	5/5,7	0	5/13,1	<0,05

второй, дисфункция кардиального сфинктера выявлена соответственно у 52 и 65,8%, а дисфункция сфинктера Одди — у 64,0 и 60,5%. Это говорит о том, что частота моторных нарушений кардиального и пилорического сфинктеров, а также сфинктера Одди сопоставима у детей обеих групп.

Обращает внимание, что дисфункция как кардиального, так и пилорического сфинктера характеризовалась почти исключительно недостаточностью. Недостаточность кардиального сфинктера выявлена в первой и второй группах соответственно у 50,0 и у 65,8% детей, пилорического сфинктера — у 24,0 и 13,25%. Напротив, дисфункция сфинктера Одди в подавляющем большинстве случаев была представлена спазмом, при этом у детей с дисплазией чаще, чем без нее, — в 64,0 и 47,4% ($p<0,05$).

Широкое распространение среди детей обеих групп недостаточности кардиального сфинктера является, вероятно, причиной часто обнаруживаемого у них рефлюкс-эзофагита — у 46,0% в первой группе и у 68,4% во второй ($p<0,05$). Катаральный эзофагит (в подавляющем большинстве с поражением нижней трети пищевода) встречался чаще, чем эрозивный, — соответственно у 95,7 и 84,6% и 4,3 и 15,4% детей. С дисфункцией сфинктера Одди, протекавшей по типу

спазма, может быть связано развитие у обследованных обеих групп реактивного панкреатита, который был выявлен у 36% детей с дисплазией соединительной ткани и у 23,7% — без нее.

Выводы

У детей с гастродуоденитом отмечается высокая распространенность моторных нарушений кардиального сфинктера и сфинктера Одди. Дисфункция кардиального сфинктера протекает в основном по типу недостаточности, способствуя развитию рефлюкс-эзофагита, дисфункция сфинктера Одди — преимущественно по типу спазма, провоцируя развитие реактивного панкреатита. Функция пилорического сфинктера у большинства детей обеих групп была нормальной.

Согласно нашим данным, у детей с дисплазией соединительной ткани не отмечено увеличения частоты моторных нарушений кардиального и пилорического сфинктеров по сравнению с детьми без дисплазии.

Выявленные нарушения функции сфинктеров у пациентов обеих групп предполагают необходимость комплексного обследования детей с патологией желудочно-кишечного тракта и дифференцированного подхода к терапии.

Список литературы

1. Абу-Джабаль Г. Хронический гастродуоденит у детей на фоне дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 25 с.
2. Демин В.Ф. и др. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста // Вопр. совр. педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 50–56.
3. Заварзин П.И. Клинико-морфологическая характери-

- стика хронического гастродуоденита у больных с дисплазией соединительной ткани / Тр. 1-го съезда Рос. об-ва патологоанатомов. 21–24.01.1997. — С. 127–128.
4. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани у детей: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 31 с.
5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. — СПб, 2000. — 270 с.
6. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний

- у детей / Под ред. А.И. Волкова. — Н. Новгород, 1997. — С. 7–17.
7. Лебедево Т.Н. Клинико-функциональная характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1999. — 23 с.
 8. Мозговой С.И. Особенности атрофии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хеликобактер-ассоциированном гастрите у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. — 2002. — № 2 (прил.). — С. 72–73.
 9. Осипенко М.Ф. Синдром дисплазии соединительной ткани и синдром раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 54–60.
 10. Суменко В.В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2000. — 26 с.
 11. Трутнева Л.А. Клинико-анамнестическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей школьного возраста с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2007. — 18 с.
 12. Beighton P., Grahame R., Bird H. Hypermobility of joints. — New York, 1990. — 182 p.
 13. Byers P.M. et al. Research perspectives in heritable disorders connective tissue // Matrix. — 1992. — Vol. 12, N 4. — P. 333–342.
 14. Colew G. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue diseases // J. Pediatr. Orthop. — 1993. — N 13. — P. 392–403.

УДК 616.36-002.12.891-085.8

Особенности клинического течения хронических гепатитов смешанной вирусной (HBV + HCV) этиологии

Г.К. Мироджов, Р.И. Одинаев, М.И. Саттарова, Н.Т. Камолова, З.Д. Рамазанова

(Институт гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан, Душанбе)

Features of clinical course of chronic hepatitis of mixed viral (HBV+HCV) etiologies

G.K. Mirodzhov, R.I. Odinayev, M.I. Sattarova, N.T. Kamolova, Z.D. Ramazanova

Цель исследования. Выяснение ведущей роли вирусов В и С в патогенезе хронического гепатита смешанной вирусной этиологии.

Материал и методы. Обследованы 249 больных: 91 – с маркерами HBV и HCV (HBsAg+антиHCV) и 158 – с HBV и HDV (HBsAg+антиHDV). Мужчин было 185, женщин – 64. Средний возраст пациентов составил 38±0,4 года. У всех больных определялись уровень ДНК вируса В, РНК и генотип вируса С, а также РНК вируса D методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наряду с общеклиническими обследованиями проводилось биохимическое исследование функционального потенциала печени (билирубин и его фракции, аминотрансферазы, 5-НТ, щелочная фосфатаза), у 48 пациентов взяты биоптаты печени.

Результаты. При хронических гепатитах смешанной вирусной этиологии (HBsAg+антиHCV, HBsAg+антиHDV или их сочетания) может наблюдаться ряд вирусологических ситуаций, которые определяют особенности течения патологического процесса. Ведущее значение в случаях смешанной вирусной этиологии хронических гепатитов имеет вирус гепатита С со средней вирусемией (59%), генотипом 1b и легким клинико-морфологическим течением заболевания. При преобладании репликации вируса В (с и без присоединения вируса D) хронический гепатит протекает с выраженной активностью и склерозом портопортальных типов.

Заключение. На основании клинико-вирусологического, биохимического и морфологического анализа результатов обследования 249 больных хроническими гепатитами смешанной вирусной этиологии выяснено, что в зависимости от репликативной активности того или иного вируса клиническое течение процесса различное.

Ключевые слова: хронический гепатит смешанной вирусной этиологии (HBV, HDV, HCV), ПЦР.

Aim of investigation. To define the leading part of viruses B and C in pathogenesis of chronic hepatitis of mixed viral etiology.

Material and methods. Overall 249 patients (m 185, f 64) were investigated: 91 – with HBV and HCV markers (HBsAg+antiHCV) and 158 – with HBV and HDV (HBsAg+antiHDV). Mean age of patients was 38±0,4 years. At all patients level of virus B DNA, RNA and genotype of virus C, RNA of virus D by *polymerase chain reaction* (PCR) method were determined. Along with general clinical tests biochemical investigation of functional liver potential (bilirubin and its fractions, aminotransferase, 5-HT, alkaline phosphatase) was done, at 48 patients biopsy specimens of liver were taken.

Results. At chronic hepatitis of mixed viral etiology (HBsAg+antiHCV, HBsAg+antiHDV or their combinations) series of virologic situations which determine features of pathological process course can be observed. In the case of mixed viral etiology of chronic hepatitis the hepatitis virus C with moderate viremia (59%), genotype 1b and mild clinical and morphological course of disease has leading role. At predominance of virus B replication (with and without virus D apposition) the chronic hepatitis develops with severe activity and sclerosis of porto-portal type.

Conclusion. According to clinical and virologic, biochemical and morphological analysis of results of investigation of 249 patients by chronic hepatitis of the mixed viral etiology it was found out, that in relation to replicative activity of specific virus clinical course of process varies.

Key words: chronic hepatitis of mixed viral etiology (HBV, HDV, HCV), PCR.

Хронические гепатиты и циррозы печени смешанной вирусной этиологии до недавнего времени рассматривались как заболевания с тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Однако это мнение не всегда подтверждалось: нередко моновирусные этиологические формы хронических диффузных поражений печени имели более прогрессирующее течение [5, 7].

По данным литературы [3, 9], частота обнаружения вируса С у больных хроническим гепатитом В составляет 20%, а вируса В у пациентов с хроническим гепатитом С — 10%. Между тем вряд ли на основании анамнестических сведений можно четко установить, какой из этих вирусов является первичным и какой из них имеет доминирующее значение в патогенезе хронических гепатитов и циррозов печени.

Широкое использование современных методов вирусологического анализа, в частности *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), позволило уточнить преобладающую роль того или иного вируса в развитии хронического гепатита смешанной вирусной (HBV+HCV, HBV+HDV и HBV+HDV+HCV) этиологии [2, 6, 8]. Нередко при инфицировании несколькими вирусами происходит подавление геном либо одного, либо обоих вирусов, в результате чего наступает полное выздоровление. Данный феномен получил название «интерференция вирусов».

В литературе встречаются сообщения о том, что при инфицировании несколькими вирусами возможно одновременное их размножение с кумулирующим эффектом, что становится причиной прогрессирующего течения патологического процесса в печени.

В связи с разноречивыми суждениями о значении различных вирусов и их комбинаций в патогенезе хронических диффузных поражений печени смешанной (HBV+HCV) этиологии **целью** настоящего исследования явилось выяснение ведущей роли того или иного вируса в патогенезе хронического гепатита поливирусной этиологии,

а также уточнение особенностей клинко-вирусологического, биохимического и морфологического течения заболевания у таких больных.

Материал и методы исследования

Путем клинко-биохимического, вирусологического и морфологического анализа изучены результаты обследования 91 больного с маркерами HBV и HCV (HBsAg+антиHCV) и 158 — с HBV и HDV (HBsAg+антиHDV). Среди пациентов преобладали мужчины (185) среднего возраста ($38 \pm 0,4$ года).

Результаты исследования и их обсуждение

Из 91 больного с одновременным обнаружением в периферической крови маркеров вирусов В (HBsAg) и С (антиHCV) наличие только ДНК HBV выявлено у 7 (28,6%), а РНК HCV — у 53 (58,2%), т. е. у большинства наблюдалось размножение лишь вируса С. Репликация обоих вирусов (ДНК HBV + РНК HCV) констатирована у 5 (5,5%) пациентов, а у 7 (7,7%) произошло полное подавление геном обоих вирусов.

Из 158 больных, у которых одновременно обнаруживались маркеры вирусов В и D (HBsAg и антиHDV), у 22 (14%) найдены ДНК вируса В и РНК вируса D, у 86 (55%) пациентов отмечалось размножение только вируса В, а у 11%, наоборот, только вируса D.

Таким образом, при суперинфекции вируса D или присоединение его к вирусу В возникает несколько ситуаций (рис. 1).

Если вирус D присоединяется к «дикому» вирусу В, то либо наблюдается сероконверсия с появлением мутантного вируса, либо повышается репликация обоих вирусов с развитием хронического активного гепатита, либо происходит подавление геном обоих вирусов с полным очищением организма от них. При присоединении вируса D к мутантному вирусу В появляются другие мутант-

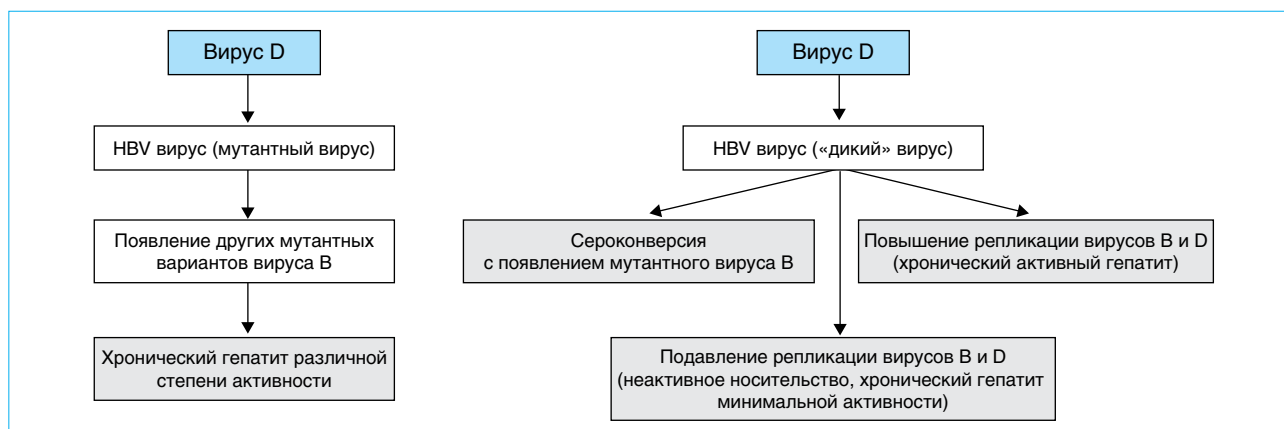


Рис. 1. Роль вируса D в патогенезе хронического гепатита

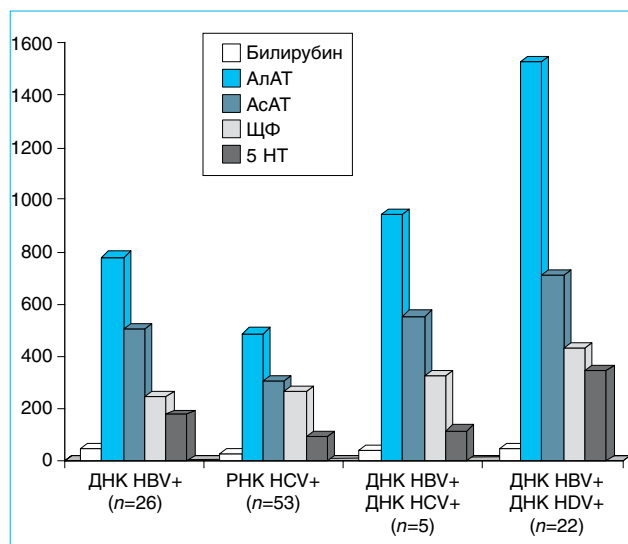


Рис. 2. Биохимические показатели крови при хронических гепатитах смешанной этиологии

ные варианты с активной репликацией обоих вирусов и развитием хронического активного гепатита.

При изучении степени репликации вирусов В и С при хронических гепатитах смешанной (HBV+HCV) этиологии из 14 больных с наличием только ДНК HBV у 1 (7,1%) наблюдалась низкая вирусемия, у 9 (64%) — средняя и у 4 (28%) — высокая. Из 22 пациентов с наличием только РНК вируса С низкая вирусемия отмечена у 1 (4,5%), средняя — у 13 (59%) и высокая — у 8 (35%), причем у большинства больных (73%) обнаруживался генотип 1b и у 27% — генотип 3a. Из 5 пациентов, у которых зарегистрирована репликация обоих вирусов, у 40% имела место средняя и у 60% — высокая вирусемия.

Итак, изучение вирусологического профиля хронического гепатита смешанной вирусной этиологии показало, что в его патогенезе ведущая роль принадлежит вирусу гепатита С, а затем — вирусу гепатита В. Одновременная репликация обоих вирусов наблюдается крайне редко.

При сравнительном анализе клинической картины обнаружено, что субъективная симптоматика — болевой синдром, желтуха, гепатомегалия, малые печеночные знаки — в основном были характерны для хронического гепатита, где первостепенное значение имел вирус гепатита В. При наличии только вируса гепатита С чаще регистрировались слабость, кровоточивость десен, спленомегалия с симптомами гиперспленизма. Следует подчеркнуть, что при одновременной репликации вирусов В и С или вирусов В и D клинические проявления хронического гепатита были более яркими, причем в одинаковой степени выявлялись как астеновегетативные, так и объективные признаки активного поражения печени — слабость, кровоточивость десен, кожный зуд, желтуха, малые печеночные знаки и гепатомегалия.

Что касается биохимических показателей (рис. 2), то уровень билирубина, активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и 5-НТ у больных хроническим гепатитом с преобладанием репликации вируса В были в 1,5 раза выше, чем у пациентов с преобладающей репликацией вируса С. При микстинфекции, когда имело место одновременное размножение вирусов В и С или В и D, активность аминотрансфераз, особенно АлАТ, ЩФ и 5-НТ, также была в 1,5–2 раза выше по сравнению с таковой у пациентов, у которых преимущественное значение имела моноинфекция.

Изучение морфологических индексов активности склероза показало, что если при хроническом гепатите с репликацией вируса В наблюдались главным образом ступенчатые и мостовидные некрозы паренхимы (от 4 до 5 баллов), то в случае репликации вируса С — в основном лобулярные и ступенчатые (от 1 до 4 баллов). При хроническом гепатите с репликацией обоих вирусов констати-

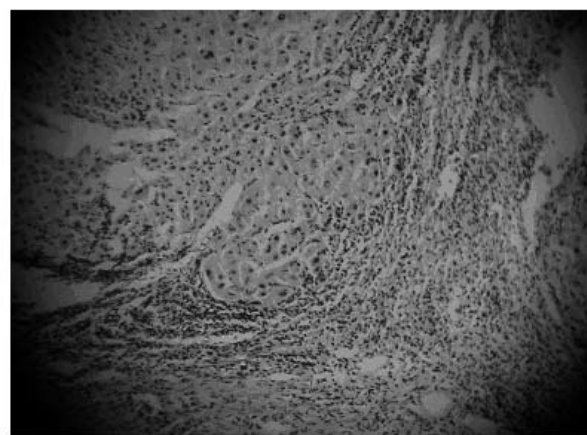


Рис. 3. Мультилобулярный некроз. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 280$)

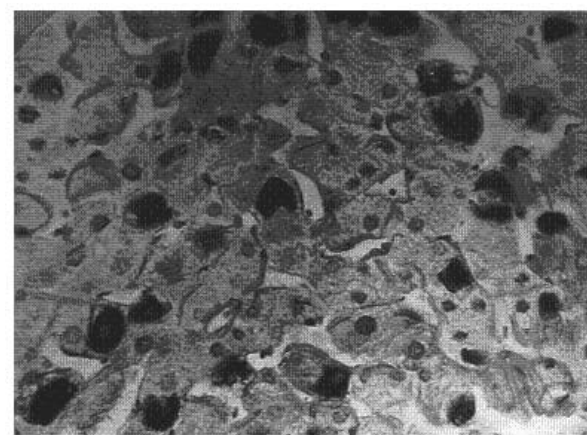


Рис. 4а. Орсеинположительный материал в цитоплазме гепатоцитов (HBsAg). Окраска орсеином по Шиката (увеличение $\times 300$)

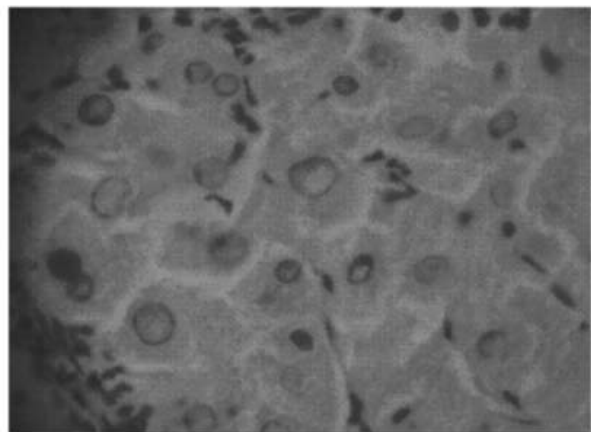


Рис. 4б. «Песочные» ядра, содержащие core-антиген. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 300$)

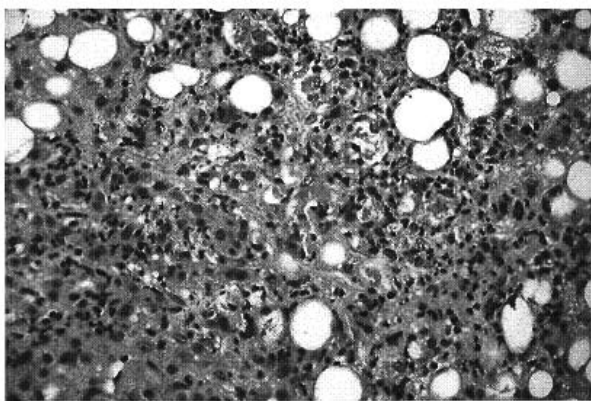


Рис. 4в. Жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 300$)

рованы мостовидные и мультилобулярные некрозы от 5 до 6 баллов (рис. 3).

В паренхиме обнаруживались одновременно морфологические маркеры вируса гепатита В — матово-стекловидные гепатоциты, содержащие HBsAg (рис. 4а), и «песочные» ядра с наличием core-антигена (рис. 4б), а также маркеры вируса гепатита С — преимущественно жировая дистрофия и апоптоз гепатоцитов (рис. 4в). При одновременной репликации вирусов В и D в биоптатах печени наряду с маркерами вируса В выявлялись маркеры вируса D — «песочные» ядра, содержащие дельта-антиген, и «базофильные» некрозы в паренхиме (рис. 4г).

Воспалительная инфильтрация портальных трактов также оказалась различной — при хроническом гепатите В она была умеренной и соответствовала 3 баллам, при хроническом гепатите С

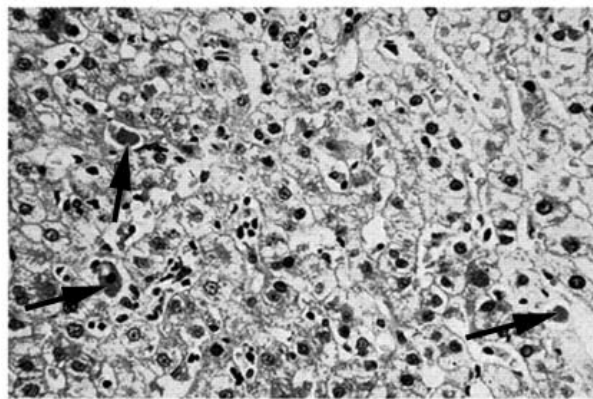


Рис. 4г. Апоптотические тельца (показаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 280$)

— слабовыраженной, а при микстинфекции — выраженной (4 балла).

Склероз портальных трактов при хроническом гепатите В был незначительный, а при хроническом гепатите С и микстинфекции гораздо более выраженным и чаще обнаруживались перипортальные и портопортальные септы.

Заключение

При хронических гепатитах поливирусной (HBsAg+антиHCV или HBsAg+антиHDV) этиологии может наблюдаться ряд вирусологических ситуаций, которые определяют особенности течения патологического процесса:

1) при одновременном заражении обоими вирусами в процессе вирусной интерференции происходит подавление репликации одного или обоих вирусов либо их репликация;

2) в патогенезе хронического гепатита смешанной вирусной этиологии доминирующую роль чаще всего играет вирус гепатита С, при его обнаружении у больных отмечается более легкое клинико-биохимическое и морфологическое течение заболевания по сравнению с больными, зараженными вирусом гепатита В;

3) при одновременной репликации обоих вирусов (В и С или В и D) хронический гепатит протекает с выраженной активностью и склерозом портальных трактов типа портопортальных септ;

4) выяснение механизмов интерференции вирусов позволяет не только уточнить особенности их репликации, но и разработать новые подходы для противовирусной терапии.

Список литературы

1. Горбаков В.В., Блохина Н.П., Хазанов А.И. и др. Частота обнаружения HBV-ДНК в сыворотке крови «HBsAg носителей» и больных с одновременным выявлением анти-HCV и HBsAg // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 1 (прил. 12). — С. 9.
2. Горбатко В.В., Хазанов А.И., Блехина Н.П. и др. Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С // Болезни и возбудители, 2007. — С. 237.
3. Маев И.В., Никушкина И.Н., Самсонов А.А., Аксельрод А.Г. Особенности сочетанного (HBV+HCV инфекции) вирусного поражения печени // Тер. арх. — 2008. — Т. 80, № 2. — С. 57–61.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2000. — С. 195–196.
5. Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. Современные требования к тактике проведения терапии при хроническом гепатите В // Пробл. ГАЭЛ. — 2008. — № 1–2. — С. 3–13.
6. Мироджов Г.К., Рахимова Х.К., Сатарова М.И. Некоторые особенности течения хронического гепатита вируса HBV с HDV вирусом // Пробл. ГАЭЛ. — 2008. — № 1–2. — С. 40–43.
7. Хазанов А.И., Логинов А.Ф., Цырик В.А. и др. Острый вирусный гепатит В на фоне хронического гепатита, протекающий с клинически выраженной сероконверсией в момент появления анти-HBe и анти-HBs // Рос. мед. вести. — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 65–69.
8. Crespo J., Lozano J.L., Carte B. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infection // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 16. — P. 445–451.
9. Huang E.J., Wright T.L., Lake J.R. Hepatitis B and C coinfections and persistent hepatitis B infection. Clinical outcome and liver pathology after transplantation // Hepatology. — 1996. — Vol. 23. — P. 394–404.

УДК [612.36-002.12]-085.8

Определение микробной флоры пигментных желчных камней на основе анализа гена 16S рибосомальной РНК

А.К. Ларин¹, П.Л. Щербаков^{2,3}, Л.А. Харитонов³, О.А. Царькова³, К.Т. Момыналиев¹

¹ФГУ Научно-исследовательский институт физико-химической медицины,

²ФГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии,

³ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет)

Investigation of microbial flora of pigment gallstones on the basis of 16S ribosomal RNA gene analysis

A.K. Larin, P.L. Scherbakov, L.A. Kharitonova, O.A. Tsarkova, K.T. Momynaliyev

Цель исследования. Оценка микробной флоры пигментных желчных камней с помощью анализа гена 16S рибосомальной РНК.

Материал и методы. При холецистэктомии у детей, инфицированных *H. pylori*, взято 7 образцов пигментных желчных камней. Для идентификации микроорганизмов использовали метод клональных библиотек. С помощью ПЦР амплифицировали участок гена 16S рибосомальной РНК, осуществляли лигирование, трансформацию *E. coli* и получали библиотеки клонов. Определяли нуклеотидную последовательность фрагмента гена 16S рРНК в не менее чем 100 клонов. Проводили компьютерный анализ полученной информации и устанавливали принадлежность прочитанных нуклеотидных последовательностей тому или иному микроорганизму с помощью базы данных NCBI.

Результаты. В 4 образцах черных пигментных камней бактериальной ДНК не обнаружено. Для 3 образцов коричневых пигментных камней созданы библиотеки фрагментов гена 16S рРНК, определены их последовательности и идентифицированы микроорганизмы, которым они принадлежат.

Заключение. У детей, инфицированных *H. pylori*, этот микроб не является причиной формирования желчных камней.

Ключевые слова: желчные камни, полимеразная цепная реакция, 16S рибосомальная РНК, *Helicobacter pylori*.

Aim of investigation. Investigation of microbial flora of pigment gallstones by analysis of ribosomal 16S RNA gene.

Material and methods. Seven samples of pigment gallstones were obtained at cholecystectomy from children infected by *H. pylori*. DNA amplification method (PCR) was used for identification of microorganisms. Ligation, *E. coli* transformation and creation of clonal libraries were carried out. Nucleotide sequence was determined. Computer analysis of the obtained information was done; belonging of the read nucleotide sequences to certain microorganism by NCBI database was accomplished.

Results. In 4 samples of black pigment stones no bacterial DNA was revealed. In 3 samples of brown pigment stones libraries of 16S rRNA gene fragments were created, their sequences were determined and microorganisms to which they belong were identified.

Conclusion. At children infected by *H. pylori*, this microbe is not the cause of gallstones development.

Key words: gallstones, polymerase chain reaction, 16S ribosomal RNA, *Helicobacter pylori*.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одно из самых распространенных заболеваний. *Пигментные желчные камни* (ПК) встречаются примерно в 12% случаев ЖКБ. *Коричневые ПК* содержат билирубинат кальция, небольшое количество холестерина и всегда пальмитат кальция. Как правило, они локализируются в общем протоке и почти всегда ассоциированы с желчной инфекцией [5, 29, 32]. *Черные ПК* содержат полимеры билирубина, карбонат и/или фосфат кальция, изредка холестерин и никогда не содержат пальмитат кальция. Они обычно обнаруживаются в желчном пузыре и ассоциированы с гемолизом либо повреждением печени и гиперпластическим холециститом [32]. Иногда одновременно наблюдаются черные и коричневые ПК, в большинстве своем находящиеся в общем протоке и всегда ассоциированные с желчной инфекцией. Это говорит о том, что даже если черные и коричневые ПК иногда встречаются вместе, они, тем не менее, имеют значительные различия не только в патогенезе, но и в клинической картине и необходимом лечении.

Бактерии, обитающие в желчных путях, играют значительную роль в патогенезе воспалительных заболеваний желчевыводящей системы печени и формировании желчных камней. В частности, бактериальная инфекция имеет значение в патогенезе коричневых ПК и не играет роли в первичном формировании холестериновых, смешанных или черных ПК. Бактерии, присутствующие в пигментных желчных камнях, чаще вызывают инфекционные заболевания по сравнению с бактериями, обнаруживаемыми в других разновидностях камней [7]. Непосредственно в желчи обнаруживаются такие бактерии, как *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterococcus* [6].

Существуют различные методы определения состава микробиоценоза. До недавнего времени основными являлись бактериологический и микроскопический. Однако далеко не все микроорганизмы могут быть идентифицированы таким образом. Большинство недостатков этих методов (трудоемкость, низкая чувствительность и воспроизводимость результатов, невысокая достоверность и т. д.) лишены подходы, основанные на анализе генов. Среди них наибольшее распространение получил метод амплификации генов-мишеней (ПЦР), но его использование в изучении многообразия микроорганизмов ограничено, так как в ходе одной реакции обычно определяется не более трех микроорганизмов. Между тем полная и достоверная информация о микробиоценозах позволит более адекватно выявлять причины развития патологических состояний.

Для детекции достаточно большого количества видов микроорганизмов используются другие мето-

ды генодиагностики, в частности ДНК-ДНК гибридизация на чипах или определение всех нуклеотидных последовательностей в выделенном образце ДНК. Сегодня на основе анализа гена 16S рРНК ведутся активные исследования микробиоценозов ротовой полости, пищевода, желудка [2, 25, 26], влагалищного эпителия [4, 10, 13, 24, 34, 41]. В России, несмотря на актуальность проблемы, подобных работ пока не проводилось. В настоящей работе нами был использован анализ гена 16S рРНК для оценки микробной флоры желчных камней различной этиологии. Суть метода схематично представлена на рис. 1. Ранее этот метод был использован нами для определения состава микробиоценоза влагалищного эпителия на основе анализа гена 16S рибосомальной РНК [16].

Материал и методы исследования

Сбор образцов

Исследование выполнено на желчных камнях, полученных от 7 детей (6–14 лет), инфицированных *H. pylori*, которым была проведена

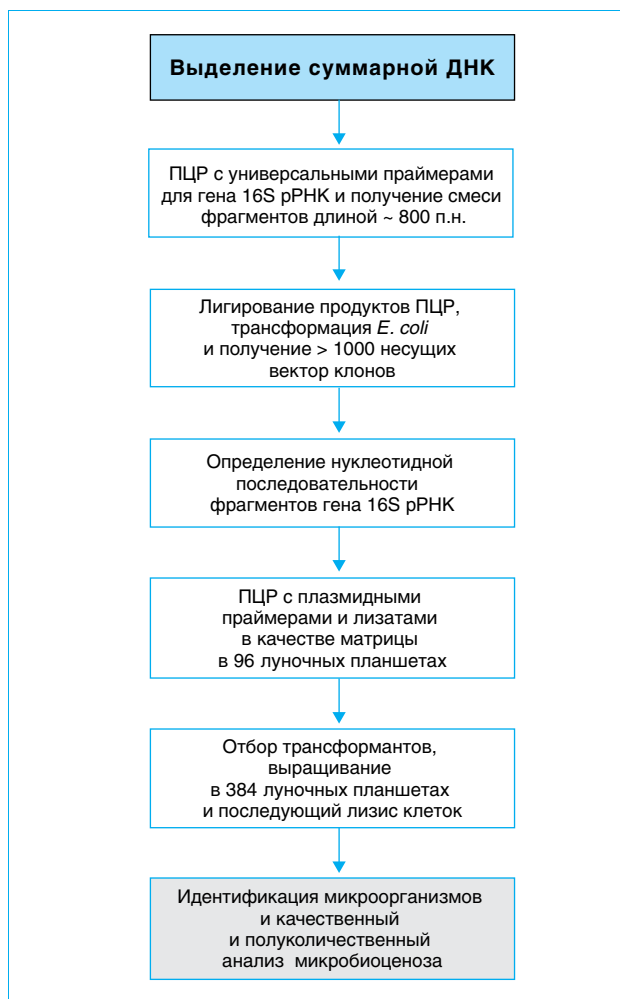


Рис. 1. Схема оценки микробного сообщества с помощью анализа гена 16S рРНК

холецистэктомия в детских больницах г. Москвы. Идентификацию *H. pylori* проводили с помощью гистологического и уреазного тестов. Во всех случаях наличие желчных камней подтверждено ультрасонографией. У всех пациентов была диагностирована желчнокаменная болезнь. Желчные камни отбирались во время операции в стерильный контейнер (см. таблицу).

Возраст пациентов
и природа пигментных желчных камней

Камень	Возраст пациента, лет	Природа камня
1	12	Пигментный коричневый
2	13	»
3	11	»
4	6	Пигментный черный
5	8	»
6	14	»
7	8	»

Выделение ДНК

Камни механически измельчали и выделяли ДНК с помощью набора ХЕЛИКОПОЛ («Литех», Россия) в соответствии с инструкциями производителя за исключением того, что лизис проводили в течение 2 ч при 55 °С.

Амплификация ДНК

Для амплификации исследуемого участка гена 16S рибосомальной РНК (~800 п.н.) использовали универсальные праймеры 8F (5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') и 798R (5'-GGGGTATCTAATCCCC-3'). Реакционная смесь (30 мкл) содержала 75 ммоль/л трис-НСl (рН 8,3), 20 ммоль/л (NH₄)₂SO₄, 2,5 ммоль/л MgCl₂, 0,01% Tween 20, по 0,2 ммоль/л дезоксинуклеозидтрифосфатов (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), по 10 пмоль праймеров и 1 ед. Таq-полимеразы («Литех»). Использовали следующие параметры амплификации: 94 °С — 3 мин, затем 35 циклов: 94 °С — 30 с, 55 °С — 30 с, 72 °С — 60 с. Для амплификации ДНК применялся прибор РТС-225 DNA Engine Tetrad («MJ Research», США).

Создание клональных библиотек

Полученные с помощью универсальных праймеров ампликоны клонировали с помощью набора pGEM®-T Easy Vector System («Promega», США) согласно инструкциям производителя. Для трансформации использовали клетки *E. coli* штамм DH-5α. Клетки рассевали на LB-агар в 22×22 см чашках. На 1 чашке получали 1000–1500 колоний. Клоны, несущие вектор со вставкой, отбирали и переносили в 384-луночные плашки с помощью роботизированной системы QPix-2 («Genetix»,

Англия). Выращенные клетки лизировали в ТЕ-буфере, и полученные лизаты использовали в качестве матрицы для последующей амплификации.

Участок вектора со вставкой амплифицировали с использованием плазмидных праймеров 231 (5'- GTTTTCCCAGTCACGAC -3') и 232 (5'-CAGGAAACAGCTATGA -3') и определяли нуклеотидную последовательность на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3700 (Applied Biosystems), используя наборы BigDye Terminator v3.0 Ready Reaction Cycle Sequencing Kit согласно протоколам производителя.

Идентификация микроорганизмов по последовательности гена 16S рРНК

Первичный анализ последовательностей ДНК проводили с помощью программы Sequence Scanner v1.0 и Vector NTI 9.0. Полученные последовательности фрагментов 16S рРНК сравнивали между собой с использованием программы множественного выравнивания (multiple alignment) AlignX Vector NTI 9.0 (Informax). Принадлежность каждой группы тому или иному микроорганизму устанавливали с помощью программы BLAST. Таким образом получали список микроорганизмов с максимальной гомологией с определенной 16S рРНК. Достоверным свидетельством того, что фрагмент принадлежит определенному микроорганизму, считали совпадение его нуклеотидной последовательности 16S рРНК с последовательностью 16S рРНК, представленной в банке NCBI, более чем на 97%.

Результаты исследования и их обсуждение

Подбор ПЦР праймеров. Наиболее критическим моментом в представленной схеме (см. рис. 1) является амплификация бактериальной ДНК, так как необходимо подобрать ПЦР праймеры, которые позволяли бы амплифицировать фрагменты ДНК наибольшего количества микробных геномов, т. е. которые не были бы избирательны по отношению к ДНК матрицам. В качестве возможных мишеней для амплификации ДНК бактерий обычно используются нуклеотидные последовательности генов рибосомальных РНК (23S, 16S, межгенная область 16S–23S).

В нашей работе праймеры, использованные для ПЦР реакции, были подобраны из высококонсервативной области 16S рибосомального РНК гена *E. coli*. Ген 16S рРНК содержит ~1600 п.н. Значительную часть гена занимают консервативные области, имеющие практически одинаковый нуклеотидный состав у различных микроорганизмов. Это позволяет подбирать универсальные праймеры для амплификации фрагментов гена различной длины. Ген содержит и видоспецифич-

ные вариабельные участки, определив нуклеотидный состав которых можно идентифицировать микроорганизмы путем сравнения этих последовательностей с аннотированными в базах данных [27, 39]. В настоящее время специализированные базы данных содержат более 300 тыс. аннотированных последовательностей гена 16S рРНК (<http://www.arb-silva.de>).

Нами было протестировано (информационно и экспериментально) большинство опубликованных ПЦР праймеров для указанного гена. Основываясь на этих данных, мы выбрали праймеры 8F и 798R, поскольку эта пара праймеров позволяет получить ПЦР-копию фрагмента 16S рРНК (~800 п.н.) большинства микробных геномов [8, 36, 38]. В Европейской базе данных рибосомальных РНК 8F праймер обозначен как BSF8_20 (http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/rRNA/primers/BSF8_20.html), обратный праймер как BSR798/15 (http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/rRNA/primers/BSR798_15.html). Подобранные пара праймеров позволяла интерпретировать результаты амплификации выделенной ДНК следующим образом: положительный сигнал ПЦР реакции указывал на наличие бактериальной ДНК, и наоборот.

Анализ бактериальной ДНК в желчных камнях. В 4 черных пигментных камнях с помощью подобранных 16S рРНК праймеров нами не было обнаружено бактериальной ДНК, что свидетельствует об отсутствии микроорганизмов в таких камнях. Для коричневых камней получены библиотеки фрагментов гена 16S рибосомальной РНК, из которых случайным образом были отобраны клоны для определения нуклеотидных последовательностей вставок. Ранее R.W. Нуман и соавт. [13] показали, что достоверность результатов, полученных при анализе 96 случайно отобранных клонов из 1200, составляет ~97% (данные не приведены). Поэтому в нашем исследовании мы анализировали по 96 клонов, полученных при амплификации ДНК из камней. Всего для каждого камня получено по 192 прочитанных нуклеотидных последовательностей длиной по 790 нуклеотидов. В результате проведенной работы в первом образце была обнаружена ДНК микроорганизмов родов *Acidovorax* (27%), *Bradyrhizobium* (21%), *Corynebacterium* (13%), *Brevundimonas* (9%) и др., а также некультивируемых протеобактерий (7%) с гомологией 97–100% (рис. 2). В двух других образцах найдена только *Serratia marcescens*, известная как один из возбудителей нозокомиальных инфекций.

Один из основных вопросов, который может возникнуть при использовании данного метода: насколько частота встречаемости той или бактериальной ДНК в отобранных клонх соответствует ее реальной концентрации в исследуемом образце. Например, если для бактерии А обнаружено 400

соответствующих клонов, а для бактерии Б — 200 клонов в одном образце, то действительно ли концентрация бактерии А в 2 раза больше, чем в бактерии Б? На наш взгляд, это не обязательно, потому что, хотя число обнаруженных клонов и является функцией концентрации бактерии, необходимо учитывать несколько факторов. *Во-первых*, ПЦР праймеры могут полностью не совпадать с присутствующей 16S рибосомальной ДНК матрицей, что, в свою очередь, приведет к снижению эффективности амплификации, особенно при первых циклах ПЦР. В результате для ДНК матрицы, которая присутствует в образце в большом количестве, но последовательность которой не полностью соответствует ПЦР праймерам, выход в реакции будет гораздо меньше, чем для абсолютно гомологичной ДНК матрицы. *Во-вторых*, количество копий 16S рРНК генов в бактериальных геномах может различаться [9, 15]. Предположим, что количество полученных клонов является функцией концентрации ДНК матрицы. Тогда, если геном бактерии А содержит 10 копий рРНК генов, а геном бактерии Б содержит одну копию рРНК, то амплификация эквимольной смеси А и Б даст больше клонов для А, чем для Б (при одинаковой гомологии с ПЦР праймерами). *В-третьих*, в различных работах показано, что статистически достоверные результаты при использовании данной технологии могут быть получены при изменении циклов амплификации ПЦР [3, 37]. Таким образом, с учетом приведенных выше факторов можно предположить, что сравнение числа клонированных нуклеотидных последовательностей является только полуколичественным анализом [13].

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что черные желчные камни не содержат бактериальной флоры. В коричневых желчных камнях от детей, инфицированных *H. pylori*, в одном случае была найдена разнообразная бактериальная флора. Причем, если бактериальная

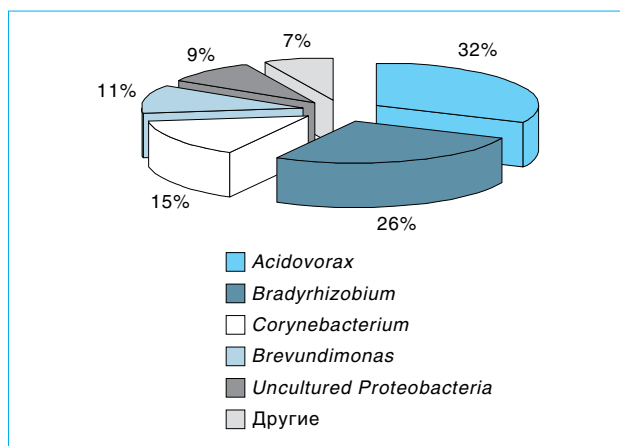


Рис. 2. Распределение ДНК различных родов микроорганизмов в желчном камне № 1

флора в одном желчном камне включала широкий спектр факультативных анаэробов (*Acidovorax* spp), аэробов *Bradyrhizobium*, *Corynebacterium*, *Brevundimonas*, а также некультивируемых протеобактерий, то в двух других камнях она состояла только из *Serratia marcescens*.

До настоящего времени процесс образования желчных камней остается не до конца понятным. Для их формирования *in vivo* требуются годы, что делает достаточно трудным проведение динамического наблюдения от стадии образования ядра камня до стадии его консолидации [30]. Некоторые теории камнеобразования основаны на бактериальном механизме их происхождения, так как многочисленными исследованиями доказано присутствие микроорганизмов в желчи и желчных камнях у больных ЖКБ [14, 17, 18, 22, 31, 35, 40]. С другой стороны, возможно, что микробная флора, которая обнаруживается в желчных камнях, является вторичной, т. е. сформировавшийся желчный камень служит субстратом для колонизации бактерий. С этой точки зрения можно предположить, что если при анализе бактериальной флоры желчных камней выявляются различные ее представители [17, 28, 40], то вероятно в этом случае наличие бактерий обусловлено вторичным инфицированием желчного камня (образец № 1). Если же при анализе обнаруживаются бактерии только одного вида, то можно говорить о бактериальном генезе коричневых желчных камней (образцы № 2 и № 3). Примечательно, что в последних случаях была обнаружена *Serratia marcescens*, известная как один из возбудителей нозокомиальных инфекций. *S. marcescens* — грамтрицательная факультативно анаэробная

бактерия палочковидной формы, являющаяся оппортунистической инфекцией. Однако ранее было показано [33], что *S. marcescens* встречается в желчи пациентов с клиническими признаками заболевания желчного пузыря (лихорадка, желтуха, брюшные боли). То есть в некоторых случаях нельзя исключить этиологическую роль этой бактерии в камнеобразовании.

Следует отметить, что отдельные авторы связывают частоту поражения желчного пузыря не только с длительностью язвенного анамнеза, но и с наличием *H. pylori* [1, 19, 20, 23]. Так, в ряде работ было установлено, что при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки изменяется не только функциональное состояние желчного пузыря, но и качественный состав желчи [11, 12]. При этом по мере увеличения числа обострений язвенной болезни прогрессируют и ультраструктурные признаки патологии желчного пузыря. Кроме того, было показано, что в ДНК смешанной бактериальной популяции желчных камней у взрослых верифицируется ДНК *H. pylori*. Это, по мнению авторов, может указывать либо на то, что этот микроорганизм является необходимой частью флоры желчи, либо что его колонизация в желчном протоке провоцирует образование желчных камней [21].

Заключение

В результате проведенного нами исследования установлено, что у детей, инфицированных *H. pylori*, данный микроб не является причиной образования желчных камней.

Список литературы

1. Abayli B., Colakoglu S., Serin M. et al. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39, N 2. — P. 134–137.
2. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. — 2006. — Vol. 103, N 3. — P. 732–737.
3. Blaut M., Collins M.D., Welling G.W. et al. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: the EU human gut flora project // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 87 (suppl 2). — P. 203–211.
4. Burton J.P., Cadieux P.A., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation // Appl. Environ. Microbiol. — 2003. — Vol. 69, N 1. — P. 97–101.
5. Cetta F. Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones // Hepatology. — 1986. — Vol. 6, N 3. — P. 482–489.
6. Cetta F. The role of bacteria in pigment gallstone disease // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 213, N 4. — P. 315–326.
7. Cetta F., Dharmo A., Malagnino G. et al. Fewer infectious manifestations are induced by bacteria entrapped in cholesterol stones than by bacteria in brown pigment gallstone // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12, N 5. — P. 988–990.
8. Edwards U., Rogall T., Blöcker H. et al. Isolation and direct complete nucleotide determination of entire genes. Characterization of a gene coding for 16S ribosomal RNA // Nucleic Acids Res. — 1989. — Vol. 17, N 19. — P. 7843–7853.
9. Farrelly V., Rainey F.A., Stackebrandt E. Effect of genome size and *rrn* gene copy number on PCR amplification of 16S rRNA genes from a mixture of bacterial species // Appl. Environ. Microbiol. — 1995. — Vol. 61, N 7. — P. 2798–2801.
10. Ferris M.J., Maszta A., Martin D.H. Use of species-directed 16S rRNA gene PCR primers for detection of *Atopobium vaginae* in patients with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42, N 12. — P. 5892–5894.
11. Graham D.Y., Osato M.S. *H. pylori* in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile, and *H. pylori* // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 1. — P. 87–91.
12. Han S.W., Evans D.G., el-Zaatari F.A. et al. The interaction of pH, bile, and *Helicobacter pylori* may explain duodenal ulcer // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, N 6. — P. 1135–1137.
13. Hyman R.W., Fukushima M., Diamond L. et al. Microbes on the human vaginal epithelium // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. — 2005. — Vol. 102, N 22. — P. 7952–7957.

14. Kawai M., Iwahashi M., Uchiyama K. et al. Gram-positive cocci are associated with the formation of completely pure cholesterol stones // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, N 1. — P. 83–88.
15. Klappenbach J.A., Dunbar J.M., Schmidt T.M. rRNA operon copy number reflects ecological strategies of bacteria // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2000. — Vol. 66, N 4. — P. 1328–1333.
16. Larin A.K., Seleznyova O.V., Momynaliev K.T. A method for identification of vaginal epithelial microflora by the analysis of 16S ribosomal RNA gene // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 144, N 3. — P. 413–415.
17. Lee D.K., Tarr P.I., Haigh W.G., Lee S.P. Bacterial DNA in mixed cholesterol gallstones // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, N 12. — P. 3502–3506.
18. Leung J.W., Liu Y.L., Leung P.S. et al. Expression of bacterial beta-glucuronidase in human bile: an in vitro study // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 54, N 3. — P. 346–350.
19. Maurer K.J., Rogers A.B., Ge Z. et al. *Helicobacter pylori* and cholesterol gallstone formation in C57L/J mice: a prospective study // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2006. — Vol. 290, N 1. — P. 175–182.
20. Misra V., Misra S.P., Dwivedi M. et al. *Helicobacter pylori* in areas of gastric metaplasia in the gallbladder and isolation of *H. pylori* DNA from gallstones // *Pathology.* — 2007. — Vol. 39, N 4. — P. 419–424.
21. Monstein H.J., Jonsson Y., Zdolsek J., Svanvik J. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37, N 1. — P. 112–119.
22. Myung S.J., Kim M.H., Shim K.N. et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45, N 7. — P. 1405–1412.
23. Neri V., Margiotta M., de Francesco V. et al. DNA sequences and proteic antigens of *H. pylori* in cholecystic bile and tissue of patients with gallstones // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22, N 8. — P. 715–720.
24. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // *J. Clin. Microbiol.* — 1991. — Vol. 29, N 2. — P. 297–301.
25. Pei Z., Bini E.J., Yang L. et al. Bacterial biota in the human distal esophagus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2004. — Vol. 101, N 12. — P. 4250–4255.
26. Pei Z., Yang L., Peek R.M. et al. Bacterial biota in reflux esophagitis and Barrett's esophagus // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, N 46. — P. 7277–7283.
27. Petti C.A., Polage C.R., Schreckenberger P. The role of 16S rRNA gene sequencing in identification of microorganisms misidentified by conventional methods // *J. Clin. Microbiol.* — 2006. — Vol. 44, N 9. — P. 3469–3470.
28. Soloway R.D., Crowther R.S. Bacteria and cholesterol gallstones: molecular biology comes to gallstone pathogenesis // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 108, N 3. — P. 934–936.
29. Soloway R.D., Malet P.F. Pigment stones // *Bockus Gastroenterology* / Ed. J.E. Berk. — 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. — 1985. — P. 3510–3517.
30. Swidsinski A., Khilkin M., Pahlig H. et al. Time dependent changes in the concentration and type of bacterial sequences found in cholesterol gallstones // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 27, N 3. — P. 662–665.
31. Swidsinski A., Lee S.P. The role of bacteria in gallstone pathogenesis // *Front. Biosci.* — 2001. — Vol. 6. — P. 93–103.
32. Trotman B.W., Soloway R.D. Pigment gallstone disease: summary of the National Institutes of Health International Workshop // *Hepatology.* — 1982. — Vol. 2, N 6. — P. 879–884.
33. Vaishnavi C., Kochhar R., Kaur S., Singh G. Estimation of endotoxin in infected bile from patients with biliary diseases // *Trop. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 27, N 1. — P. 22–25.
34. Verhelst R., Verstraeten H., Claeys G. et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis // *BMC Microbiol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 16.
35. Vitetta L., Best S.P., Sali A. Single and multiple cholesterol gallstones and the influence of bacteria // *Med. Hypotheses.* — 2000. — Vol. 55, N 6. — P. 502–506.
36. Wilmotte A., van der Auwera G., de Wachter R. Structure of the 16S ribosomal RNA of the thermophilic cyanobacterium *Chlorogloeopsis HTF* ('*Mastigocladus laminosus HTF*') strain PCC7518, and phylogenetic analysis // *FEBS Lett.* — 1993. — Vol. 317. — P. 96–100.
37. Wilson K.H., Blitchington R.B. Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1996. — Vol. 62, N 7. — P. 2273–2278.
38. Wilson K.H., Blitchington R.B., Greene R.C. Amplification of bacterial 16S ribosomal DNA with polymerase chain reaction // *J. Clin. Microbiol.* — 1990. — Vol. 28, N 9. — P. 1942–1946.
39. Woo P.C., Lau S.K., Teng J.L. et al. Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2008. — Vol. 14, N 10. — P. 908–934.
40. Wu X.T., Xiao L.J., Li X.Q., Li J.S. Detection of bacterial DNA from cholesterol gallstones by nested primers polymerase chain reaction // *World J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 4, N 3. — P. 234–237.
41. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods // *SGM Microbiol.* — 2004. — Vol. 150, N 8. — P. 2565–2573.

УДК 613.36-04.12

Возможности применения альгинатсодержащих препаратов в педиатрической практике

С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова, Е.М. Мухаметова

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

Potentials of alginate-containing drugs in pediatric practice

S.I. Erdes, B.O. Matsukatova, Ye.M. Mukhametova

Цель обзора. На основе анализа проведенных в России и за рубежом клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности альгинатсодержащих препаратов, осветить механизмы их действия, а также возможности применения в педиатрической практике.

Основные положения. Распространенность *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) среди разных возрастных контингентов вызывает необходимость разработки новых подходов к ее лечению. Представлена сравнительная характеристика и особенности действия антацидных, антисекреторных и альгинатсодержащих препаратов при лечении ГЭРБ у взрослых пациентов, беременных женщин и детей различного возраста в виде моно- и комбинированной терапии. Обсуждаются механизмы и особенности действия препаратов Гевискон и Гевискон форте.

Продемонстрирована достоверная безопасность и подтверждена эффективность альгинатсодержащих препаратов при различных клинических проявлениях ГЭРБ у детей с двухнедельного возраста, беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности и у взрослых пациентов. Приводятся данные инструментальных исследований, в том числе эзофагогастродуоденоскопии и внутрипищеводной суточной pH-метрии, демонстрирующие статистически достоверное положительное действие обсуждаемого препарата.

Заключение. Антирефлюксные, цитопротективные, прокинетические и сорбционные свойства препаратов Гевискон и Гевискон форте наряду с отсутствием каких-либо значимых нежелательных проявлений, обосновывает целесообразность их применения при лечении ГЭРБ, в том числе в педиатрической практике в качестве моно- или комбинированной терапии, в зависимости от выраженности клинических проявлений.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, лечение, альгинаты.

The aim of review. Basing on analysis of clinical studies carried out in Russia and abroad, devoted to evaluation of efficacy and safety of alginate-containing drugs, to demonstrate mechanisms of their effect and potential of application in pediatric practice.

Original positions. Prevalence of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) among different age groups necessitates development of new approaches to its treatment. Comparative characteristic and specificity of antacid, antisecretory and alginate-containing drugs action at treatment of GERD at adult patients, pregnant women and children of various age as mono- and combined therapy is presented. Mechanisms and features of effect of drugs Gaviscon and Gaviscon-forte are discussed.

Significant safety and confirmed efficacy of alginate-containing drugs was demonstrated at various clinical symptoms of GERD at children from the 2-weeks age, pregnant women at the second and third trimesters of pregnancy and at adult patients. Data of instrumental investigations, including esophagogastroduodenoscopy and 24-hour intraesophageal pH-metry, showing statistically significant positive effect of these drugs are presented.

Conclusion. Antireflux, cytoprotective, prokinetic and sorption properties of Gaviscon and Gaviscon-forte along with absence of any significant undesirable effects, proves feasibility of their application at treatment of GERD, including pediatric practice both as monotherapy and within combined treatment modes, in relation to severity of clinical manifestations.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, treatment, alginates.

Изжога, один из наиболее часто испытываемых и описываемых желудочно-кишечных симптомов, является основным проявлением *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Изжога и кислотный рефлюкс снижают качество жизни миллионов людей [10, 16]. Важность данной проблемы определяется целым рядом обстоятельств. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что по распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции среди других гастроэнтерологических заболеваний. Изжога выявляется у 20–40% населения в США [22, 32], около 20% — в странах Западной Европы, редко регистрируется в Китае (2,5%) и Корее (3,5%) [5, 11]. Россия в этом плане занимает промежуточное положение — около 10% [2].

У детей заболевания пищевода составляют, по сообщениям разных авторов, 18–25% всех заболеваний органов пищеварения [4]. Для педиатрической практики актуальность рассматриваемой проблемы определяется, с одной стороны, высокой частотой ГЭРБ среди заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), нередким вовлечением пищевода в патологический процесс, а, с другой, частотой внепищеводных проявлений болезни [4, 13, 17]. Экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ у детей обусловлены прежде всего вовлечением в процесс различных отделов бронхолегочной системы и ЛОР-органов. По разным данным, частота выявления ГЭРБ при бронхиальной астме у детей колеблется от 9 до 80% (в зависимости от критериев, которые использовали различные рабочие группы). В современной литературе имеется много сообщений о связи ГЭРБ с другими заболеваниями бронхолегочной системы — патологией гортани, глотки, рецидивирующим и хроническим бронхитом, муковисцидозом [4].

Огромное число людей, страдающих изжогой и кислотным рефлюксом, занимаются самолечением и прибегают к профессиональной помощи только тогда, когда болезнь с трудом поддается терапии или становится хронической [10, 16]. В настоящее время пациентами используется множество безрецептурных лекарственных средств для симптоматического лечения изжоги и расстройств, связанных с рефлюксом. Среди них большое количество жидких и таблетированных антацидных препаратов, антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов, висмутсодержащих составов, препаратов на основе альгиновой кислоты.

Известно, что фармакологическое действие антисекреторных препаратов и антацидов принципиально различается. Если первые более или менее стойко и на длительный период (в зависимости от групповой принадлежности и свойств конкретного препарата) угнетают процесс кислотообразования в желудке, который тесно скоординирован с моторикой верхних отделов пищеварительного тракта, то вторые нейтрализуют уже секретированную в

просвет желудка хлористоводородную кислоту на короткое время. Вместе с тем преимуществами современных антацидов перед препаратами других фармакологических групп, используемых для лечения кислотозависимых заболеваний, являются быстрое купирование боли и диспепсии, способность адсорбировать желчные кислоты и лизолецитин, положительно влиять на скорость эвакуации из желудка, корректировать нарушения кишечной моторики [1]. Многообразные свойства антацидов и широкий спектр показаний к их назначению привели к созданию большого количества лекарственных средств, которые неоднородны по своим свойствам и механизму действия. В настоящее время рекомендуются к применению лишь нерастворимые (не всасывающиеся) антациды, поскольку растворимые (всасывающиеся), в частности натрия гидрокарбонат и др., действуют быстро, но кратковременно, часто обуславливают симптом «рикошета», иногда алкалоз, увеличение объема циркулирующей крови, в связи с чем они практически не используются [7].

Эффективность антагонистов H_2 -рецепторов, средств для эффективного контроля секреции соляной кислоты, изучена в многочисленных клинических исследованиях [14, 17, 23, 30]. Так как для действия антагонистов H_2 -рецепторов необходима системная абсорбция, нейтрализация кислоты начинается спустя какое-то время, что является недостатком по сравнению с традиционными антацидными препаратами. Безусловное преимущество антагонистов H_2 -рецепторов состоит, тем не менее, в их способности контролировать уровень желудочного pH более длительный период, поддерживая, как правило, повышенный внутрижелудочный pH не менее 6 ч.

Лекарственные средства, содержащие коллоидный висмут, отличаются комплексным воздействием. Наряду с собственно антибактериальными (антигеликобактерными) свойствами препараты висмута обладают способностью заживления эрозивно-язвенных дефектов, поскольку им присущ «пленкообразующий» защитный эффект. Кроме того, они повышают секрецию защитной слизи и бикарбонатов, снижают активность пепсина.

Альгинаты являются натуральными полисахаридными полимерами и могут классифицироваться как клетчатка. Впервые альгиновая кислота (от лат. *alga* — морская трава, водоросль) была открыта английским химиком Т. Stanford в 1881 г. при получении йода из морских водорослей. Источником альгиновой кислоты являются бурые водоросли, главным образом *Laminaria hyperborea*. Альгиновые кислоты построены из остатков D-маннуриновой и L-гулуриновой кислот. Блоки маннуриновой кислоты придают альгинатным растворам вязкость. Гелеобразование происходит путем ассоциации блоков гулуриновой кислоты с участием катиона кальция, который

«сшивает» цепочки полисахарида. Способность образовывать вязкие растворы и гели в сочетании с безопасностью сделала возможным использование производных альгиновой кислоты в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности в течение уже более 100 лет [25]. В кислой среде желудка и альгиновые соли, и альгиновые кислоты преципитируются, образуя вязкий гель. Гель быстро формируется под воздействием желудочной кислоты, образуясь в лабораторных (*in vitro*) условиях в течение нескольких секунд, а в естественных (*in vivo*) — через несколько минут после принятия препарата [12, 18, 24, 25].

Способность альгинатных составов образовывать плавающую, удерживаемую в желудке пену привела к начальной разработке альгинат-содержащего препарата как радиологического контрастного вещества [29]. Однако было быстро установлено, что это соединение оказывает эффективное лечебное действие при симптоматическом рефлюкс-эзофагите [8, 29].

Эффективность препаратов Гевискон и Гевискон форте (Рекитт Бенкизер Хелскэр, Великобритания) обусловлена особенностями их состава. Гевискон состоит из: альгината натрия (500 мг/10 мл), гидрокарбоната натрия (267 мг/10 мл), карбоната кальция (160 мг/10 мл) и ряда вспомогательных компонентов. Гевискон форте — из альгината натрия (1000 мг/10 мл), гидрокарбоната калия (200 мг/мл) и вспомогательных веществ. При этом основные фармакологические и клинические эффекты связаны именно с альгиновой кислотой. Возможности альгинатов останавливать местные желудочные кровотечения (гемостатические свойства) и стимулировать заживление эрозивных и язвенных дефектов (цитопротективные свойства) используются при лечении заболеваний желудка и пищевода, вызванных длительным контактом слизистых оболочек с избыточно продуцируемой соляной кислотой и/или повышенным числом рефлюксов кислого желудочного содержимого при заболеваниях пищевода. Альгиновая кислота, обволакивая стенки верхних отделов пищеварительной трубки, значительно ослабляет диспептические и болевые ощущения.

Основной механизм действия альгинатсодержащих препаратов — формирование механического барьера («плота»), который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом гидрокарбонат натрия (или калия), являясь источником CO_2 при взаимодействии с соляной кислотой желудка, придает «плоту» пластичность, тогда как карбонат кальция связывает длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Важно подчеркнуть отсутствие системного действия альгинатных препаратов Гевискон и Гевискон форте, механизм действия которых имеет физическую природу.

Стоит отметить многогранные лечебные свойства препаратов Гевискон и Гевискон форте. Для них характерно не короткое взрывное, подобное всем антацидам, а длительное стойкое действие за счет формирования альгинатного «плота»-геля. Антирефлюксные свойства этих препаратов в некотором роде можно назвать универсальными не только по силе значимости и временному интервалу, но и по качественным характеристикам. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, они способны значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество патологических гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов, создавая тем самым условия физиологического покоя для слизистой оболочки пищевода [5].

Универсальность данных препаратов заключается в возможности их эффективного действия в любом диапазоне интрагастрального pH в случае как кислотных, так и щелочных рефлюксов. Важно и то, что использование их трансформирует патологическое значение рефлюкса в лечебное: гелеобразующая субстанция, регургитируемая в пищевод, оказывает не повреждающее, а благотворное заживляющее действие. Кроме того, доказана фармакологическая совместимость альгинатов с антисекреторными препаратами для лечения тяжелых форм заболеваний. Многочисленными клиническими испытаниями (Lindow S.W. и соавт., 2003; Zentillin P. и соавт., 2005) установлена безопасность их применения при беременности. Положительным является и тот факт, что Гевискон и Гевискон форте не влияют на фармакокинетику совместно принимаемых лекарственных средств.

Первое сообщение S. Sandmark и I. Zenk (1964) касалось оценки клинической эффективности препаратов, содержащих альгиновую кислоту и бикарбонат натрия, у 93 пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и симптомами рефлюкс-эзофагита. Значительное облегчение симптомов рефлюкс-эзофагита было отмечено у 74% больных и привело к явному улучшению состояния у 27 пациентов с воспалением пищевода, диагностированным эндоскопически [29].

D.L. Williams и соавт. оценивали жидкий альгинатный препарат для симптоматического лечения изжоги, отрыжки и диспепсии у 596 взрослых больных, отобранных в отделениях первой помощи [37]. В течение 2 нед пациенты регистрировали случаи и продолжительность указанных симптомов в специальных картах-журналах. После обработки этих данных было выявлено, что интенсивность и частота симптомов снизились у 82% больных. Таким образом, препарат был признан эффективным у 327 (75%) из 435 пациентов, страдающих изжогой, и у 324 (72%) из 451 пациента, жаловавшихся главным образом на диспепсию.

В исследовании Н. J. von Hutt и соавт. участвовало 2927 пациентов, обратившихся к терапевтам с жалобами на изжогу и диспептические расстройства. Более 94% испытуемых, принимавших жидкий или таблетированный альгинатсодержащий препарат, оценили его результативность при симптомах рефлюкса [35].

В публикации Т. Roynard подтверждается эффективность жидкого Гевискона для предотвращения рецидива ранее леченного рефлюкс-эзофагита преимущественно при нетяжелых формах болезни [28]. Все 1030 пациентов, включенных в исследование, имевших исходно первую (57%), вторую (33%) и третью (9%) степени эзофагита, прошли предварительное лечение антагонистом H_2 -рецептора или ингибитором протонной помпы с клиническим и эндоскопическим подтверждением излеченности. Больные получали указание принимать препарат только в случае рецидива болей, требующих приема лекарства свыше 8 раз в течение 48 ч и более. После 6 мес наблюдения оказалось, что Гевискон предотвратил рецидив заболевания соответственно у 85, 69 и 56% пациентов. Около 95% больных принимали препарат менее 2 раз в день. Полученные результаты подтвердили возможность применения Гевискона как эффективного средства противорецидивной терапии ГЭРБ.

В исследовании И. Г. Пахомовой и соавт. участвовали 14 пациентов [3]. У 7 из них была диагностирована неэрозивная форма ГЭРБ, у остальных — эрозивный вариант. В обеих группах пациенты, преимущественно женщины (64,2%), были пропорционально представлены в возрастном диапазоне от 18 до 70 лет (средний возраст $38,3 \pm 8,2$ года). Всем проводилось 24-часовое мониторирование интрагастрального и интрапищеводного pH с контролем через 7 дней от начала терапии. Пациенты получали суспензию Гевискон форте в течение 14 дней. На фоне ее приема отмечалось полное исчезновение изжоги, ощущения горечи во рту, загрудинной пищеводной боли и боли в эпигастральной области к концу лечения. Оценка результатов суточного pH-мониторирования показала, что препарат обладает выраженным антирефлюксным эффектом (см. таблицу).

Динамика показателей суточного pH-мониторирования у больных ГЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте

Показатель	До лечения	После лечения
Процент суточного времени с pH<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

Изжога является частым симптомом у беременных женщин, причем 48–79% испытывают ее ежедневно [15]. Наибольший дискомфорт изжога и рефлюкс обычно доставляют в третьем триместре нормальной беременности [19]. В открытом исследовании 50 женщин во втором и третьем триместрах беременности оценивали влияние жидкого Гевискона на купирование изжоги, отрыжки, диспепсии и жжения в эпигастральной области [33]. Применение препарата обеспечило статистически достоверное уменьшение частоты, интенсивности и продолжительности симптомов через месяц после начала его приема. Положительный эффект наблюдался у 98% пациенток.

G. D. Lang и A. Dougall в исследовании с участием 157 беременных женщин сравнили действие комбинированной суспензии, содержащей альгинат и антацид, и обычного антацида для купирования диспепсии. Оба курса лечения были признаны одинаково эффективными во время 2-недельного испытания [20].

Гевискон хорошо зарекомендовал себя в лечении отрыжки и связанного с ней рефлюкса у детей разного возраста [9, 13, 21, 26, 27, 34, 36]. Безопасность его использования подтвердили многочисленные токсикологические исследования, проведенные в мире в 40–70-х годах XX в. [6].

A. P. Weldon и M. J. Robinson еще в 1972 г. сообщили об использовании Гевискона для устранения симптомов гастроэзофагеального рефлюкса у детей в возрасте от 2 нед до 11 мес [36]. Порошок Гевискона, смешанный с питанием, уменьшал рвоту и был признан эффективным средством лечения эзофагеального рефлюкса. В более масштабном открытом исследовании B. Le Luyet и соавт. (1992) применение жидкого Гевискона по 1–2 мл/кг в день достоверно снижало отрыжку и рвоту у 76 младенцев [21].

В двойном, слепом, рандомизированном, мультицентровом исследовании A. Sookoo и соавт. оценили эффективность и безопасность препарата Гевискон Инфант без алюминия у детей до 1 года [31]. В исследование были включены 90 младенцев с признаками гастроэзофагеального рефлюкса в виде рвоты или отрыжки. Оценивали кратность и интенсивность их проявления. Препарат оказался достоверно более эффективным при устранении симптомов гастроэзофагеального рефлюкса по сравнению с плацебо.

Плацебоконтролируемое исследование, проведенное J. P. Buts и соавт., подтвердило эффективность Гевискона в лечении отрыжки и рвоты у 20 детей разного возраста [9], поделенных на две группы: 10 детей (средний возраст 21 месяц) получали Гевискон, 10 детей (средний возраст 35 месяцев) — плацебо. У всех пациентов перед началом исследования на основании оценки индекса Euler–Byrne, общего числа рефлюксов за 24 ч, средней продолжительности и числа рефлюксов

во время сна были диагностированы патологические нарушения. За неделю до лечения и после него всем было проведено суточное мониторирование рН нижней трети пищевода. В соответствии с установленными критериями ГЭРБ диагностирована у 13 из 20 пациентов, хотя ни у одного ребенка эзофагит не был выявлен эндоскопически. На фоне терапии Гевисконом существенно снизилось число рефлюксов, тогда как в контрольной группе никаких клинических эффектов не отмечено. После 8 дней лечения Гевисконом результаты рН-метрии показали достоверное ($p < 0,05$) снижение величин с -35% до -61% в сравнении с первоначальными показателями. В контрольной группе средние показатели демонстрировали минимальные изменения ($-9,5\%$ к $+8,2\%$ по сравнению с исходными величинами).

В многоцентровом параллельном рандомизированном исследовании, проведенном S. Miller, состав Гевискон Инфант без алюминия сравнивался с плацебо у 48 детей с рецидивным гастроэзофагеальным рефлюксом (средний возраст пациентов 4 года) [26]. За две недели лечения препарат показал значительное преимущество над плацебо в сокращении количества эпизодов рвоты/отрыжки и снижении интенсивности приступов рвоты; смесь была оценена и родителями, и исследователями как значительно превосходящая по своим свойствам другие препараты.

В исследовании P. Grealley и соавт. сравнивались цисаприда моногидрат и комбинация препаратов Гевискон и Каробель (загуститель) для устранения хронической рвоты и рефлюкса у 50 детей в возрасте от 2 до 18 мес. Гастроэзофагеальный рефлюкс был подтвержден 24-часовым эзофагеальным рН-мониторированием [15]. Дети получали препарат в течение месяца. Улучшение наблюдали у 14 из 26 (53%) пациентов, получавших цисаприда моногидрат, и у 19 из 24 (79%) получавших Гевискон и Каробель. Согласно ежедневным записям родителей, во второй группе отмечался больший прогресс в лечении по сравнению

с исходным уровнем. В конце месячного курса терапии вновь оценивались показатели внутрипищеводного рН. При этом у получавших Гевискон продемонстрированы более значимые положительные изменения показателей по сравнению с получавшими цисаприда моногидрат.

G. Oderda и соавт. сравнивали действие и переносимость фамотицина и Гевискона у детей с эндоскопически подтвержденным эрозивным эзофагитом (средний возраст пациентов 9 лет) [27]. После 6 мес лечения на основании повторно проведенного эндоскопического исследования было зарегистрировано исчезновение признаков эзофагита у 43,4% детей, получавших фамотицин, и у 41,6% получавших Гевискон. При гистологическом исследовании отсутствие признаков эзофагита отмечено соответственно в 70,8 и 52,2% случаев ($p < 0,001$). Никаких нежелательных явлений, а также токсического воздействия не наблюдалось ни в одной из групп.

Заключение

Таким образом, растущая распространенность ГЭРБ, в том числе среди детей, диктует необходимость поиска безопасных и в то же время эффективных способов лечения этой патологии. Анализ многочисленных исследований альгинатсодержащих препаратов подтвердил безопасность и эффективность их использования в различных возрастных группах.

Многообразие механизмов действия альгинатных препаратов Гевискон и Гевискон форте, включающее антирефлюксные, цитопротективные, прокинетические и сорбционные свойства, наряду с отсутствием каких-либо значимых нежелательных эффектов, обосновывает целесообразность их применения при лечении ГЭРБ, в том числе в педиатрической практике, в качестве моно- или комбинированной терапии в зависимости от выраженности клинических проявлений.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б. Применение маалокса в гастроэнтерологической практике // Сучасна гастроэнтерология. — 2002. — № 2. — С. 55–59.
2. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 5 (спецвыпуск). — С. 2–6.
3. Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Первый опыт использования «Гевискона» в лечении ГЭРБ // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 22. — С. 1–4.
4. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение): Учебн. пособие. — 2-е изд. — СПб: «СПбМАПО», 2005.
5. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. На чем основываются перспективы использования Гевискона — нового для России альгинатсодержащего препарата — в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения // Эксп. клин. тер. гастроэнтерол. — 2007. — № 4. — С. 41–46.
6. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Пахомова И.Г. Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении ГЭРБ // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 79–84.
7. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. — Пермь: Изд. Мед. академии, 2000. — 256 с.
8. Beckloff G.L., Chapman J.H., Shiverdecker P. Objective evaluation of an antacid with unusual properties // J. Clin. Pharmacol. — 1972. — Vol. 12, N 1. — P. 11–21.
9. Buts J.P., Barudi C., Otte J.B. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24-h con-

- tinuous pH monitoring in infants and children // *Eur. J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 146, N 2. — P. 158.
10. *Caster D.O., Brunton S.A., Earnest D.L.* et al. Management algorithms for the primary care physician and the specialist // *Pract. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 46.
 11. *Cho Y.S., Choi M.G., Jeong J.J.* et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, N 4. — P. 747–753.
 12. *Davies N.M., Farr S.J., Kellaway I.W.* et al. A comparison of the gastric retention of alginate containing tablet formulations with and without the inclusion of excipient calcium ions // *Int. J. Pharm.* — 1994. — Vol. 105. — P. 97–101.
 13. *Fonkalsrud E.W., Ament M.E.* Gastroesophageal reflux in childhood // *Curr. Probl. Surg.* — 1996. — Vol. 33, N 1. — P. 1–70.
 14. *Friedman C., Shriver R., Burnham D., Mandel K.G.* Comparison of cimetidine 100, 200 or 300 mg in preventing meal-induced heartburn // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — Vol. 12. — P. 206.
 15. *Greally P., Hampton F.J., MacFadyen U.M., Simpson H.* Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastroesophageal reflux // *Arch. Dis. Child.* — 1992. — Vol. 67, N 5. — P. 618–621.
 16. *Jones R., Lydeard S.* Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community // *Lancet.* — 1989. — N 1. — P. 47–51.
 17. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease and its complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* / Eds. *M. Feldman* et al. — 6th ed. — New York: W.B. Saunders, 1997. — Vol. 1. — P. 498–517.
 18. *Knight L.C., Maurer A.H., Ammar I.A.* et al. Use of ¹¹¹In-labeled alginate to study the pH dependence of alginic acid anti-esophageal reflux barrier // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. (B).* — 1988. — Vol. 15. — P. 563–571.
 19. *Knudsen A., Lebech M., Hansen M.* Upper gastrointestinal symptoms in the third trimester of the normal pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1995. — Vol. 60, N 1. — P. 29–33.
 20. *Lang G.D., Dougall A.* Comparative study of Algicon suspension and magnesium trisilicate mixture in the treatment of reflux dyspepsia of pregnancy // *Br. J. Clin. Pract.* — 1990. — Vol. 66. — P. 48–51.
 21. *Le Luyer B., Mougenot J.F., Mashako L.* et al. Multicenter study of sodium alginate in the treatment of regurgitation in infants // *Ann. Pediatr. (Paris).* — 1992. — Vol. 39, N 10. — P. 635–640.
 22. *Lundell L.* Advances in treatment strategies for gastroesophageal reflux disease: EAGE Postgraduate Course. — Geneva, 2002. — P. 13–22.
 23. *Mann S.G., Gottrel J., Murakam A.* et al. Prevention of heartburn relapse by low-dose famotidine: a test mael model for duration of symptom control // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11. — P. 121–127.
 24. *May H.A., Wilson C.G., Hardy J.G.* Monitoring radio-labeled antacid preparations in the stomach // *Int. J. Pharm.* — 1984. — Vol. 19. — P. 169–176.
 25. *McDowell R.H.* Properties of Alginates. — London: Alginate Industries Ltd., 1968. — 42 p.
 26. *Miller S.* Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free pediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastroesophageal reflux // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1999. — Vol. 15, N 3. — P. 160–168.
 27. *Oderda G., Dell'Olio D., Forni M.* et al. Treatment of childhood peptic esophagitis with famotidine or alginate-antacid // *Ital. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 22, N 6. — P. 346–349.
 28. *Pognard T.* Relapse rate of patients after healing of esophagitis — a prospective study of alginate as self-care treatment for 6 months // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1993. — Vol. 7, N 4. — P. 385–392.
 29. *Sandmark S., Zenk I.* New principles in the treatment of reflux esophagitis in hiatal hernia // *Svenska Lakartidningen.* — 1964. — Vol. 61. — P. 1940–1944.
 30. *Sontag S., Robinson M., McCallum R.W.* et al. Ranitidine therapy for gastroesophageal reflux disease. Results of large double-blind trial // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 147, N 10. — P. 1485–1491.
 31. *Sookoo A., Saggu P.S., Wollen N.* A double-blind, randomized, multicentre, parallel group, phase III study in 90 patients with recurrent gastroesophageal reflux comparing the efficacy and safety of Gaviscon Infant (minus aluminium) with placebo // *LMK.* — 1996. — Vol. 3. — P. 26–34.
 32. *Spechler S.J.* Epidemiology of gastroesophageal history of gastroesophageal reflux disease // *Digestion.* — 1992. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 24–29.
 33. *Uzan M., Uxan S., Surean C., Richard-Berthe C.* Heartburn and regurgitation in pregnancy, efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension // *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* — 1988. — Vol. 83. — P. 569–572.
 34. *Van der Meer S.B., Forget P.P., Kuijten R.H., Arends J.W.* Gastroesophageal reflux in children with recurrent abdominal pain // *Acta Paediatr.* — 1992. — Vol. 81, N 2. — P. 137–140.
 35. *Von Hutt H.J., Tauber O., Flach D.* Gaviscon in the treatment of reflux disease. Results of an observational study // *Fortschr. Med.* — 1990. — Vol. 108. — P. 598–600.
 36. *Weldon A.P., Robinson M.J.* Trial of Gaviscon in the treatment of gastroesophageal reflux in infancy // *Aust. Paediatr. J.* — 1972. — Vol. 8. — P. 279–281.
 37. *Williams D.L., Haigh G.G., Redfern J.N.* The symptomatic treatment of reflux heartburn and dyspepsia with liquid Gaviscon: a multicentre general practitioner study // *J. Int. Med. Res.* — 1979. — Vol. 7. — P. 551–555.

УДК 612.34.343/.349+616.37-008.6-06

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете

Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, В.Я. Колкина

(Донецкий национальный медицинский университет)

Exocrine pancreatic insufficiency at diabetes mellitus

N.B. Gubergits, P.G. Fomenko, V.Ya. Kolkina

Цель обзора. Дать характеристику внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) при сахарном диабете (СД).

Основные положения. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы снижена у 40–80% больных инсулинзависимым и у 15–73% больных сахарным диабетом 2-го типа. Экзокринная панкреатическая недостаточность чаще бывает легкой или умеренной, тяжелая степень со стеатореей развивается редко. Механизм снижения внешней секреции ПЖ при СД связан с дисбалансом ингибирующих и стимулирующих панкреатическую секрецию гормонов, с фиброзом железы в результате диабетической ангиопатии, а также с иммунными расстройствами, автономной невропатией, нарушением продукции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов (мотилина, панкреатического полипептида и др.), ингибирующим влиянием на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза. При СД 2-го типа в патогенезе внешнесекреторной панкреатической недостаточности принимают участие механизмы, являющиеся следствием метаболического синдрома.

Клинические проявления со стороны органов пищеварения при сахарном диабете обусловлены как диабетической гастро-, энтеро-, колопатией, так и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. В лечении основное значение имеют адекватная заместительная ферментная терапия и коррекция гипергликемии.

Заключение. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ играет большую роль в развитии болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД.

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, лечение.

The aim of review. To give the characteristic of exocrine pancreatic insufficiency in *diabetes mellitus* (DM).

Original positions. Exocrine function of the pancreas is reduced in 40–80% of patients with insulin-dependent and in 15–73% of patients with 2nd type diabetes mellitus. Exocrine pancreatic insufficiency is more frequently of mild or moderate degree, severe insufficiency with development of steatorrhea occurs rarely. Mechanism of decrease of exocrine pancreatic secretion at DM is related to disbalance of hormones inhibiting and stimulating pancreatic secretion, fibrosis of the gland as a result of diabetic angiopathy as well as immune disorders, autonomous neuropathy, disorders of production of gastrointestinal regulatory mediators (motilin, pancreatic polypeptide, etc.), inhibiting effect of diabetic acidosis on exocrine secretion of pancreas. At DM of the 2nd type mechanisms, secondary to metabolic syndrome are involved in pathogenesis of exocrine pancreatic failure.

Clinical manifestations related to digestive organs in diabetes mellitus are caused by diabetic gastro-, entero-, colopathy, as well as by exocrine pancreatic insufficiency. In the treatment adequate enzyme supplementation therapy and treatment of hyperglycemia play major role.

Conclusion. Exocrine pancreatic insufficiency plays major role in development of pain syndrome, dyspepsia, disorders of stool at patients of DM.

Key words: pancreas, exocrine and endocrine functions of the pancreas, interrelation of exo- and endocrine pancreatic insufficiency, treatment.

Традиционным положением, понятным для всех, является то, что у больных хроническим панкреатитом в ряде случаев развивается вторичный, т. е. панкреатогенный *сахарный диабет* (СД), который также называют сахарным диабетом 3-го типа. Между тем положение о том, что при СД может вторично страдать внешнесекреторная функция *поджелудочной железы* (ПЖ), известно меньше. Разберем ситуацию, обратную панкреатогенному СД.

Действительно, у большого количества больных СД наблюдается значительное снижение не только эндокринной, но и экзокринной функции ПЖ, что было впервые показано Н. Pollard и соавт. еще в 1943 г. [41]. Более того, у больных СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани железы [27]. Патологические механизмы, ведущие к развитию внешнесекреторной недостаточности ПЖ, еще не полностью изучены, но все же в основе этой недостаточности лежат преимущественно нарушения взаимодействия между эндо- и экзокринными структурами органа.

В большинстве исследований отмечается, что степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД чаще бывает легкой или умеренной, тяжелая недостаточность со стеатореей встречается сравнительно редко. Несмотря на это, у больных СД доказано смещение максимума абсорбции нутриентов в дистальные отделы тонкой кишки, что характерно для экзокринной панкреатической недостаточности. Увеличение объема нутриентов, поступающих в подвздошную кишку, способствует нарушению ее моторики и секреции, а следовательно, и появлению симптомов кишечной диспепсии (спастические кишечные боли, метеоризм, урчание, нарушения стула) [25, 26, 33–35]. Указанные симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колопатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью железы [3, 8, 46]. Это заставляет более тщательно разобрать патогенез и средства лечения ее внешнесекреторной недостаточности, развившейся в результате СД.

Эпидемиология. В большей части исследований экзокринной функции ПЖ при СД получены данные о снижении продукции бикарбонатов и ферментов. Внешнесекреторная недостаточность железы больше выражена при *инсулинзависимом СД* (ИЗСД) и выявляется у 40–80% таких больных [20, 22, 24, 31, 41]. Установлено, что степень снижения продукции различных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей мере страдает продукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на различные стимуляторы панкреатической секреции [20].

У пациентов с СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — в 15–73% случаев [22,

42]. Однако при обследовании больных СД 2-го типа с диареей и периферической невропатией оказалось, что нарушение экзокринной функции железы имело место у всех таких пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала лишь 40% от нормы [12].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования панкреатической секреции (определение фекальной панкреатической эластазы-1) увеличилось количество исследований по изучению внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В.Г. Передерий и соавт. [4] обследовали 35 пациентов с ИЗСД и 92 — с СД 2-го типа. Снижение показателей эластазы-1, т. е. наличие панкреатической недостаточности, было обнаружено соответственно в 57,1 и 53,3% случаев (у 54,3% всех обследованных больных). В той же клинике В. Гдаль и соавт. обследовали 18 больных СД 1-го и 2-го типов, у которых оценивалась продукция липазы ПЖ с помощью ¹³C-триглицеридного дыхательного теста. У 16 из них показатели дыхательного теста были снижены, причем у пациентов с тяжелым течением СД и средней степени тяжести заболевания выявлено значительное снижение результатов дыхательного теста во всех случаях.

В настоящее время проведено достаточно большое количество эпидемиологических исследований по изучению частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД как с помощью «золотого стандарта» — прямого зондового метода (*секретин-панкреозиминового теста* — СПЗТ), так и с помощью различных беззондовых методов (фекальная эластаза-1, дыхательные тесты и др.). Результаты представлены в таблице.

Данные о частоте развития панкреатической недостаточности у больных СД в зависимости от массы тела пациентов, их пола, возраста, давности СД крайне разноречивы. Так, по сообщениям одних исследователей, чем «старше возраст СД», тем больше вероятность панкреатической недостаточности; сниженные показатели фекальной эластазы-1 чаще обнаруживаются при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [2, 3]. Другие авторы отмечают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [16, 31]. Некоторые авторы считают, что внешнесекреторная функция ПЖ у пациентов с СД, как правило, страдает в зрелом возрасте [6], по мнению других — в молодом.

Морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ при СД. ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению со здоровыми, что объясняют инволюцией экзокринной ткани [36]. Чаще более выраженной оказывается

Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД
(по J.E. Dominguez-Munoz [10] с дополнениями)

Исследование	Количество больных	Частота панкреатической недостаточности, %	Применявшийся метод исследования
ИЗСД			
B.M. Frier и соавт., 1976 [16]	20	80	СПЗТ
P.G. Lankisch и соавт., 1982 [31]	53	43	»
P.D. Hardt и соавт., 1999 [21]	128*	74	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P.D. Hardt и соавт., 2000 [22]	114*	57	Эластаза-1
W. Rathmann и соавт., 2001 [42]	112	26	»
В.Г. Передерий и др., 2004 [4]	35	57	»
A.C. Ларин и др., 2006 [2]	74	51	»
СД 2-го типа			
P.D. Hardt и соавт., 1999 [21]	128*	36	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P.D. Hardt и соавт., 2000 [22]	114*	35	Эластаза-1
A. Icks и соавт., 2001 [24]	544	12	»
В.Г. Передерий и др., 2004 [4]	92	53	»
A.C. Ларин и др., 2006 [2]	82	56	»

*Обследованы больные и с 1-м, и со 2-м типом СД.

атрофия в области тела железы при ИЗСД, чем при СД 2-го типа [18]. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента нет [36]. Однако доказана связь между наличием в крови больных СД антител к клеткам островков (*islet cell antibodies* – ICA) и развитием изменений протоковой системы железы. Например, изменения при эндоскопической ретроградной панкреатографии выявляются у 40% пациентов с ИЗСД и у 59% с СД 2-го типа, имеющих ICA в крови, и только у 9% больных при СД 2-го типа без ICA [39]. Кроме изменений протоков ПЖ у пациентов с ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [17, 27]. У них же ацинарные клетки, расположенные вокруг островков, атрофируются, что может быть объяснено потерей трофического эффекта инсулина и утратой гало-феномена [15].

Показано, что при ИЗСД уже после манифестации в ПЖ может развиваться процесс перерождения железистой ткани в соединительную, что и приводит к внешнесекреторной недостаточности органа [3].

Патогенез. Как уже отмечалось, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД до конца не выяснен. Выдвинуты следующие гипотезы:

- дисбаланс стимулирующих и ингибирующих панкреатическую секрецию гормонов (инсулин ↓, глюкагон ↑, соматостатин ↑);
- фиброз ПЖ как результат ангиопатии;
- аутоиммунные механизмы;

- автономная невропатия;
- нарушение экскреции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов;
- ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

Помимо этого выше шла речь о трофическом влиянии инсулина на экзокринную ткань ПЖ и о гало-феномене. Доказано, что повышенный уровень контринсулярных гормонов панкреатических островков (глюкагона, соматостатина) также может внести свою лепту в развитие панкреатической экзокринной недостаточности при СД. В частности, у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах – и амилазы [11, 14]. Более того, выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ [30]. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50% и отчетливо подавляет стимулированную секрецию железы [13, 48]. Считают, что это происходит как в результате прямого угнетающего действия соматостатина, так и вследствие снижения выработки холецистокинина под влиянием соматостатина [13].

Эти данные позволяют предполагать, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (рис. 1). Однако высказанная гипотеза противоречит тому, что экзокринная функция железы снижается хотя и у большинства, но не у всех больных ИЗСД.

Сообщения о роли диабетической ангиопатии в патогенезе снижения внешней секреции ПЖ

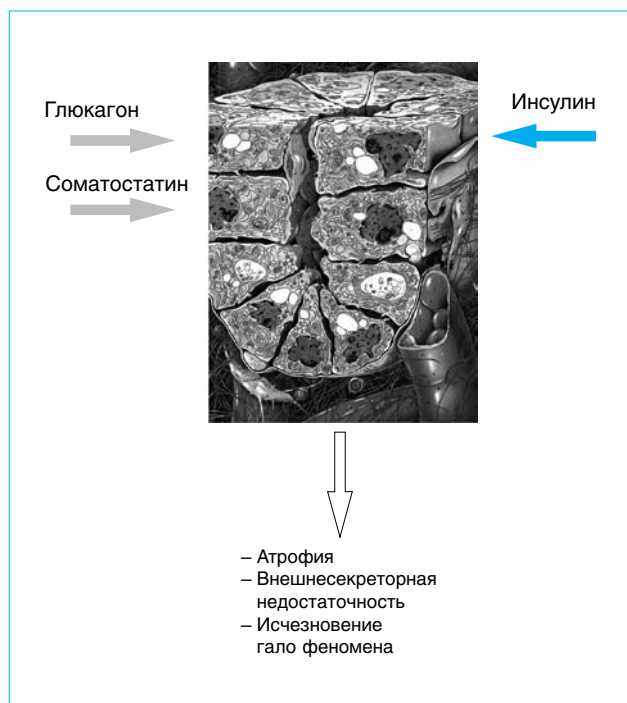


Рис. 1. Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию ПЖ (синяя стрелка) и ингибирующими ее (серые стрелки) при СД (по J. Keller и соавт. [27]). Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул (изображение ацинуса — по K. Morgenthroth и соавт. [38])

немногочисленны. Эта гипотеза представляется достаточно обоснованной, тем более, что многие авторы находят связь между давностью СД и частотой панкреатической недостаточности [27].

Определенное значение придают аутоиммунным механизмам, в частности ИСА, которые, возможно, действуют не только на островковую, но и на эндокринную ткань ПЖ [37]. Интересно, что у 75% пациентов с ИЗСД в крови обнаруживают антитела к панкреатической липазе. Эти же антитела выявляют у 30% родственников первой степени родства с больными ИЗСД и только у 10% здоровых, не являющихся родственниками таких больных [40]. В развитии панкреатической недостаточности предполагают также патогенетическое значение антицитокератин-аутоантител [28, 29].

На наш взгляд, важные данные получены С. Semakula и соавт. [44], которые показали, что при ИЗСД у 10% пациентов регистрируется повышенный уровень липазы или амилазы в крови с одновременным обнаружением высокого титра аутоантител к островковым клеткам. У 20% больных активность липазы или амилазы была понижена. Авторы предполагают, что повышенные показатели ферментов крови могут свидетельствовать о повреждении ацинарных клеток, тогда как пониженный уровень ферментов может быть следствием уменьшения выраженности гало-эффекта.

Роль аутоиммунных механизмов в развитии панкреатической недостаточности при СД не до конца выяснена. Возможно, аутоиммунные механизмы приводят к одновременному снижению экзо- и эндокринной функций ПЖ. Не исключено, что аутоиммунный процесс затрагивает вначале экзокринную паренхиму с последующим распространением процесса на эндокринную ткань или наоборот. Не установлено влияние вирусов на формирование функциональной недостаточности железы (и экзо-, и эндокринной): вероятно, вирусы могут выступать в роли триггерных факторов аутоиммунного процесса или прямо поражать ткань ПЖ.

Автономная невропатия является довольно частым осложнением СД, чем объясняют, например, развитие гастропареза, расстройства моторики кишечника при ИЗСД. Продукция ферментов ПЖ у человека сильно зависит от холинергического тонуса, который, в свою очередь, модулируется через влияние на рецепторы холецистокинина, расположенные в парасимпатических нервах. Вот почему у больных с автономной невропатией нарушается реакция панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. В частности, у больных СД 2-го типа понижена продукция ферментов железы в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [12]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеропанкреатические рефлексy [43].

У больных СД наблюдаются отклонения в выработке панкреатического полипептида, кишечных гормонов (мотилина), имеющих потенциальное воздействие на экзокринную функцию ПЖ. Предполагают также, что на формирование панкреатической недостаточности при СД влияет снижение продукции кишечных пептидов — пептида YY и глюкагоноподобного пептида-1 [18, 23]. Допускается также роль диабетического ацидоза, который может провоцировать развитие панкреатита [47].

В патогенезе внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и метаболический синдром, включающий в себя в качестве компонента СД 2-го типа. Подробно такую концепцию развил Х.У. Клер (Германия) в своей лекции на заседании V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины [1] (рис. 2).

Прежде всего развитию и метаболического синдрома, и панкреатита, как острого, так и хронического, способствуют избыточное потребление жирной пищи, алкоголя, а также современный «американский» стиль питания в бистро типа Макдоналдс и др. При развитии метаболического синдрома нарушается гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При увеличении содержания эстрогенов формируется антиатерогенный липидный

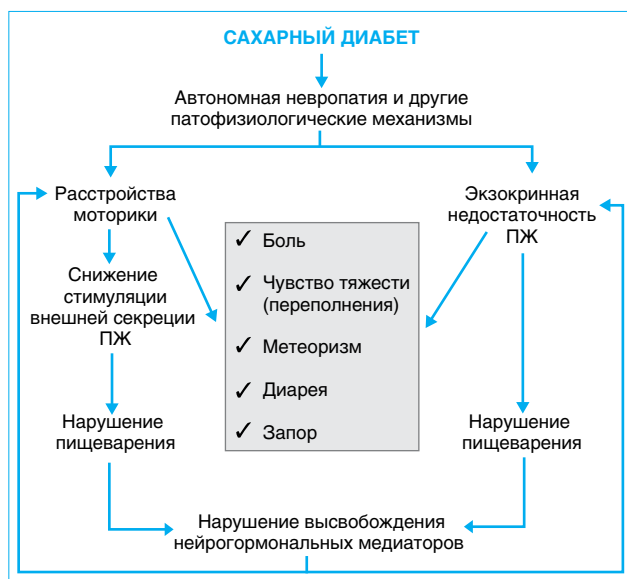


Рис. 2. Взаимосвязь метаболического синдрома и панкреатита (по Х.У. Клер [1])

профиль крови, а поступающий с пищей холестерин в основном выделяется в желчь. Вследствие этого желчь перенасыщается холестерином, в ней образуются микролиты, а затем и конкременты. При длительном травмировании микролитами области фатерова соска возникает папиллостеноз. Он, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита. Понятно, что при панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, в том числе эндокринная. Она включается в патогенез метаболического синдрома, усугубляя проявления СД. Таким образом, формируется *первое* замкнутое патогенетическое кольцо.

При преимущественном повышении в крови уровня андрогенов создается атерогенный липидный профиль, способствующий прогрессированию атеросклероза. Нарушение трофики ПЖ, как и других органов брюшной полости, ускоряет ее фиброзирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный диабет усугубляет проявления метаболического синдрома (*второе* патогенетическое кольцо). Вообще же ожирение как компонент метаболического синдрома и само по себе способствует снижению внешней секреции ПЖ, вероятно, из-за жировой дистрофии ацинарных клеток и/или липоидоза органа. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность формируется приблизительно в трети случаев у больных ожирением [5]. Кроме папиллостеноза, о котором было сказано выше, развитию панкреатита способствует и желчнокаменная болезнь, которая является общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатита [10]. Эту гипотезу, по большей

части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

Иными словами, СД 2-го типа не только самостоятельно, но и в составе метаболического синдрома участвует в развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ, однако уже не столько через дисбаланс инсулина и контринсулярных гормонов, диабетическую ангиопатию и т. д., сколько через формирование хронического панкреатита. Вообще мы считаем, что немалая часть случаев экзокринной недостаточности железы у больных СД обусловлена именно хроническим панкреатитом, т. е. эти больные изначально страдают панкреатитом, а следствием является снижение как экзо-, так и эндокринной функции ПЖ, т. е. развитие СД 3-го типа. Может быть, поэтому при СД часто встречаются выраженные морфологические изменения паренхимы железы и ее протоковой системы. Подобную гипотезу высказывают и другие авторы [2, 9].

Патогенез клинических проявлений, развивающихся при СД в результате как диабетической автономной невропатии, так и внешнесекреторной недостаточности ПЖ, представлен на рис. 3, на котором видно, что внешнесекреторная недостаточность имеет большое, если не сказать решающее, значение в развитии болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД.

Совершенно логичным является то, что отмеченные клинические проявления могут быть устранены при лечении ферментными препаратами [32, 35]. Важно, что такие препараты, прежде всего креон, показаны не только для компенсации панкреатической недостаточности при СД, но и для ликвидации болевого синдрома. Объясняется это следующим. Мы уже писали о том, что даже при небольшом снижении панкреатической секреции (без стеатореи) происходит смещение наиболее интенсивных процессов пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки. В ответ на поступление большего количества нутриентов в подвздошную кишку выработка дистальных кишечных медиаторов (в основном ингибирующих) также увеличивается [35]. Результатом является нарушение моторики и секреции тонкой кишки, которое, в свою очередь, у больных СД трансформируется в развитие кишечной диспепсии. Назначение креона способствует устранению этих нарушений и соответственно купированию болевого синдрома [27].

Следовательно, креон показан при СД и с точки зрения ликвидации проявлений панкреатической недостаточности (т. е. как средство заместительной терапии) и как патогенетически обоснованный препарат для устранения абдоминальных болей и кишечной диспепсии. Подтверждением целесообразности назначения креона для купи-

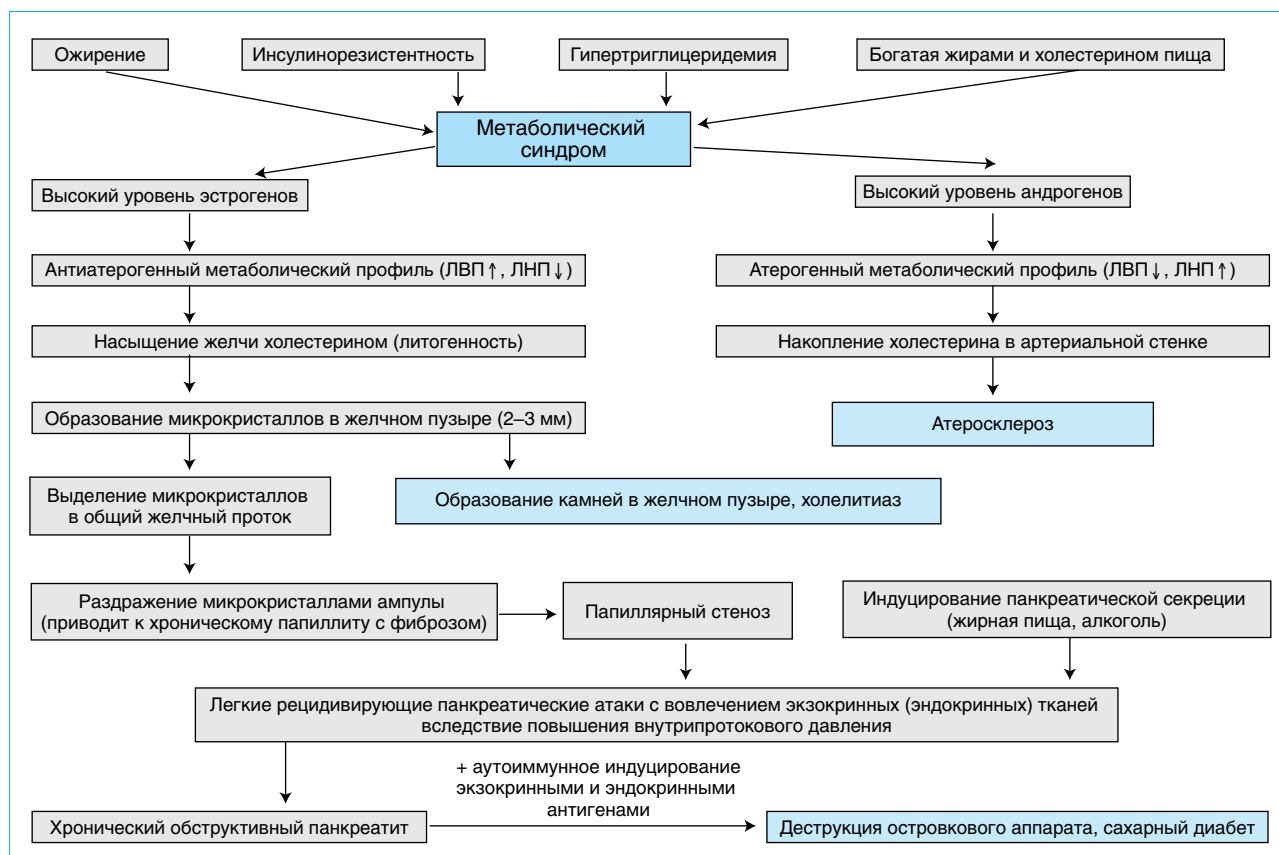


Рис. 3. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при СД (по J. Keller и соавт. [27])

рования кишечных болей и диспепсии является его высокая эффективность в этом отношении у здоровых, употребляющих в пищу большое количество жиров [45]. Эффективность же креона как средства заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ любого происхождения доказана множеством исследований, соответствующих уровню доказательности А.

Полученные при этом результаты опубликованы в академических руководствах по панкреатологии [7, 10 и др.] и столь убедительны, что креон считается бесспорным лидером среди ферментных препаратов во всем мире. К сожалению, еще не проведено исследований о влиянии лечения креоном на абдоминальные проявления СД, хотя такие исследования очень нужны и перспективны.

Список литературы

1. Клер Х.У. Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения / Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины. — Киев, 2003. — С. 64–66.
2. Ларин А.С., Ткач С.М., Юзвенко Т.Ю. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 3. — С. 42–45.
3. Маньковский Б.Н. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: Обзор // Диабет і життя. — 2002. — № 3. Репринт. — С. 1–4.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М., Ларин А.С., Скопиченко С.В. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам. — Киев: Твиса, 2005. — 193 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Парунян Л.М. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 2. — С. 12–16.
6. Bennett P.H. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology // Geriatrics. — 1984. — Vol. 39. — P. 37–41.
7. Büchler M.W., Uhl W., Malfertheiner P. et al. Diseases of the pancreas. — Basel; Freiburg; Paris: Karger, 2004. — 212 p.
8. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M. et al. Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 1989–1996.
9. Chey W.Y., Shay H., Shuman C.R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. — 1963. — Vol. 59. — P. 812–821.
10. Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J.E. Domínguez-Munoz. — Magdeburg: Blackwell Publishing Company, 2005. — 535 p.
11. Dyck W.P., Texter E.C.J., Lasater J.M. et al. Influence of glucagons on pancreatic exocrine secretion in man // Gastroenterology. — 1970. — Vol. 58. — P. 532–539.
12. El Newihi H., Dooley C.P., Saad C. et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy // Dig. Dis. Sci. — 1988. — Vol. 33. — P. 705–710.

УДК 616.34-002-092.65-02

Собственный опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки

В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев, Ш.В. Тимербулатов,
Ф.З. Багаутдинов, Н.М. Багаутдинова

*(Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ,
кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИПО ГОУ ВПО, Уфа)*

Original experience of treatment of complicated forms of large intestine diverticular disease

V.M. Timerbulatov, R.R. Fayazov, D.I. Mekhdiyev, Sh.V. Timerbulatov,
F.Z. Bagautdinov, N.M. Bagautdinova

Цель исследования. Изучение результатов оптимизации диагностических мероприятий и выбора лечебной тактики при осложненных формах дивертикулярной болезни толстой кишки с позиции современных неинвазивных и миниинвазивных технологий.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании сравнили результаты лечения 1251 больного с осложненными формами дивертикулярной болезни, которых вели в проктологических отделениях, и 168 больных, леченных в общехирургических отделениях.

Результаты. Летальность при осложненных формах дивертикулярной болезни составила в общехирургических стационарах 11,9% случаев, при наличии колопроктологической службы – 2,2%.

Заключение. Отсутствие лечебно-диагностического алгоритма ведения данной категории больных приводит к тактическим ошибкам и увеличению летальности.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, летальность, кишечное кровотечение, кишечная непроходимость.

Aim of investigation. Studying of results of optimization of diagnostic procedures and choice of medical tactics at complicated forms of diverticular disease of large intestine from position of up-to-date non-invasive and mini-invasive technologies.

Material and methods. In retrospective study we compared results of treatment of 1251 patients with complicated forms of diverticular disease which were treated in proctologic departments, and 168 patients treated in departments of general surgery.

Results. Mortality at complicated forms of diverticular disease was 11,9% of cases in general surgery hospitals, while at the presence of coloproctological service – 2,2%.

Conclusion. Absence of therapeutic and diagnostic algorithm of management this category of patients results in tactical errors and increase of mortality.

Key words: diverticular disease, mortality, intestinal bleeding, ileus.

Распространенность дивертикулярной болезни толстой кишки в различных странах достигает 30% от всей популяции [1, 3, 6]. Дивертикулез толстой кишки встречается у 40% людей старше 70 лет [6]. В общей структуре стационарных больных пациенты с дивертикулезом толстой кишки и его осложнениями составляют в среднем 8,4% [2, 4, 5, 7, 8]. В 60% случаев дивертикулы располагаются в сигмовидной кишке, в 24% — в нисходящем отделе ободочной кишки и в 17% — в левом сегменте [7, 8].

Как показали исследования группы ученых из Великобритании [9, 10], встречаемость дивертикулярной болезни неуклонно растет, увеличение за последние 5 лет достигало от 0,58 до 1,20 на 1000 человек населения, при этом все чаще заболевания встречаются в молодом возрасте. Смертность, по данным авторов, составила 1,3–2,3%, летальный исход в основном отмечен в группе больных с прободением толстой кишки (35% случаев). Независимыми факторами смертности были низкое социальное положение, пожилой возраст, срочная госпитализация, лапаротомия.

Не до конца решенной проблемой дивертикулярной болезни является профилактика, диагностика и лечение ее осложнений в виде острого дивертикулита, перидивертикулярного инфильтрата и абсцесса, кишечного кровотечения, острой кишечной непроходимости, перфорации толстой кишки. Больные с указанными осложнениями поступают преимущественно в общехирургические стационары. Отсутствие в большинстве из них специалистов-колопроктологов приводит к ошибкам в лечебно-диагностической тактике, следствием чего являются высокие показатели послеоперационных осложнений и летальности. Выход из данной ситуации видится во внедрении протоколов ведения больных с острым дивертикулитом в практику общехирургических отделений.

Целью исследования явилось изучение результатов оптимизации диагностических мероприятий и выбора лечебной тактики при осложненных формах дивертикулярной болезни толстой кишки с позиции современных неинвазивных и миниинвазивных технологий.

Материал и методы исследования

За период с 1993 по 2008 г. в проктологические отделения *Больницы скорой медицинской помощи* (БСМП) и ГКБ № 21 г. Уфы по экстренным показаниям госпитализированы 2085 больных с осложненными формами дивертикулярной болезни толстой кишки. В указанных клинических базах применяется разработанный протокол ведения пациентов с острым дивертикулитом, основанный на принципах широкого использования неинвазивных и миниинвазивных технологий [6]. Консервативное лечение проведено 1731

(83,0%) больному, оперативному вмешательству подвергнуты 354 (17,0%) человека. В числе госпитализированных было 730 (35,1%) мужчин и 1355 (64,9%) женщин.

Среди осложненных форм дивертикулярной болезни отмечены: острый дивертикулит — у 1251 (60,0%) больного, перидивертикулярный инфильтрат — у 250 (11,9%), перидивертикулярный абсцесс — у 146 (7,1%), кишечное кровотечение — у 313 (15,1%), кишечная непроходимость — у 21 (1,0%) и перфорация — у 104 (4,9%). Наиболее информативными методами исследования были рентгенологические, эндоскопические и сонографические.

В общехирургические отделения клинических больниц г. Уфы за последние 15 лет с осложненными формами дивертикулярной болезни толстой кишки поступили 168 больных. Данная группа пациентов составлена для проведения сравнительного анализа. Консервативное лечение осуществлялось 81 (48,2%) больному, оперированы по экстренным показаниям 87 (51,8%). В указанных клинических базах общепринятая тактика при рассматриваемой патологии отсутствует, целенаправленные неинвазивные и миниинвазивные технологии не применяются.

Результаты исследования и их обсуждение

Консервативное лечение острого дивертикулита у 1251 и перидивертикулярного инфильтрата у 245 больных было эффективным и включало в себя диетотерапию, инфузионную терапию, применение антибиотиков широкого спектра действия в сочетании с метрогилом, спазмолитиков и анальгетиков. Проводились новокаиновые блокады, назначались лечебные микроклизмы и физиотерапевтические процедуры. Из-за неэффективности консервативной терапии 5 больным выполнена резекция пораженного участка толстой кишки с наложением первичного межкишечного анастомоза.

В диагностике перидивертикулярного абсцесса, развившегося у 146 больных, ведущими методами явились УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Всем пациентам выполнено оперативное лечение в зависимости от типа абсцесса. При внутрибрюшной форме у 57 больных лапаротомным доступом осуществлено вскрытие и дренирование абсцесса с наложением разгрузочной колостомы. В последние годы при забрюшинных абсцессах внедряются пункционные и миниинвазивные методы лечения. У 2 наблюдавшихся нами пациентов, у которых размеры абсцесса не превышали 5 см, лечение проведено с помощью навигационной пункции под контролем УЗИ, у 6 больных при размерах абсцесса в пределах 7 см выполнено его пункционное дренирование под

Способы лечения дивертикулярной болезни толстой кишки и ее осложнений в клиниках г. Уфы

Вид лечения	Количество больных	
	ГКБ № 21 + БСМП	Клиники без колопроктологической службы
Консервативное	1731	81
Оперировано по экстренным показаниям:	354	87
резекция + наложение колостомы	171	37
резекция + первичный анастомоз	101	15
лапаротомия + вскрытие, санация и дренирование абсцесса + наложение колостомы	57	18
лапаротомия + дренирование абсцесса	—	2
мини-лапаротомия + дренирование абсцесса + наложение колостомы	17	—
лапароскопическое вскрытие + санация + дренирование абсцесса	—	9
пункционное дренирование абсцесса	8	—
ушивание дивертикула	—	6
Всего пролечено больных	2085	168
Послеоперационная летальность	38 (10,7%)	20 (22,9%)
Общая летальность	38 (2,2%)	20 (11,9%)

контролем УЗИ, у 17 больных с абсцессами более 7 см дренирование осуществлено из минилюбам-томного доступа. Послеоперационных осложнений не было. Во всех 25 случаях операция завершена наложением разгрузочной колостомы из мини-лапаротомного доступа. При внутрибрюшечном абсцессе у 64 человек выполнена резекция кишки с наложением первичного межкишечного анастомоза.

При осложнениях в виде кишечного кровотечения, возникшего у 313 больных, основная роль в диагностике отводилась колоноскопии. Гемостатическая терапия была неэффективной у 78 пациентов, и развитие клиники геморрагического шока явилось показанием к оперативному лечению — резекции сигмовидной кишки (14 случаев), левосторонней гемиколэктомии (52), субтотальной колэктомии (12) с первичным анастомозом (24) или колостомой (54). Преобладание расширенных резекций обусловлено невозможностью у большинства больных во время операции определить уровень кровотечения, а проведение колостомии — низкими показателями белка, эритроцитов и гемоглобина крови.

Для диагностики острой толстокишечной непроходимости, развившейся у 21 больного, использовались рентгенография брюшной полости, УЗИ, колоноскопия и измерение интраабдоминального давления. У 8 пациентов, поступивших в первые часы возникновения непроходимости, выполнена резекция толстой кишки с первичным анастомозом, у 13 больных при позднем поступлении в стационар оперативное лечение ограничено проведением резекции кишки с колостомией. В послед-

ние годы при решении вопроса о сроках и объеме операции особое внимание уделяется показателям интраабдоминального давления. При величинах 20 мм рт. ст. и выше хирургическая тактика предполагала срочную лапаротомию, декомпрессию и санацию кишечника с колосорбцией и колостомией. В противном случае быстрое нарастание давления приводит к развитию «копартмен-синдрома», который является необратимой декомпенсаторной стадией патофизиологического процесса, не до конца изученной на сегодняшний день.

У 104 больных, оперированных по поводу перфорации толстой кишки, наиболее информативными методами исследования были рентгенография и УЗИ органов брюшной полости. Экстрериоризация перфорированного участка выполнена у 27 пациентов. При выраженных деструктивных изменениях толстой кишки вокруг перфорированного дивертикула и невозможности выведения этого сегмента на брюшную стенку у 77 человек осуществлена обструктивная резекция кишки.

Проведенный анализ лечения дивертикулярной болезни и ее осложнений в ГКБ № 21 и БСМП г. Уфы в сравнении с клиниками, где нет специализированного колопроктологического отделения, показал, что отсутствие лечебно-диагностического алгоритма ведения данной категории больных приводит к тактическим ошибкам и увеличению летальности (см. таблицу).

В клиниках, где отсутствует колопроктологическая служба, летальность при осложненных формах дивертикулярной болезни составила 11,9%. При выполнении в общехирургических

стационарах оперативных вмешательств по типу вскрытия и дренирования абсцесса без разгрузочной колостомии, ушивания дивертикула имела место неадекватная интраоперационная диагностика патологического процесса. Во всех указанных случаях было диагностировано другое заболевание, что привело к тактической ошибке и летальному исходу.

В клинических базах с наличием колопроктологической службы умерли 38 (2,2%) больных. Причинами смерти явились послеоперационные осложнения в виде инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, инсульта, пневмонии, абдоминального сепсиса с развитием системной полиорганной недостаточности, чему способствовали пожилой возраст пациентов, поздняя госпитализация и тяжелые сопутствующие заболевания.

Выводы

1. Комплексная оценка результатов клинических, рентгенологических, эндоскопических

исследований, данных УЗИ с учетом их информативности и инвазивности по принципу «от простого к сложному» позволяет установить клиническую форму, распространенность осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки и выбрать рациональную лечебную тактику.

2. При абсцедировании, перфорации, массивных кровотечениях показано экстренное оперативное лечение, объем и характер которого зависят от вида и распространенности патологического процесса, степени кровопотери.

3. Широкое внедрение современных неинвазивных и миниинвазивных технологий в хирургическую тактику ведения больных с осложненными формами дивертикулярной болезни позволяет существенно снизить число тактических ошибок, послеоперационных осложнений и летальность.

4. Назрела необходимость внедрения лечебно-диагностического стандарта при осложненных формах дивертикулярной болезни толстой кишки в практику общехирургических отделений.

Список литературы

1. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Ачкасов С.И. и др. Прогнозирование развития повторных воспалительных осложнений после эпизода острого дивертикулита // Материалы Второго съезда колопроктологов России с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии». — Уфа, 2007. — С. 405–406.
2. Воробьев Г.И., Орлова Л.П., Жученко А.П., Капуллер Л.Л. Ультразвуковые признаки дивертикулярной болезни ободочной кишки // Колопроктология. — 2008. — № 1 (19). — С. 7–8.
3. Кирьянова И.В., Осмоловский С.В., Киселев М.Н. и др. Анализ лечения дивертикулеза ободочной кишки // Материалы Второго съезда колопроктологов России с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии». — Уфа, 2007. — С. 411–413.
4. Лебянов А.Д., Куненков А.Б., Эфрон А.Г. и др. Опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки // Сб. науч. трудов V Республиканской науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы колопроктологии: диагностика, лечение». — Минск, 2008. — С. 96–97.
5. Саркисян К.А., Агавелян А.М., Эфенджян А.К. Лечебная тактика при дивертикулезе толстой кишки // Сб. тез. Первой междунар. конф. по торакоабдоминальной хирургии. — М., 2008. — С. 42–43.
6. Тимербулатов В.М., Кукош М.В., Гомозов Г.И. и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки с прободением и абсцессом // Рекомендательные протоколы оказания неотложной хирургической помощи населению. — Уфа, Н.Новгород, 2008. — С. 5–9.
7. Тимербулатов В.М., Сахаутдинов В.Г., Мехдиев Д.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. — Уфа: Изд-во БГМУ, 2000. — 190 с.
8. Халилов Х.С., Хаджимухамедов Н.А. Результаты диагностики и лечения осложненных форм дивертикулеза толстой кишки // Сб. тез. Первой междунар. конф. по торакоабдоминальной хирургии. — М., 2008. — С. 42–43.
9. Jeyarajah S., Tekkis P.P., Aylin P. et al. Clinical issues in diseases — Hall I // 16th United European Gastroenterology Week. Vienna, Austria, 18–19 October 2008 // Int. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 57 (suppl. 2). — P. 24–25.
10. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W. et al. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis // 16th United European Gastroenterology Week. Vienna, Austria, 18–19 October 2008 // Int. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 57 (suppl. 2). — P. 25–29.

УДК [616.348 + 616.351]-006.12-092

Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона

Е.А. Конович, И.Л. Халиф

(Государственный научный центр колопроктологии)

Perinuclear antineutrophilic cytoplasmatic antibodies at patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

Ye.A. Konovich, I.L. Khalif

Цель исследования. Определение частоты обнаружения и уровня перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) в зависимости от локализации и распространенности поражения толстой кишки, клинической активности, характера течения заболевания и применяемых методов лечения.

Материал и методы. Обследованы 160 пациентов: 104 – с ЯК, 36 – с БК и 20 – с синдромом раздраженного кишечника (СРК). pANCA определяли в сыворотке крови больных методом непрямой иммунофлюоресценции на нейтрофилах, фиксированных этанолом (тест-система фирмы «Bio-Rad», США).

Результаты. pANCA были обнаружены у 47,3, 25,0 и 5,0% больных ЯК, БК и СРК соответственно ($p < 0,001$ – ЯК в сравнении с СРК, $p < 0,02$ – БК в сравнении с СРК, $p < 0,05$ – ЯК в сравнении с БК). При тотальной, левосторонней и дистальной формах ЯК они присутствовали у 47,7, 58,8 и 27,3% пациентов соответственно, при остром, хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении – у 14,3, 45,1 и 67,5% ($p < 0,001$). У больных с тяжелым, среднетяжелым течением и в фазе ремиссии pANCA были выявлены в 42,8, 56,0 ($p < 0,05$) и 20,0% случаев соответственно. Они обнаружены у 72,7% больных активным тотальным ЯК с хроническим непрерывным течением. Титр pANCA $\geq 1:80$ наблюдался у 10 из 27 пациентов с хроническим непрерывным течением болезни и у 1 из 14 ($p < 0,05$) с хроническим рецидивирующим течением. Частота pANCA имела тенденцию к увеличению у стероидрезистентных больных и к снижению после субтотальной колэктомии.

pANCA выявлялись у 9 из 26 (34,6%) больных БК с поражением толстой кишки (илеоколит, БК толстой кишки) и отсутствовали у 10 ($p < 0,01$) пациентов с развитием болезни в форме терминального илеита. Не установлено различий между подгруппами

Aim of investigation. Assessment of frequency and level of perinuclear antineutrophilic cytoplasmatic antibodies (pANCA) in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in relation to location and spread of lesion of the large intestine, clinical activity, course of disease and applied treatment methods.

Material and methods. Overall 160 patients were investigated: 104 – with UC, 36 – with CD and 20 – with irritable bowel syndrome (IBS). pANCA were determined in blood serum of patients by indirect immunofluorescence method on ethanol-fixed neutrophils («Bio-Rad» test-system, USA).

Results. pANCA have been found in 47,3, 25,0 and 5,0% of patients with UC, CD and IBS respectively ($p < 0,001$ – UC in comparison to IBS, $p < 0,02$ – CD in comparison to IBS, $p < 0,05$ – UC in comparison to CD). At total, left-sided and distal forms of UC they were present in 47,7, 58,8 and 27,3% of patients respectively, at acute, chronic relapsing and chronic persistent course – in 14,3, 45,1 and 67,5% ($p < 0,001$). In patients with severe, moderate course and in phase of remission pANCA have been revealed in 42,8, 56,0 ($p < 0,05$) and 20,0% of cases respectively. They were found in 72,7% of patients with active total UC with chronic persistent course. pANCA titer of $\geq 1:80$ was observed in 10 of 27 patients with chronic persistent course of disease and in 1 of 14 ($p < 0,05$) with chronic recurrent course. Frequency of pANCA has tendency to increase in steroid-resistant patients and to decrease after subtotal colectomy.

pANCA were found in 9 of 26 (34,6 %) patients with CD with large intestinal lesion (ileocolitis, CD of the large intestine) and were absent in 10 ($p < 0,01$) patients with terminal ileitis. No difference between subgroups of patients with CD with high activity of process and in phase of remission was revealed.

Conclusions. It was demonstrated, that at UC pANCA in greater degree are associated to diffuse

больных БК с выраженной активностью процесса и в фазе ремиссии.

Выводы. Показано, что рANCA при ЯК в большей степени ассоциированы с распространенным поражением толстой кишки, фазой клинической активности и хроническим непрерывным течением с тенденцией к увеличению частоты выявления у стероидрезистентных больных и ее снижению после удаления пораженной толстой кишки.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Антинейтрофильные антитела, реагирующие с антигенами, распределенными диффузно в цитоплазме (цитоплазматические, *antineutrophil cytoplasmic antibodies* — ANCA) и расположенными в зоне, прилегающей к ядру (перинуклеарные, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies* — рANCA), определяются при широком спектре заболеваний, включающем системные васкулиты, ревматические аутоиммунные заболевания, поражения печени, инфекции и др. ANCA к некоторым антигенам нейтрофилов являются специфическими маркерами ряда заболеваний (протеиназа 3 — при гранулематозе Вегенера, миелопероксидаза — при микроскопическом полиангиите, некротизирующем гломерулонефрите) и ассоциированы с активностью, характером течения патологического процесса и другими клиническими параметрами [8]. Установлены патогенные свойства рANCA к миелопероксидазе: при их введении мышам наблюдалось развитие системного васкулита и гломерулонефрита [29]. Однако при других заболеваниях с наличием ANCA, включая *язвенный колит* (ЯК) и *болезнь Крона* (БК), данные о природе аутоантигенов, локализованных в нейтрофилах, диагностической роли ANCA и их патогенности являются неоднозначными или отсутствуют [2, 6, 8, 13, 15, 16, 22].

Исследования, проведенные в последние 15–20 лет, показали, что рANCA присутствуют у 40–80% больных ЯК и 10–40% больных БК [2, 12, 13, 16, 17]. Значительная вариабельность обнаружена при определении чувствительности и специфичности рANCA. Во многих исследованиях не выявлена взаимосвязь рANCA с патологическим процессом в толстой кишке (протяженностью поражения, активностью воспаления, тяжестью течения и др.) [5, 6, 16, 18, 22]. Вместе с тем в ряде работ подтверждена ассоциация рANCA с определенными клиническими фенотипами, в частности с более агрессивным течением ЯК, с резистентностью к кортикостероидам при левостороннем колите, с изолированным поражением толстой кишки при БК и др. [20, 25, 26, 28]. В качестве причин противоречивых результатов

lesion of the large intestine, phase of clinical activity and chronic persistent course with tendency to increase in frequency at steroid-resistant patients and to decrease after resection of affected large intestine.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies.

исследований рANCA рассматривается влияние географических, этнографических, методических и других факторов [8, 13, 21].

В связи с этим **цель** настоящей работы состояла в изучении клинической значимости рANCA: их взаимосвязи с локализацией и протяженностью поражения толстой кишки, его клинической активностью, характером течения и методами лечения.

Материал и методы исследования

Обследованы 160 пациентов, находившихся на лечении в ГНЦ колопроктологии: 104 — с ЯК, 36 — с БК и 20 — с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК, контрольная группа). Клинический диагноз устанавливали на основании данных клинического, эндоскопического, рентгенологического, ультразвукового, гистологического и микробиологического исследований в соответствии с международными критериями заболеваний [1].

Среди 104 больных ЯК женщин было 51, мужчин — 53. Средний возраст составил $38,0 \pm 1,1$ года (15–68 лет). Длительность заболевания — от 1 мес до 42 лет: до 1 года — у 25 пациентов, 2–5 лет — у 35, 6–10 лет — у 25, 11–15 лет — у 9, 16–20 лет — у 2 и более 20 лет — у 8. У 9 больных ЯК ранее были выполнены обширные резекции толстой кишки: субтотальная колэктомия с формированием илео- и сигмостомы (5), субтотальная колэктомия с формированием илеосигмоидного анастомоза (3) и субтотальная колэктомия с последующей брюшноанальной резекцией прямой и сигмовидной кишки с формированием постоянной илеостомы (1). Среди 95 неоперированных пациентов тотальный колит наблюдался у 67, левосторонний — у 17 и дистальное поражение в форме проктосигмоидита — у 11. Среднетяжелая и тяжелая формы заболевания диагностированы соответственно у 50 и 35 больных, клиническая ремиссия наблюдалась у 10. Острое (продолжительность до 6 мес) течение ЯК отмечено у 14 человек, хроническое рецидивирующее — у 31 и хроническое непрерывное — у 40.

В группе больных БК женщин было 20, мужчин — 16. Средний возраст — $31,0 \pm 2,2$ года (18–64 лет). Длительность заболевания составила от 2 мес до 24 лет: до 1 года — у 1 больного, 2–5 лет — у 12, 6–10 лет — у 15, 11–15 лет — у 4, 16–20 лет — у 2, более 20 лет — у 2. БК в форме терминального илеита наблюдалась у 10 пациентов, илеоколит — у 12 и изолированное поражение толстой кишки — у 14. Воспалительная (нестриктурирующая и непенетрирующая) форма БК диагностирована у 17 больных, стриктурирующая форма — у 12 и пенетрирующая — у 7. Периаанальные осложнения обнаружены у 12 пациентов. Тяжесть БК оценивали в соответствии с индексом Беста [1]. Его величина менее 150 баллов (клиническая ремиссия) зарегистрирована у 8 больных, более 150 баллов — у 28.

pANCA определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием тест-систем фирмы «Bio-Rad» (США). Пробы сыворотки крови титровали в двукратных разведениях начиная с 1:20 и инкубировали в течение 30 мин на стекле с нейтрофилами, которые предварительно были фиксированы 96° этанолом. После отмывания буферным физиологическим раствором нейтрофилы инкубировали в течение 30 мин с флюоресцирующими антителами к IgG человека. В качестве контроля использовали позитивную антинейтрофильную и негативную стандартные антисыворотки тест-системы. Для дифференциации перинуклеарного и ядерного свечения применяли параллельную фиксацию нейтрофилов формалином, при которой истинная перинуклеарная локализация антител не выявляется [8]. Нейтрофилы исследовали под люминесцентным микроскопом Jena-Lumar (Германия) при увеличении $\times 630$.

Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием критерия t Стьюдента и метода «φ» Фишера для оценки достоверности разности долей (процентов). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

pANCA были выявлены у 45 из 95 (47,3%) пациентов с ЯК, у 9 из 36 (25,0%) — с БК и у 1 из 20 (5,0%) — с СРК, который согласно современным представлениям не является заболеванием воспалительного генеза ($p < 0,001$ — ЯК в сравнении с СРК, $p < 0,02$ — БК в сравнении с СРК, $p < 0,05$ — ЯК в сравнении с БК) — табл. 1. Частота обнаружения pANCA в различных популяциях больных ЯК варьирует в широких пределах. Для сравнения приводим данные по ряду стран Европы: Италия — 30,0% [13], Румыния — 36,4% [16], Англия — 42,0% [4], Германия — 46,0% [7], Эстония — 49,0% [10], Испания — 61,5% [2],

Франция — 65,0% [17], Дания — 70,0% [12]. Частота обнаружения pANCA при БК в большинстве исследований составляла 10–30%, т. е. была в 2–5 раз ниже, чем при ЯК [2, 10, 13, 16, 17]. Таким образом, в обследованной нами популяции больных ЯК и БК она соответствует средневропейским показателям.

Анализ частоты pANCA в зависимости от продолжительности ЯК показал, что в период до 6 мес (острая форма болезни) pANCA выявлялись у 2 из 14 (14,3%) пациентов, от 7 мес до 1 года — у 5 из 11 (45,4%), сохраняясь в последующем на этом уровне 2–5 лет — у 17 из 35 (48,5%) больных, 6–10 лет — у 12 из 25 (48,0%) и более 10 лет — у 9 из 19 (47,3%).

Результаты исследования pANCA в зависимости от протяженности поражения толстой кишки, характера течения и степени тяжести ЯК представлены в табл. 2, из данных которой следует, что частота их выявления имеет выраженную тенденцию к увеличению при левостороннем и тотальном колите по сравнению с дистальной формой. У больных с острым течением она значительно ниже (14,3%), чем при хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении (45,1 и 67,5% соответственно). pANCA сохраняются у больных в фазе ремиссии, но обнаруживаются в 2–3 раза реже, чем в подгруппах больных с выраженной активностью болезни.

Чаще всего pANCA обнаруживались в подгруппе больных с тотальным активным колитом при непрерывном течении — 24 из 33 (72,7%) случаев по сравнению с тотальным рецидивирующим колитом — 7 из 19 (36,8%, $p < 0,02$) и тотальным колитом с острым течением — 1 из 11 (9,1%, $p < 0,001$).

47 больных с тотальным активным ЯК получали кортикостероиды. У 16 из них наблюдалось стероидрезистентное течение болезни. Частота выявления pANCA в этой подгруппе пациентов имела тенденцию к увеличению — у 9 из 16 (56,2%) по сравнению с отвечавшими на лечение гормонами, — у 11 из 31 (35,5%, $p > 0,05$).

Таблица 1
Частота обнаружения pANCA у обследованных больных

Заболевание	Частота обнаружения антител
Язвенный колит	45/95 (47,3%)* #
Болезнь Крона	9/36 (25,0%)*
Синдром раздраженного кишечника	1/20 (5,0%)

Примечание. В числителе — количество больных с наличием pANCA, в знаменателе — количество обследованных больных.

* $p < 0,001$ — между группами пациентов с ЯК и СРК;

$p < 0,05$ — между группами с ЯК и БК;

* $p < 0,02$ — между группами пациентов с БК и СРК.

Таблица 2

Наличие pANCA у больных ЯК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки, характера течения и степени тяжести заболевания

Частота обнаружения pANCA	Распространенность поражения			Характер течения заболевания			Степень тяжести		
	тотальное	левостороннее	дистальное	острое	хроническое рецидивирующее	хроническое непрерывное	тяжелое	среднетяжелое	ремиссия
45/95 (47,3%)	32/67 (47,7%)	10/17 (58,8%)	3/11 (27,3%)	2/14* (14,3%)	14/31 (45,1%)	27/40 (67,5%)	15/35 (42,8%)	28/50** (56,0%)	2/10 (20,0%)

Примечание. В числителе — количество больных с наличием pANCA, в знаменателе — количество обследованных больных.

* $p < 0,05$ — между группами пациентов с острым и хроническим рецидивирующим течением ЯК;

$p < 0,001$ — между группами с острым и хроническим непрерывным течением ЯК;

** $p < 0,05$ — между группами больных со среднетяжелой формой заболевания и в стадии ремиссии.

Таблица 3

Уровень pANCA у больных ЯК

Титр pANCA	Количество больных, $n=45$	Распространенность поражения			Характер течения заболевания			Степень тяжести		
		тотальное, $n=32$	левостороннее, $n=10$	дистальное, $n=3$	острое, $n=2$	хроническое рецидивирующее, $n=14$	хроническое непрерывное, $n=27$	тяжелое, $n=15$	среднетяжелое, $n=28$	ремиссия, $n=2$
1:20	22 (48,9%)	17	4	1	—	7	14	10	11	1
1:40	12 (26,7%)	7	3	2	2	6	3	2	9	1
$\geq 1:80$	11 (24,4%)	8 (25%)	3 (30%)	—	—	1 (7,1%)	10 (37,0%)*	3 (20,0%)	8 (28,5%)	—

* $p < 0,05$ — между подгруппами больных ЯК с хроническим рецидивирующим и хроническим непрерывным течением.

В связи с неэффективностью консервативной терапии у 16 больных с тотальным ЯК были выполнены субтотальная колэктомия с формированием илео- и сигмостомы (у 9) и колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки (у 7). Частота обнаружения pANCA в этой подгруппе составила 43,7% (у 7 из 16 больных), т. е. не отличалась от данных, полученных при консервативном лечении.

Результаты исследования уровня pANCA представлены в табл. 3. Анализ титров pANCA у 45 больных ЯК выявил следующее распределение: титр 1:20 отмечен у 22 (48,9%), 1:40 — у 12 (26,7%), $\geq 1:80$ — у 11 (24,4%). pANCA в титре $\geq 1:80$ найдены у 10 из 27 (37,0%) пациентов с хроническим непрерывным течением ЯК и у 1 из 14 (7,1%, $p < 0,05$) больных с хроническим рецидивирующим течением. Не обнаружено достоверных отличий по этому показателю между больными с тотальным и левосторонним ЯК (25 и 30% соответственно) и между больными с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания (20,0 и 28,5%). pANCA в этом титре не выявлялись в подгруппах пациентов с дистальным колитом, при остром течении болезни и в фазе ремиссии.

Из 9 больных, которым ранее (1–6 лет назад) были выполнены обширные резекции ободочной кишки, активный воспалительный процесс в форме проктита наблюдался у 3. pANCA были обнаружены лишь у 1 из этих больных. У остальных 5 больных в сохраненной части сигмовидной кишки и прямой кишке наблюдалась ремиссия процесса (у 1 больного с наличием постоянной илеостомы и отсутствием толстой кишки pANCA не были выявлены). Таким образом, отмечена тенденция к снижению частоты pANCA у пациентов, которым в прошлом была выполнена субтотальная колэктомия.

Исходя из сказанного следует, что частота и уровень pANCA в обследованной группе больных ЯК изменялись в зависимости от клинической активности процесса, характера течения, распространенности поражения и резистентности к кортикостероидам. У больных ЯК с тотальным активным процессом и хроническим непрерывным течением pANCA выявляются наиболее часто (в 72,7% случаев).

Аналогичные данные, подтверждающие связь pANCA с формами ЯК, сообщались в ранее опубликованных работах [2, 13, 19, 27]. Было

установлено, что частота обнаружения рАНСА после первой атаки ЯК составляла 31,0%, после 2–5 рецидивов — 52,0% и при последующих рецидивах — 87,5% [28]; у больных, находившихся в длительной ремиссии, они выявлялись лишь в 5,0% случаев [11]. Частота и титры антител значительно снижались после продолжительной кортикостероидной терапии [19] и через 2 и более лет после удаления толстой кишки [3, 19].

В противоположность вышеизложенному многим авторам не удалось обнаружить достоверные взаимосвязи между рАНСА и клиническими характеристиками ЯК (протяженность поражения, степень активности, характер течения, чувствительность к кортикостероидам, влияние колэктомии) [5, 6, 14, 16, 18]. Об отсутствии непосредственной связи рАНСА с патологическим процессом говорит также обнаружение их задолго до появления клинических признаков ЯК и в течение многих лет после удаления пораженной толстой кишки [9, 28].

Как было указано выше, рАНСА выявлялись у 9 из 36 (25,0%) больных БК. Титр антител составил 1:20 у 8 пациентов и 1:40 — у 1. Не установлено связи рАНСА с клинической активностью заболевания: они присутствовали у 6 из 28 больных с активно протекающим процессом и у 3 из 8 больных в стадии ремиссии. рАНСА были найдены у 9 из 26 (34,6%) больных с поражением толстой кишки (у 4 из 12 пациентов с илеоколитом и у 5 из 14 с БК толстой кишки), при этом они присутствовали у 6 из 16 пациентов с ее тотальным поражением, у 2 из 5 с локализацией процесса в правых отделах и у 1 из 5 с левосторонним поражением. Эти результаты не подтверждают данные о том, что рАНСА при БК характеризуют фенотип больных с левосторонним колитом, который по своим клинико-морфологическим параметрам сходен с ЯК [25]. рАНСА не обнаружены у 10 больных БК в форме терминального илеита ($p < 0,01$), что согласуется с рядом предыдущих публикаций [13, 24]. Они были выявлены у 3 из 17 (17,6%) пациентов с неосложненным течением болезни (нестриктурирующая и непенетрирующая формы) и у 6 из 19 (31,6%, $p > 0,05$) с осложненным течением: у 4 из 12 больных со стриктурирующей формой и у 2 из 7 с пенетрирующей формой БК. Таким образом, у больных БК наличие рАНСА ассоциировано с поражением толстой кишки и с тенденцией к осложненному течению процесса, но в отличие от данных отдельных исследований [16] не коррелирует с клинической активностью заболевания.

Причиной неоднозначных результатов исследований рАНСА при ЯК и БК является, по мнению ряда авторов, гетерогенность антигенов нейтрофилов [21, 27], а в более широком смысле, на наш взгляд, их функциональное состояние, влияющее на спектр продуцируемых антигенов,

которые были использованы в качестве субстрата для определения рАНСА в различных лабораториях. Это подтверждается исследованиями, в которых один пул сывороток крови больных ЯК был изучен в пяти лабораториях США, Англии и Германии: в одной из лабораторий рАНСА не были обнаружены, а в других частота рАНСА составила от 31 до 63% [21].

Совокупность изложенных собственных наблюдений и данных литературы позволяет предположить наличие по меньшей мере двух типов рАНСА. Антитела 1-го типа ассоциированы с чувствительностью к воспалительным заболеваниям толстой кишки и, вероятно, продуцируются в результате нарушения иммунорегуляции. Они обнаруживаются у части больных задолго до установления клинического диагноза, не связаны непосредственно с патологическим процессом (протяженность поражения кишки, активность и др.), продолжают выявляться после колэктомии. Антитела 2-го типа ассоциированы с патологическим процессом, их частота и уровень коррелируют с продолжительностью ЯК, распространенностью поражения, активностью, характером течения болезни и результатами лечения. Их уровень снижается после колэктомии. Наличие этого типа рАНСА подтверждается их продукцией В-лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, но не лимфоцитами периферической крови и мезентериальных лимфоузлов больных ЯК [23]. рАНСА, выявленные у больных ЯК в настоящем исследовании, больше соответствуют 2-му типу антител. Поэтому они могут быть использованы в качестве показателя, характеризующего выраженность воспалительного процесса.

Таким образом, наличие рАНСА у больных ЯК в большей степени связано с распространенным поражением толстой кишки, активным воспалительным процессом, хроническим непрерывным течением и резистентностью к кортикостероидам; продукция антител снижается после резекции пораженных отделов кишки. Эти данные, как и сочетание рАНСА с поражением толстой кишки при БК в ее осложненных формах, подтверждают связь рАНСА с более агрессивными вариантами течения неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки.

Выводы

1. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела выявлены у 47,3% пациентов с ЯК, 25,0% — с БК и 5,0% — с СРК. Их частота при активном тотальном ЯК с хроническим непрерывным течением составила 72,7%. Они обнаруживались в 2–3 раза чаще при активном ЯК в тяжелой и среднетяжелой формах по сравнению с фазой ремиссии, в 2 раза чаще при

распространенном поражении толстой кишки, чем при дистальной локализации, и в 3–4,5 раза чаще при хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении по сравнению с острой формой.

2. Антитела в титре $\geq 1:80$ наблюдались у 22,4% pANCA+ больных ЯК, преимущественно при активном, распространенном и непрерывно текущем воспалительном процессе. Они не были

обнаружены при дистальной форме ЯК, при остром течении и в фазе ремиссии.

3. pANCA выявлялись у 34,6% больных БК с поражением толстой кишки и не были обнаружены при БК в форме терминального илеита. Частота выявления антител не коррелировала с клинической активностью, но имела тенденцию к увеличению у пациентов с осложненным течением болезни (пенетрирующая и стриктурирующая формы).

Список литературы

1. Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Язвенный колит. Болезнь Крона. Клиническая характеристика // Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. — М.: Миклош, 2008. — С. 136–155.
2. Abad E., Tural C., Mirapeix E., Cuxart A. Relationship between ANCA and clinical activity in inflammatory bowel disease; variation in prevalence of ANCA and evidence of heterogeneity // J. Autoimmunol. — 1997. — Vol. 10, N 2. — P. 175–180.
3. Aitola P., Miettinen A., Mattila A. et al. Effect of proctocolectomy on serum anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic ulcerative colitis // J. Clin. Pathol. — 1995. — Vol. 48, N 7. — P. 645–647.
4. Bansi D.S., Chapman R.W., Fleming K.A. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1996. — Vol. 8, N 9. — P. 881–885.
5. Cabral V.L., Misputen S.J., Catapani W.R. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Brazilian patients with inflammatory bowel disease // Hepatogastroenterology. — 2003. — Vol. 50. — P. 412–415.
6. Fekih M., Ben Hlima, Zitouni M. et al. Interest of serologic markers in inflammatory bowel disease. About 105 cases // Tunis. Med. — 2007. — Vol. 85, N 10. — P. 821–828.
7. Folwaczny C., Jochum M., Nachl N. et al. P-ANCA target antigens in ulcerative colitis // Z. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 36, N 8. — P. 625–626.
8. Hoffman G.S., Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies // Arthritis Rheum. — 1998. — Vol. 41, N 9. — P. 1521–1530.
9. Israeli E., Grotto I., Gilburd B. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease // Gut. — 2005. — Vol. 54, N 9. — P. 1232–1236.
10. Kull K., Salupere R., Uibo M., Salupere V. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Estonian patients with inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45, N 24. — P. 2132–2137.
11. Lindgren S., Floren C.H., Lindhagen T. et al. Low prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis with long-term remission // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1995. — Vol. 7, N 6. — P. 563–568.
12. Loch H., Skogh T., Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis and ulcerative colitis // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59, N 11. — P. 898–903.
13. Lombardi G., Annesse V., Pieroli A. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Clinical role and review of the literature // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol. 43, N 7. — P. 999–1007.
14. Macrowiecka A., Gasiorska A., Mafecka-Panas E. Assessment of usefulness of anti-Saccharomyces cerevisiae and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with unspecific inflammatory bowel disease // Pol. Merkur. Lek. — 2004. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 22–26.
15. Merkel P.A., Polissin R.P., Chang Yu. et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126, N 11. — P. 866–873.
16. Preda C.H., Vermeire S., Rutgeerts P. et al. Prevalence and significance of perinuclear anti-neutrophil antibodies (pANCA) in Romanian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis // Rom. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 14, N 4. — P. 357–360.
17. Quinton J.F., Sendid B., Reumaux D. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role // Gut. — 1998. — Vol. 42, N 6. — P. 788–791.
18. Roozendaal C., Pogany K., Hummel E.J. et al. Titres of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity // QJM. — 1999. — Vol. 92, N 11. — P. 651–658.
19. Rump J.A., Roth M., Scholmerich J. et al. A new type of ANCA in sera of patients with ulcerative colitis: effects of therapy and disease severity on serum titer // Immunol. Infect. — 1992. — Vol. 20. — P. 16–18.
20. Sandborn W.J., Landers C.J., Tremaine W.J., Targan S.R. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of leftsided ulcerative colitis: results of a pilot // Mayo Clin. Proc. — 1996. — Vol. 71. — P. 431–436.
21. Sandborn W.J., Loflus E.V., Colombel J.F. et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease // Inflammatory Bowel Dis. — 2001. — Vol. 7, N 3. — P. 192–201.
22. Targan S.R., Karp L.C. Serology and laboratory markers of disease activity // Inflammatory bowel diseases / Eds. R.B. Sartor, W.J. Sandborn. — 6th ed. — Saunders, 2004. — P. 442–450.
23. Targan S.R., Landers C.J., Cobb L. et al. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells of ulcerative colitis patients // J. Immunol. — 1995. — Vol. 155, N 6. — P. 3262–3267.
24. Vasiliauskas E.A., Kam L.J., Karp L.C. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics // Gut. — 2000. — Vol. 47, N 4. — P. 487–496.
25. Vasiliauskas E.A., Plevy S.E., Landers C.J. et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110. — P. 1810–1819.
26. Vecchi M., Bianchi M.B., Calabresi C. et al. Longterm observation of the perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody status in ulcerative colitis patients // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33. — P. 170–173.
27. Vecchi M., Bianchi M.B., Sinico R.A. et al. Antibodies to neutrophil cytoplasm in Italian patients with ulcerative colitis: sensitivity, specificity and recognition of putative antigens // Digestion. — 1994. — Vol. 55, N 1. — P. 34–39.
28. Vergara T., Cofre P., Cifuentes S. et al. Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and Saccharomyces cerevisiae antibodies among patients with ulcerative colitis // Rev. Med. Chil. — 2006. — Vol. 134, N 8. — P. 960–964.
29. Xiao H., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 955–963.

УДК 616.36-002:578.891-06

Диагностика болезни Вильсона*

Diagnostics of Wilson disease

Цель обзора. Ознакомить с современными методами диагностики, лечения и наблюдения за пациентами с болезнью Вильсона (БВ).

Основные положения. Диагноз болезни Вильсона должен быть исключен у каждого больного с патологией печени неуточненной этиологии в возрасте от 3 до 55 лет. Резкое снижение уровня церулоплазмина (ЦПН) в сыворотке крови (менее 50 мг/л или менее 5 мг/дл) должно расцениваться как убедительное доказательство в пользу диагноза БВ. При умеренных или субнормальных значениях этого показателя необходимо проводить дальнейшие обследования. Нормальный уровень ЦПН не может исключать диагноз БВ.

С целью уточнения диагноза требуется исследование обмена меди.

Оценка неврологического статуса и радиологическое исследование головного мозга (предпочтительно магнитно-резонансное) должны проводиться до начала лечения всех пациентов с неврологической формой БВ, лучевые методы служат также средством дифференциальной диагностики. Проведение генетического анализа целесообразно при возникновении диагностических трудностей. У каждого пациента с острой печеночной недостаточностью и отрицательной реакцией Кумбса на внутрисосудистый гемолиз, умеренным повышением активности сывороточных аминотрансфераз или пониженным уровнем щелочной фосфатазы требуется исключать БВ.

Первичная терапия больных с клинической симптоматикой должна включать хелатирующий препарат (D-пеницилламин или триентин). Необходимо избегать употребления пищевых продуктов и воды с высоким содержанием меди, особенно в первый год лечения. Лечение пресимптомных больных или пациентов на поддерживающей терапии можно проводить с помощью хелатора или цинка. Острая печеночная недостаточность, вызванная БВ, служит показанием для немедленной трансплантации печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом, не чувствительные к терапии хелаторами, должны расцениваться как кандидаты на проведение трансплантации. Во время беременности лечение БВ продолжается, но более низкими дозами хелаторов меди.

The aim of review. To present modern methods of diagnostics, treatment and monitoring of patients with Wilson disease (WD).

Original positions. Diagnosis of Wilson disease should be excluded at each patient with liver disease of non-specified etiology at the age of 3 to 55 years. Dramatic decrease of ceruloplasmin level (CP) in blood serum (less than 50 mg /l or less 5 mg/dl) should be regarded as the convincing proof for the benefit of WD diagnosis. At moderate or subnormal values of this parameter it is necessary to carry out further tests. Normal CP level cannot exclude WD diagnosis.

To specify the diagnosis investigation of copper metabolism is required.

Evaluation of neurologic status and radiological study of the brain (preferably – magnetic-resonance) should be done prior to onset of treatment in all patients with neurologic form of WD, radiological methods serve for differential diagnostics purpose. Genetic analysis is expedient at diagnostic difficulties. At each patient with acute liver failure and negative Coombs test for intravascular hemolysis, moderate elevation of serum aminotransferases activity or decreased level of alkaline phosphatase WD should be excluded.

Primary treatment of patients with clinical symptomatology should include chelating agent (D-Penicillaminum or trientine). It is necessary to avoid the use of food products and water with high contents of copper, especially in the first year of treatment. Treatment of presymptomatic patients or patients at maintenance therapy can be carried out with the help of chelator or Zinc. The acute liver failure caused by WD, serves as the indication for immediate liver transplantation. Patients with decompensated cirrhosis, tolerant to chelator therapy, should be regarded as candidates for transplantation. During pregnancy WD treatment proceeds, but by the lower doses of copper chelators.

Conclusion. Wilson disease – is one of the first diseases of liver for which effective method of treatment has been found. WD was a fatal disease before methods of its treatment have been developed 50 years ago. Discovering and introduction of D-Penicillamine in clinical practice revolutionized WD treatment. The most effective method, allowing to keep life to the patient, is orthotopic transplantation of the liver.

*Окончание статьи планируется опубликовать в очередном номере журнала.

Заключение. Болезнь Вильсона – одно из первых заболеваний печени, для которого был найден эффективный метод лечения. До того как 50 лет назад еще не были разработаны методы ее терапии, БВ представляла собой фатальное заболевание. Открытие и внедрение в практику D-пенициллина революционизировало лечение БВ. Наиболее эффективным способом, позволяющим сохранить жизнь пациенту, служит ортотопическая трансплантация печени.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, диагностика, генетические исследования, D-пеницилламин, ортотопическая трансплантация печени.

Key words: Wilson disease, diagnostics, genetical studies, D-Penicillaminum, orthotopic transplantation of the liver.

Настоящие рекомендации разработанные AASLD (Американская ассоциация по изучению болезней печени) представляют собой доказательный подход к диагностике и лечению пациентов с болезнью Вильсона (БВ). Существенной проблемой, связанной с публикациями по БВ, является то, что пациенты относительно редко попадают в крупные когортные или рандомизированные контролируемые исследования. Более того, большинство вариантов лечения были разработаны в то время, когда доступность лекарственных препаратов была значительно ниже, чем на сегодняшний день.

Изложенные в статье положения предназначены для применения в практической врачебной деятельности и позволяют выбрать способы диагностики, профилактики и лечения заболевания. Специфические рекомендации основаны на имеющейся в данный период информации.

Установлено, что медь представляет собой важный микроэлемент, который является кофактором многих белков. Ее среднее диетическое потребление – 2–5 мг/сут. Рекомендуемый уровень – 0,9 мг/сут. Большая часть поглощаемой меди выводится из организма. Медь всасывается из кишечника в основном в двенадцатиперстной кишке и в проксимальных отделах тощей кишки с помощью энтероцитов. Далее она транспортируется в систему портального кровообращения и печень, связываясь с альбумином и аминокислотным гистидином. В печени медь активно выводится из циркуляции. Некоторое ее количество утилизируется для метаболических процессов. В печени синтезируется и секретируется также медьсодержащий белок *церулоплазмин* (ЦПН). Остальная медь выводится через желчевыводящие пути. Процессы, препятствующие выводу меди через желчь, могут привести к ее повышенному накоплению в печени.

БВ (известная также под названием гепатоленкулярная дегенерация) впервые была описана в 1912 г. Кинниром Вильсоном (Kinnear Wilson) как «прогрессирующая лентукулярная дегенерация» – семейное летальное неврологическое

заболевание, сопровождающееся хроническим поражением печени, приводящим к циррозу. В течение нескольких последующих десятилетий роль меди в патогенезе БВ была точно определена аутомно – рецессивной модели наследования БВ. В 1993 г. был выявлен патологический ген, ответственный за развитие БВ. Этот ген (*ATP7B*) кодирует металлопереносщую аденозинтрифосфатазу Р-типа, которая в основном экспрессируется в гепатоцитах и действует как трансмембральный переносчик меди. Отсутствие или ослабление функции белка *ATP7B* приводит к уменьшению выведения меди из печени. Это вызывает накопление ее в органе и соответственно его повреждение. В конце концов, медь выходит в кровеносную систему и откладывается в других органах, преимущественно в головном мозге, почках и радужной оболочке глаза. Невозможность внедрения меди в церулоплазмин является дополнительным последствием потери функционального белка *ATP7B*. Продукция и секреция в печени церулоплазмينا без меди – апоцерулоплазмينا – приводит к снижению уровня ЦПН у большинства пациентов с БВ. Это объясняется коротким периодом полураспада апоцерулоплазмينا.

Распространенность БВ в мире в среднем составляет приблизительно 30 человек на миллион. Клинически она может проявляться как заболевание печени, как прогрессирующее неврологическое заболевание (когда дисфункция печени не столь очевидна или иногда вообще отсутствует) или как психиатрическое заболевание. Как заболевание печени БВ чаще всего встречается у детей и молодых людей. Симптомы ее в любой возрастной группе нередко бывают неспецифичны.

До того как 50 лет назад еще не были разработаны методы лечения БВ, она представляла собой фатальную патологию. БВ считается одним из первых заболеваний печени, для которого был найден эффективный метод терапии. Первым хелатирующим препаратом стал представленный в 1951 г. *british anti-lewisite* – *британский антилюизит* (БАЛ, или димеркаптопропанол).

Идентификация и тестирование в 1956 г. Джоном Уолшем (John Walsh) орального препарата D-пенициллина революционизировало лечение БВ. Другими вариантами терапии стало применение солей цинка для блокирования кишечного всасывания меди, *тетратиомолибдата* (ТМ) для хелатирования меди и блокирования ее кишечного всасывания, а также ортотопической трансплантации печени. Последний метод является жизнесберегающим и наиболее эффективным в лечении данного заболевания.

Клинические проявления

Улучшающееся за многие годы качество диагностики позволило проводить более систематизированную оценку пациентов с подозрением на БВ до развития неврологической симптоматики. Эти методы включают в себя обнаружение *колец Кайзера–Флейшера* (кольца КФ) на радужной оболочке глаза, выявление у большинства больных пониженной концентрации церулоплазмينا в крови и возможность установления содержания меди в печени с помощью чрескожной биопсии органа. В последнее время молекулярная диагностика позволяет определять схемы гаплотипов или полиморфизм ДНК, окружающей *АТР7В*, что может использоваться для идентификации заболевания у ближайших родственников впер-

вые выявленного пациента или для определения мутаций специфического *АТР7В* на обоих аллелях хромосомы 13.

У больных *циррозом печени* (ЦП), с неврологической симптоматикой и кольцами Кайзера–Флейшера БВ диагностируется легко, так как это классическая картина заболевания. Пациенты с заболеванием печени в возрасте от 5 до 40 лет с повышенным уровнем ЦПН в сыворотке крови и кольцами КФ также в основном представляют собой классический случай. Тем не менее, около половины больных с поражением печени, не имеющих двух из трех патологических критериев, представляют определенную сложность в постановке диагноза. Более того, как и в случаях других заболеваний печени, пациенты обращаются за медицинской помощью только тогда, когда появляются клинические признаки болезни.

Трудности связаны и с тем, что в настоящее время генетическая диагностика *de novo* дорога и не всегда доступна (а иногда мало достоверна). Для точного распознавания БВ необходима комбинация клинических симптомов и изменений в биохимических анализах (рис. 1). Балльная система, направленная на раннее выявление БВ у детей и призванная облегчить диагностику, основана на оценке ключевых параметров. В идентификации заболевания у детей больного БВ может быть применено также молекулярное

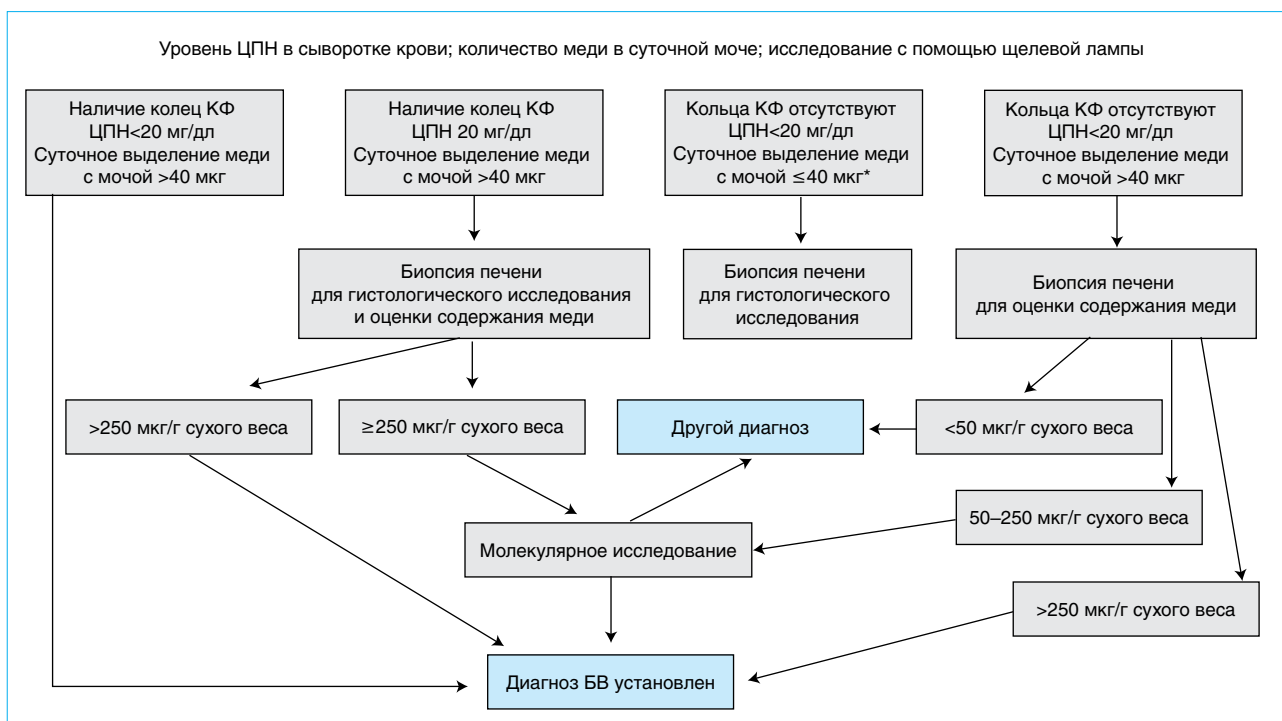


Рис. 1. Алгоритм диагностики болезни Вильсона

Молекулярное исследование означает подтверждение гомозиготности по одной мутации или определение двух мутаций, составляющих смешанную гетерозиготность.

*Необходимо убедиться в адекватности сбора суточной мочи. Перевод на международную систему единиц: ЦПН 20 мг/дл или 0,2 г/л; суточное выделение меди с мочой > 40 мкг или 0,6 ммоль. Нормальный уровень ЦПН в различных лабораториях может варьировать.

Клинические признаки у пациентов с болезнью Вильсона

Проявления БВ	Симптомы
Печеночная форма	Бессимптомная гепатомегалия Изолированная спленомегалия Постоянно повышенный уровень активности аминотрансфераз в сыворотке крови Жировая печень Острый гепатит Аутоиммуноподобный гепатит Цирроз: компенсированный или декомпенсированный Острая печеночная недостаточность
Неврологическая форма	Двигательные нарушения (тремор, непроизвольные движения) Слюнотечение, дизартрия Ригидная дистония Псевдобульбарный паралич Вегетативная дистония Мигреноподобные головные боли Бессонница Припадки
Психиатрическая форма	Депрессия Невротическое поведение Изменения личности Психоз
Другие системы	Офтальмология: кольца Кайзера—Флейшера Дерматологические изменения: язвы Патология почек: аминоацидурия и нефролитиаз Патология скелета: ранний остеопороз и артрит Кардиомиопатия, нарушения ритма Панкреатит Гипопаратиреоидизм Менструальные нарушения; бесплодие; повторные выкидыши

генетическое исследование с использованием гаплотипирования или прямого анализа мутаций.

Разнообразие клинических проявлений.

Спектр поражений печени, встречающихся при БВ, показан в таблице. Они могут быть очень разнообразны — начиная от бессимптомных биохимических отклонений и заканчивая острой печеночной недостаточностью. У детей симптоматика может полностью отсутствовать. Гепатомегалия или повышение активности сывороточных аминотрансфераз могут выявляться случайно.

Некоторые пациенты переносят кратковременное заболевание, сходное с острым вирусным гепатитом, у других симптомы не отличимы от таковых при аутоиммунном гепатите. В определенном проценте случаев регистрируются только изменения в биохимических показателях или гистологические признаки стеатоза при биопсии печени. У многих пациентов отмечаются симптомы хронического заболевания печени и имеются доказательства компенсированного или декомпенсированного цирроза. Иногда может наблюдаться изолированная спленомегалия, вызванная умеренным ЦП с портальной гипертензией. БВ может проявиться также острой печеночной недостаточностью с гемолитической анемией и отрицательной пробой Кумбса, острой почечной недостаточностью. У некоторых больных возможны преходящие эпизоды желтухи, вызван-

ной гемолизом. На БВ может указывать слабо выраженный гемолиз при отсутствии клинических признаков заболевания печени. В одном из исследований такой тип гемолиза был выявлен у 25 из 220 пациентов и проявлялся как единичный острый эпизод с последующим рецидивированием или представлял собой хронический процесс. В Японии в исследовании 283 больных, страдавших БВ, только у 3 был выявлен изолированный острый гемолиз, но он отмечался и у четверти пациентов с жалобами на желтуху. Пациенты с подтвержденной БВ и жалобами на желтуху в прошлом также могли переносить эпизоды гемолиза.

Больные с выраженным аутоиммунным гепатитом, выявленным в детстве, или взрослые с подозрением на аутоиммунный гепатит, которые плохо поддаются терапии, должны быть тщательно обследованы на предмет БВ, поскольку повышенный уровень сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител обнаруживается при обоих заболеваниях.

Неврологические симптомы при БВ обычно проявляются позже, чем поражение печени. Чаще всего это происходит на третьем десятилетии жизни, но может возникнуть и в детстве (рис. 2). У детей встречаются ранние умеренные признаки БВ — изменения поведения, отставание в учебе или неспособность выполнять координационные

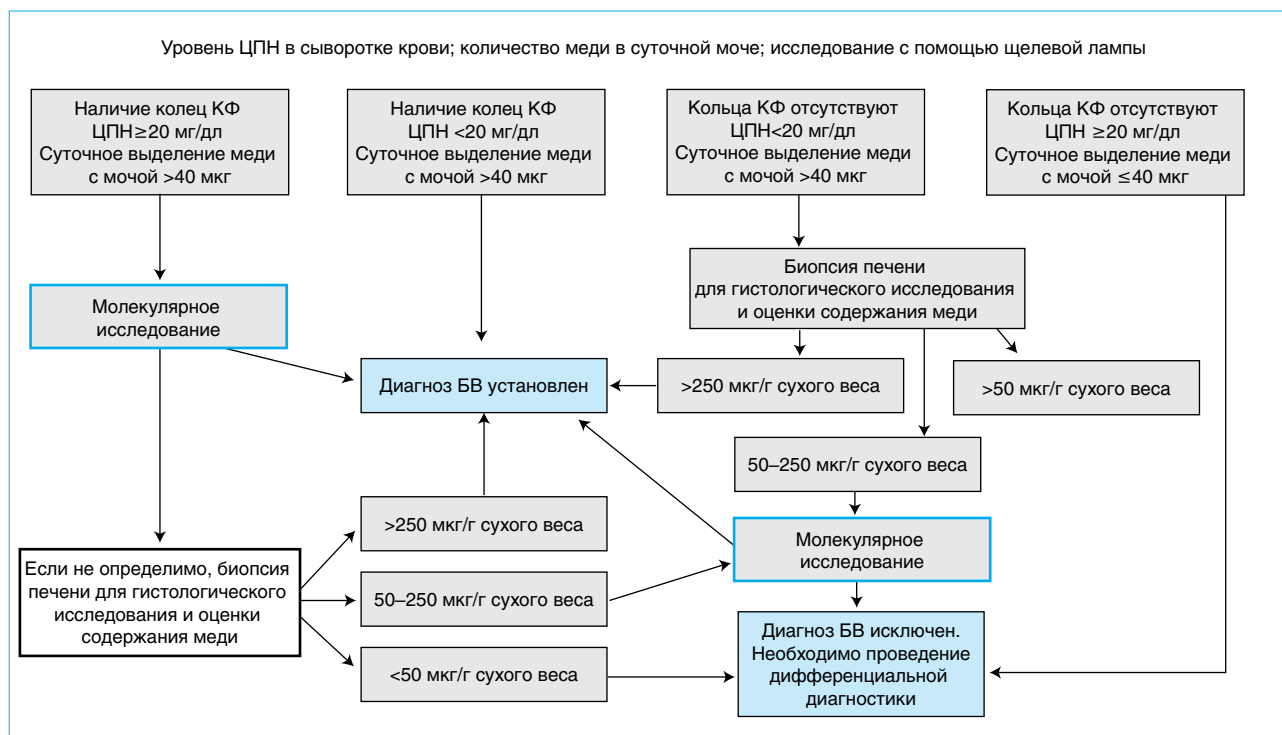


Рис. 2. Алгоритм диагностики болезни Вильсона у пациентов с неврологическими или психическими расстройствами с поражением печени или без него
Молекулярное исследование означает подтверждение гомозиготности по одной мутации или определение двух мутаций, составляющих смешанную гетерозиготность.

*Необходимо убедиться в адекватности сбора суточной мочи. Перевод на международную систему единиц: ЦПН < 20 мг/дл или 0,2 г/л; суточное выделение меди с мочой > 40 мкг или 0,6 ммоль. Нормальный уровень ЦПН в различных лабораториях может варьировать

действия. Может изменяться почерк — напоминает мелкий и неразборчивый почерк при болезни Паркинсона (микрография). Другими частыми симптомами при неврологическом поражении являются тремор, отсутствие моторной координации, слюнотечение, дизартрия, дистония и спастичность. В связи с псевдобульбарным параличом может отмечаться преходящая дисфагия, в тяжелых случаях с риском развития аспирации. Иногда наблюдается вегетативная дистония. В редких случаях — мигрень и бессонница. Психиатрические симптомы кроме поведенческих изменений включают в себя депрессию, тревожность и даже психоз. У многих пациентов с неврологической или психиатрической симптоматикой может присутствовать ЦП, но чаще всего проявлений поражения печени нет.

Помимо неврологических и психиатрических симптомов у пациентов с БВ возможна другая серьезная внепеченочная патология: поражение почек (аминоацидурия и нефролитиаз), аномалии двигательной системы (ранний остеопороз, артриты), кардиомиопатия, панкреатит, гипопаратиреоидизм, бесплодие и повторные выкидыши.

Возрастные особенности. Исключая случаи отсутствия симптомов у детей больного БВ, возраст, при котором болезнь может проявиться

и быть диагностирована, может быть меньше или больше того, что принято считать. Обычно он варьирует от 5 до 35 лет. Все чаще БВ с атипичной симптоматикой наблюдается у детей моложе 2 лет. Имеется сообщение о развитии ЦП у 3-летних и об острой печеночной недостаточности у 5-летних детей. Наиболее пожилым больным, у которых диагноз БВ подтвержден обнаружением мутаций *ATP7B* с помощью молекулярных исследований, было 70 и более лет. В основном диагноз БВ рассматривается у пациентов моложе 40 лет, при конкурентных неврологических или психиатрических симптомах, гистологических и биохимических изменениях, позволяющих предположить наличие данного заболевания; у лиц старшего возраста требуется проведение дальнейших исследований.

Кольцо Кайзера–Флейшера. Этот симптом свидетельствует о накоплении меди в десцеметовой оболочке радужки глаза. При прямом исследовании кольцо КФ представляет собой полосу золотисто-коричневого пигмента около лимба роговицы. С помощью щелевой лампы опытный офтальмолог может выявить его у большинства рассматриваемой категории больных. Этот симптом не полностью специфичен для БВ, так как может наблюдаться при хронических

холестатических заболеваниях (редко), а также у детей с неонатальным холестазом. Статистика свидетельствует, что кольца КФ присутствуют только у 44–62% больных с поражением печени в момент установления диагноза БВ. У детей с признаками заболевания печени они, как правило, не обнаруживаются. Указанный симптом практически всегда встречается у пациентов с неврологической симптоматикой, но даже в этом случае у 5% больных он отсутствует.

При БВ может быть выявлена и другая офтальмологическая патология, в частности катаракта, определяемая с помощью щелевой лампы и представляющая собой признак отложения меди в хрусталике. Такая катаракта не вредит зрению. При успешном медикаментозном лечении или трансплантации печени кольца КФ и катаракты постепенно исчезают, хотя этот эффект не коррелирует с разрешением клинической симптоматики. Рецидив офтальмологических проявлений БВ у пролеченного пациента предполагает неэффективность терапии.

Диагностические исследования

Биохимические анализы. При БВ в основном наблюдается *патологическая активность аминотрансфераз* в сыворотке крови — *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ). У многих пациентов степень ее повышения невысока и не отражает тяжесть поражения печени.

Церулоплазмин. Этот белок, 132-kDa, синтезируется преимущественно в печени и представляет собой реагент острой фазы заболевания. Большая часть вещества секретируется в циркуляцию из гепатоцитов в виде переносящего медь белка, содержащего 6 атомов меди на одну молекулу церулоплазмينا (холоцерулоплазмин). В остающейся части белка меди нет (апоцерулоплазмин).

ЦПН, представляющий собой феррооксидазу, является главным переносчиком меди в системе кровообращения, отвечающим за 90% транспорта данного микроэлемента у здорового человека. Церулоплазмин — это оксидоза оксида азотной кислоты, влияющая на гомеостаз оксида. Он действует в роли оксидазы на такие вещества, как *p*-фениламин диамид и *o*-дианизидин, что обосновывает необходимость ферментативного исследования белка. Уровень ЦПН в сыворотке крови можно определять также ферментативным методом, оценивая медьзависимую активность оксидазы по отношению к вышеперечисленным веществам. Его можно измерять и с помощью антителозависимых методов, таких как радиоиммунный метод, радиальная иммунодиффузия или нефелометрия. Результаты этих анализов в основном расцениваются как эквивалентные, но

при применении радиоиммунных методов в клинической практике содержание ЦПН часто бывает завышенным, так как эти методы не различают холоцерулоплазмин и апоцерулоплазмин.

Таким образом, концентрацию ЦПН в качестве диагностического критерия трудно интерпретировать. Данный показатель повышается за счет острого воспаления и в состояниях, связанных с гиперэстрогемией (например, при беременности, применении эстрогенов в терапевтических целях и при использовании некоторых оральных контрацептивов).

Уровень церулоплазмينا очень низок в младенческом возрасте (до 6 месяцев), затем в раннем детстве он начинает превышать нормальные значения у взрослых (приблизительно 300–500 мг/л), а затем снижается. При БВ содержание ЦПН обычно понижено, но такие же значения можно наблюдать и при некоторых других патологических процессах с выраженной кишечной или почечной потерей белка, при тяжелых терминальных стадиях заболевания печени любой этиологии или при некоторых редких неврологических болезнях. О низком уровне ЦПН и/или панцитопении у больных с дефицитом меди сообщалось в случаях, когда в состав парентерального питания не были добавлены микроэлементы, а также при болезни Менкеса (генетического заболевания, связанного с X-хромосомой и выражающегося в нарушении транспорта меди за счет мутаций *ATP7A*). У пациентов с редким состоянием ацерулоплазминемии отсутствие белка всецело обусловлено мутациями в гене церулоплазмينا на хромосоме 3, но у них определяется гемосидероз, а не накопление меди.

Концентрация ЦПН менее 200 мг/л (менее 20 мг/дл) — хотя в различных лабораториях могут применяться разные нормы — считается соответствующей диагнозу БВ, особенно при наличии колец КФ. Проспективные исследования с определением только этого параметра в качестве скринингового теста при заболеваниях печени показали, что его субнормальные величины имеют очень низкую позитивную прогностическую значимость. Из 2867 пациентов лишь у 17 определялись субнормальные показатели ЦПН и только у одного была диагностирована БВ.

Другие недавно опубликованные сообщения также указывают на ограниченные возможности данного теста для постановки диагноза. В одной из работ описываются 12 из 55 пациентов с БВ, у которых отмечался нормальный уровень ЦПН при отсутствии колец КФ. Еще в одном исследовании у 6 из 22 больных содержание этого белка было выше 170 мг/л (выше 17 мг/дл) и у 4 из них отсутствовали кольца КФ. В одном из педиатрических исследований у 3 из 26 детей уровень ЦПН превышал 150 мг/л (15 мг/дл), а в другом, проведенном ранее, у 10 из 28 детей с БВ

данный показатель был ≥ 200 мг/л (20 мг/дл). Тем не менее, большинство авторов, основываясь на сообщениях по БВ за несколько десятилетий, начиная с середины 1950-х годов, указывают, что у 90–100% таких больных концентрация ЦПН находится в субнормальном диапазоне. Более того, использование рассматриваемого показателя для диагностики БВ осложняется перехлестом с некоторыми гетерозиготами. Приблизительно у 20% гетерозиготов отмечается снижение сывороточного уровня ЦПН.

Мочевая кислота. При ранних клинических проявлениях поражения печени или нервной системы содержание мочевой кислоты в сыворотке крови может быть снижено за счет ассоциированной дисфункции почечных канальцев (синдром Фанкони). Доказательств для определения прогностической значимости этого факта в настоящее время недостаточно.

Уровень меди в сыворотке крови. Хотя БВ представляет собой заболевание, связанное с перегрузкой медью (что включает в себя внедрение ее в церулоплазмин) уровень микроэлемента в сыворотке крови обычно снижен пропорционально снижению уровня церулоплазмينا. У пациентов с тяжелым поражением печени концентрация меди может оставаться в нормальных пределах, несмотря на снижение содержания ЦПН. В условиях острой печеночной недостаточности, вызванной БВ, количество меди в сыворотке крови может быть значительно повышено вследствие резкого высвобождения металла из тканей.

Нормальный или повышенный сывороточный уровень меди при сниженном уровне церулоплазмينا указывает на увеличение содержания меди, не связанной в крови с ЦПН. Определение данного показателя было предложено как диагностический тест на БВ. У большинства нелеченных пациентов он выше 25 мкг/дл (250 мкг/л) при норме менее 15 мкг/дл (или 150 мкг/л). Уровень меди, не связанной с ЦПН, обычно оценивается по значениям обоих показателей. Количество связанной меди составляет приблизительно 3,15 мкг на миллиграмм церулоплазмينا.

Таким образом, количество несвязанной меди представляет собой разницу между ее концентрацией в микрограммах на децилитр и содержанием церулоплазмينا в миллиграммах на децилитр, умноженную на 3 (в Международной системе единиц медь и церулоплазмин измеряются «на литр»; фактор конверсии не изменяется, но нормальное референтное значение составляет менее 150 мкг/л). Уровень меди, не связанной с ЦПН, может повышаться при острой печеночной недостаточности любой этиологии (не только при БВ). Он может быть повышен также при хроническом холестазе и в случаях отравления медью.

Главной проблемой при определении концен-

трации не связанной с церулоплазмином меди в качестве диагностического теста является то, что достоверность получаемых при этом результатов зависит от адекватности применяемых для расчетов методов. Если измерение уровня меди в сыворотке крови выполнено неточно или (в более частой ситуации) при измерении содержания церулоплазмينا переоценивается количество холоцерулоплазмينا, тогда показатель меди, не связанной с ЦПН, не может быть интерпретирован, поскольку может иметь негативное значение. Большую роль он может играть при мониторинге пациентов в фармакологических исследованиях, чем при диагностике БВ. Падение уровня меди, не связанной с ЦПН, ниже 5 мкг/дл (50 мкг/л) свидетельствует о системной ее недостаточности, которая может развиваться у лиц, получающих длительное лечение.

Выделение меди с мочой. Для диагностики БВ и проведения мониторингирования может оказаться полезным определение количества меди, выделяемой с мочой за сутки. Суточная мочевая экскреция отражает количество меди, не связанной с церулоплазмином, в системе кровообращения. Исходные исследования мочи могут предоставить полезную диагностическую информацию, поскольку медь не откладывается в выделительной системе и выводится полностью. В однократных анализах мочи по сравнению с суточными отмечается высокая степень вариабельности, что не дает возможности использовать эти данные. Объем суточной мочи и общее количество в ней креатинина позволяют оценить полноту выделения меди. Традиционно нормой, принятой в диагностике БВ, считается показатель более 100 мкг/сут (более 1,6 ммоль/сут) у пациентов с наличием симптоматики заболевания. В недавно проведенных исследованиях установлено, что исходные суточные величины могут быть ниже 100 мкг/сут у 16–23% первичных пациентов с БВ. Референтные значения для нормального суточного выведения меди с мочой варьируют в различных лабораториях. Во многих из них уровень 40 мкг/сут (0,6 ммоль/сут) расценивается как верхний лимит нормы. Вероятно, это является пороговым значением для постановки диагноза.

Интерпретация показателя суточного выведения меди с мочой может оказаться сложной из-за перехлеста клинических проявлений при других поражениях печени и у гетерозиготов, у которых также могут отмечаться изменения данного критерия. Больные с подтвержденным хроническим поражением печени (включая аутоиммунный гепатит) могут иметь исходный уровень суточного выделения меди с мочой порядка 100–200 мкг/сут (1,6–3,2 ммоль/сут). В одном из исследований у 5 из 54 пациентов с хроническим заболеванием печени экскреция меди с мочой превышала

100 мкг/сут. О наличии перехлеста сообщалось также у детей с аутоиммунным гепатитом.

Определение выведения меди с мочой при применении D-пенициллина может быть полезным дополнительным диагностическим тестом. Такое исследование было стандартизировано только в педиатрии: 500 мг D-пенициллина вводилось орально в начале исследования и повторно через 12 ч во время сбора суточной мочи вне зависимости от массы тела. По сравнению с другими заболеваниями печени (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, острая печеночная недостаточность) при выделении с мочой меди более 1600 мкг/сут четко дифференцируется наличие БВ. Недавнее исследование, посвященное эффективности этого теста у детей, показало его полезность при остром заболевании печени у пациентов с БВ (чувствительность 92%). Однако этот тест малоэффективен для исключения диагноза БВ у асимптомных детей больного (чувствительность составила только 46%). В других работах предсказательное значение величины 25 ммоль/сут расценено как менее 100%. Этот тест использовался также у взрослых, но в различных работах применялись разные дозы D-пенициллина и режим его введения.

Определение исходного уровня выделения меди с мочой представляет собой важную, но не единственную часть процедуры скринирования детей пациентов с БВ.

Концентрация меди в паренхиме печени.

Содержание меди в печени ≥ 250 мкг/г сухого веса остается лучшим биохимическим доказательством наличия БВ. Тем не менее, этот пороговый уровень часто критикуется как слишком завышенный и основанный на относительно небольшом количестве исследований. Работа, в которой рассматривалось 114 генетически подтвержденных случаев БВ, предполагает пороговый уровень 70 мкг/г сухого веса печени, что при выраженном повышении чувствительности метода сопровождается некоторой потерей его специфичности. В другом крупном исследовании у всех пациентов содержание меди в паренхиме определялось, как минимум, в 95 мкг/г сухого веса и за исключением 8% больных составляло ≥ 250 мкг/г. Нормальное содержание меди редко превышает показатель в 50 мкг/г. Концентрация меди у гетерозиготов, хотя и бывает часто повышена, но не выходит за пределы 250 мкг/г сухого веса. При длительно протекающих холестатических заболеваниях уровень меди также может превышать эти показатели. Существенное увеличение ее содержания в паренхиме может быть выявлено и при синдромах идиопатического медного токсикоза (например, при индийском детском циррозе).

Для количественной оценки содержания меди сухой биоптат ткани печени помещается в свободный от данного металла контейнер. Биоптат

(или часть его) должен быть высушен за ночь в вакуумной печи или, что предпочтительнее, немедленно заморожен для передачи в соответствующую лабораторию. Для проведения исследования могут быть применены также образцы, хранящиеся в парафине.

Главной проблемой установления диагностической ценности определения концентрации меди в паренхиме печени является то, что в терминальных стадиях БВ распределение металла в органе часто негетогенно. В тяжелых случаях заболевания узлы, в которых гистохимически медь отсутствует, располагаются рядом с цирротическими узлами, изобилующими медью. Таким образом, уровень меди может быть недооценен по причине взятия неудачного образца паренхимы. В педиатрических исследованиях было показано, что такая ошибка достаточно часто делает данный метод недостоверным у пациентов с циррозом и клинически подтвержденной БВ. В целом точность метода повышается при адекватном размере биоптата (рекомендуемая длина 1–2 см). Технических проблем получения биопсийного материала у пациента с декомпенсированным ЦП или тяжелой коагулопатией можно избежать при использовании трансъюгулярной биопсии. Тем не менее, определение содержания меди в паренхиме очень важно у больных молодого возраста, поскольку у них гепатоцеллюлярная медь располагается цитоплазматически и, следовательно, не может быть обнаружена с помощью рутинных гистохимических методов.

Радиологическое исследование меди. У пациентов с БВ и нормальным содержанием церулоплазмينا уровень включения радиоактивной меди в этот белок значительно снижен по сравнению со здоровыми людьми и гетерозиготами. Неспособность включения меди в плазменный белок внутри гепатоцита отмечается у всех гомозиготных пациентов с БВ. Данное исследование в настоящее время используется редко из-за трудностей с получением изотопа. Альтернативой служит применение ^{65}Cu — нерадиоактивного изотопа, который определяется методом спектроскопии. Этот метод также не считается рутинным и малодоступен.

Результаты биопсии печени. При БВ наиболее ранними гистологическими изменениями в печени служат умеренный стеатоз (микро- и макроваскулярный), наличие гликогенированных ядер гепатоцитов и фокальный гепатоцеллюлярный некроз. Биопсия печени также может выявить классические гистологические признаки аутоиммунного гепатита. При прогрессировании поражения паренхимы может развиваться фиброз печени с переходом в ЦП. Последний обнаруживается у большинства пациентов с БВ в возрасте 10–20 лет. Обычно это макронодулярный цирроз, хотя иногда сообщается о микронодулярном

поражении печени. У лиц более старшего возраста при наличии неврологической симптоматики цирроз иногда не диагностируется. Однако гистологическая картина печени у них также изменена. В условиях острой печеночной недостаточности у пациентов с БВ при исследовании биоптата выявляются гепатоцеллюлярная дегенерация и резкое уменьшение функционирующей паренхимы, чаще всего на фоне цирроза. Апоптоз гепатоцитов — наиболее выраженный симптом при острой печеночной недостаточности, вызванной БВ.

Определение содержания меди в гепатоцитах с помощью рутинных гистохимических методов дает разнообразные результаты. На ранних стадиях заболевания медь располагается в основном в цитоплазме, связана с металлотioneином и не определяется гистохимически, на более поздних практически всегда обнаруживается в лизосомах. Ее содержание различно в цирротических узлах, а также в клетках печени на прецирротической стадии. Отсутствие гистохимически определяемой меди не отвергает диагноз БВ, и это исследование не имеет большого практического значения для диагностики. Связанный с медью белок может быть окрашен разными методами, включая роданин или орсеин. Более чувствительная окраска методом Тиммса с серой не является стандартной.

Ультраструктурный анализ образцов печеночной ткани на стадии стеатоза в настоящее время позволяет выявить специфические изменения в митохондриях. Особые схемы митохондриальной патологии могут обнаруживаться среди членов семьи, страдающей БВ. Типичными находками являются разнообразие размера и формы матричного материала, его повышенная плотность и многочисленные включения (в частности, жира и хрупкого гранулярного материала, который может быть медью). Наиболее выраженным изменением считается увеличение внутриампулярного пространства с расширением устья ампул, что создает впечатление наличия кист. В случае отсутствия холестаза эти изменения можно расценивать как патогномоничные для БВ. При адекватной хелатирующей терапии они могут исчезнуть. На поздних стадиях болезни присутствуют плотные депозиты меди в лизосомах. Ультраструктурный анализ может оказаться полезным дополнительным методом для дифференциальной диагностики между гетерозиготным носительством и наличием заболевания. Однако этот метод, не будучи стандартным, требует адекватной подготовки, поскольку часть биоптата должна быть сохранена для выполнения исследования.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) при БВ встречается редко, но недавно опубликованные работы показывают, что частота ее возникновения выше, чем предполагалось ранее. Сообщалось о клиническом случае, когда течение БВ осложнилось развитием холангиокарцино-

мы. Скрининг ГЦК при БВ не рекомендуется, поскольку коэффициент «стоимость — эффективность» такой процедуры в данной популяции еще необходимо оценить проспективно, по крайней мере для пациентов с ЦП.

Неврологические проявления БВ и радиологическое исследование головного мозга. Неврологически заболевание может манифестировать нарушением моторики с паркинсоническими признаками дистонии, гипертонией и ригидностью (хореальной или псевдосклеротической) с тремором и дизартрией. Иногда возникают мышечный спазм, который может привести к развитию контрактур, дисфония и дисфагия. Редко отмечается наличие полинейропатии или вегетативной дистонии. На данной стадии болезни применение *магнитно-резонансного исследования* (МРИ) или *компьютерной томографии* (КТ) головного мозга могут выявить структурную патологию в базальных ганглиях. При КТ чаще выявляется повышение их плотности, а при МРИ в режиме T2 — гиперчувствительность в области базальных ганглиев. У некоторых больных при использовании данных методов выраженная патология может обнаруживаться до появления клинических симптомов.

Неврологическое обследование должно проводиться у всех пациентов с БВ. В ряде случаев для оценки неврологического статуса у таких больных использовалась специфическая шкала Хантингтона.

Генетические исследования. В настоящее время молекулярные генетические исследования стали доступны для применения в клинической практике, например анализ родословной с использованием гаплотипов на основе полиморфизма гена БВ. Коммерчески это исследование доступно в некоторых специализированных лабораториях. Данный метод требует идентификации пациента (пробанда) в кругу семьи с помощью клинических и биохимических методов обследования. После выявления у пробанда мутации или гаплотипа в виде ди- и тринуклеотидных повторов вокруг *ATP7B* таким же способом исследуются специфические области ДНК всех ближайших родственников для исключения заболевания, его диагностики или определения гетерозиготного состояния. Может быть проведено также пренатальное тестирование, но клиническая значимость этой процедуры ограничена, так как после быстрого установленного уже после рождения ребенка диагноза есть время для назначения лечения.

Сегодня предпочтительно проведение прямого анализа мутаций. Однако интерпретация результатов этого исследования иногда затруднена в связи с тем, что большинство пациентов — гетерозиготы с различными мутациями в каждой аллели. На данный момент идентифицировано более 300 мутаций гена *ATP7B*, но не все они

вызывают заболевание. Уточнить сведения об этих мутациях можно в Интернете по адресу www.medgen.med.ualberta.ca/database.html. Указанный диагностический метод очень важен при обследовании определенных четко очерченных популяций, обладающих ограниченным спектром мутаций *АТР7В*. Они включают в себя жителей Сардинии, испанцев, исландцев, корейцев, японцев, жителей Тайваня и Канарских островов. Сходные с последней популяцией мутации выявлены в Бразилии. В Восточной Европе также отмечается преобладание мутаций Н1069Q. Корреляция «генотип — фенотип» при БВ затруднена из-за большого количества смешанных гетерозиготов и относительного малого количества гомозиготов.

Дифференциальная диагностика в целевых специфических популяциях

«Замаскированное» поражение печени. У пациентов с БВ, особенно молодых, клинические и гистологические изменения могут быть практически неотличимы от таковых при аутоиммунном гепатите. На предмет наличия БВ необходимо проведение тщательного обследования всех детей с доказанным диагнозом аутоиммунного гепатита, а также всех взрослых с предполагаемым указанным диагнозом, которые быстро и адекватно не ответили на терапию кортикостероидами. У некоторых больных БВ отмечается улучшение при применении короткого курса кортикостероидов в сочетании с соответствующей терапией основного заболевания. У части пациентов нельзя исключить конкурирующие диагнозы БВ и аутоиммунного гепатита. Стеатоз печени при БВ не так выражен, как при *неалкогольной жировой болезни печени* (НЖБП). Тем не менее, у части пациентов с БВ симптомы очень напоминают НЖБП или эти заболевания могут существовать независимо у одного и того же больного.

Острая печеночная недостаточность. У большинства пациентов с БВ и острой печеночной недостаточностью имеется характерная клиническая картина:

- гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза;
- коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К;
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности;
- относительно небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз (обычно менее 2000 МЕ/л) с самого начала клинических проявлений;
- нормальное или субнормальное значение *щелочной фосфатазы* (ЩФ) — обычно менее 40 МЕ/л;
- соотношение «мужчины — женщины» 2 : 1.

Для постановки правильного диагноза необходимо проявлять высокую клиническую настороженность, поскольку стандартные лабораторные методы не всегда позволяют отличить острую печеночную недостаточность при БВ от того же состояния, вызванного вирусной инфекцией или лекарственной токсичностью. По сравнению с острой печеночной недостаточностью другой этиологии у большинства пациентов с БВ отмечается относительно умеренное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, что часто приводит к недооценке тяжести состояния. Сывороточный уровень церулоплазмينا обычно понижен, однако прогностическая ценность этого исследования в условиях острой печеночной недостаточности незначительна. Уровень меди в сыворотке крови и ее суточное выделение с мочой существенно повышены. К сожалению, во многих лечебных заведениях невозможно быстрое получение данных показателей, поэтому диагностика должна быть основана на клинических проявлениях. Для подтверждения диагноза может быть использовано выявление колец Кайзера—Флейшера, но у 50% таких больных они могут отсутствовать. Быстрая постановка диагноза играет очень большую роль, так как этой категории пациентов для выживания требуется экстренная трансплантация печени.

У некоторых больных с острой печеночной недостаточностью, вызванной БВ, активность АсАТ в сыворотке крови может быть выше, чем активность АлАТ, что потенциально отражает повреждение митохондрий. Тем не менее, эти показатели достаточно часто и сильно варьируют, чтобы служить диагностическим критерием. Чаще в указанной ситуации отмечается низкая активность ЩФ, а соотношение ее уровня (в международных единицах на литр) и показателя общего билирубина (в миллиграммах на децилитр) составляет менее 2. Прогностический индекс, применяемый на момент постановки диагноза острой печеночной недостаточности у пациентов с БВ, который оценивает уровень выживаемости, основан на показателях общего билирубина, АсАТ в сыворотке крови и длительности протромбинового времени. Хотя данный индекс адекватно оценивает экстремальные случаи заболевания, он не слишком достоверен при более умеренной выраженности заболевания. Недавно этот индекс был переработан (теперь в него включены также показатели количества лейкоцитов и уровня альбумина в сыворотке крови) и, возможно, станет информативно более ценным.

Острая печеночная недостаточность часто служит первым клиническим проявлением повреждения печени у пациентов с БВ, однако при обследовании у них, как правило, выявляется прогрессирующий цирроз. Предполагается, что наличие интеркуррентных заболеваний, таких

как вирусная инфекция и лекарственная токсичность, может дать толчок быстрому прогрессированию печеночной патологии. Иногда у больных с острой печеночной недостаточностью, вызванной вирусным гепатитом, обнаруживается латентная БВ.

Пациенты с острой печеночной недостаточностью, вызванной БВ, включаются в высшую приоритетную группу листа ожидания для трансплантации печени по статусу 1A United Network for Organ Sharing независимо от наличия у них хронического заболевания печени.

Семейное скринирование. Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с БВ должны проходить скрининг на наличие у них заболевания (рис. 3). При этом требуется выявление кратковременных эпизодов желтухи в анамнезе, заболевания печени и ранней симптоматики неврологических отклонений. В процедуру скринирования входят также физикальный осмотр, определение в сыворотке крови уровней меди, церулоплазмينا, проведение функциональных печеночных тестов, включающих опреде-

ление активности сывороточных аминотрансфераз, содержания альбумина, а также конъюгированного и неконъюгированного билирубина. Измеряется количество меди, выделяемой с мочой за сутки, а с помощью щелевой лампы — наличие колец Кайзера—Флейшера. Лицам, у которых последние не выявляются, но имеются субнормальные показатели ЦПН и изменения печеночных тестов, показано проведение биопсии печени для подтверждения диагноза. Если это возможно, в качестве первичного скринирования необходимо молекулярное исследование мутаций гена *ATP7B* или изучение гаплотипа. Всем лицам старше 3—4 лет с выявленными при семейном скрининге симптомами заболевания должно быть назначено лечение.

Скрининг новорожденных. Определение церулоплазмينا в образцах мочи новорожденных или в крови методом Гатри может помочь в распознавании БВ. Однако для более точной диагностики рекомендуется применение более тонких методов исследования, включающих иммунологические.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Н.А. Власова — Особенности клинического течения, патогенеза, профилактики и лечения желчнокаменной болезни на фоне гиперхолестеринемии.

N.A. Vlasova — Features of clinical course, pathogenesis, prophylaxis and treatment of cholelithiasis on a background of hypercholesterinemia
(The theses for PhD degree)

Цель работы — изучить особенности клинического течения и метаболизма холестерина у больных *желчнокаменной болезнью* (ЖКБ) на фоне гиперхолестеринемии, оценить значение органо-препаратов для профилактики литогенеза.

Обследовано 246 больных ЖКБ. В зависимости от уровня *сывороточного холестерина* (ХС) были сформированы 2 группы: группу А составили 156 больных ЖКБ с гиперхолестеринемией, группу В — 89 больных ЖКБ с нормальным уровнем ХС. С учетом стадии болезни (I или II) в группах А и В были выделены подгруппы: АI — 117 больных ЖКБ I стадии, АII — 39 больных II стадии с гиперхолестеринемией, ВI — 65 больных ЖКБ I стадии и ВII — 24 больных II стадии без гиперхолестеринемии.

Больные обследовались до начала лечения и через 2 мес после. Оценивалась динамика клинических симптомов, эхографических изменений желчного пузыря, печени, показателей билиарной моторики, в частности *сократительной функции желчного пузыря* (СФЖП), параметров желчи, липидного спектра сыворотки крови, содержания *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК) в сыворотке крови и кале и его бактериологического исследования. Больные получали органо-препараты энтеросан и гепатосан в течение 2 мес.

В зависимости от варианта терапии больные были разделены на звенья:

— «Э» звено ($n=77$) — больные ЖКБ с I (A1: $n=38$, B1: $n=21$) и II стадиями (A2: $n=10$, B2: $n=8$), получавшие энтеросан по 0,3 мг 3 раза в день за 15–20 мин до еды;

— «Г» звено ($n=75$) — больные ЖКБ с I (A1: $n=38$, B1: $n=20$) и II стадиями (B1: $n=10$, B2: $n=7$), принимавшие гепатосан по 0,4 мг (2 капсулы) 2 раза в день утром за 15–20 мин до еды и на ночь;

— «Э+Г» звено ($n=68$) — больные ЖКБ с I (A1: $n=35$, B1: $n=19$) и II стадиями (B1: $n=9$, B2: $n=5$), получавшие энтеросан по 0,3 мг 3 раза в день за 15–20 мин и гепатосан по 0,4 мг (2 капсулы) 2 раза в день утром за 15–20 мин до еды и на ночь.

30 пациентов ЖКБ I–II стадий продолжали прием органо-препаратов в течение 1 года. По окончании курса лечения проводилось контрольное обследование для оценки эффективности терапии и оценки отдаленных клинических результатов.

В качестве сравнения обследованы и получали лечение урсофальком в дозе 10 мг/кг/сут в течение 2 мес 26 больных ЖКБ I стадии (A1: $n=6$, B1: $n=5$) и II стадии (A2: $n=10$, B2: $n=5$), сопоставимые с пациентами групп А и В по полу и возрасту.

Контрольная группа включала 28 практически здоровых лиц, у которых после полного клинического обследования не выявлено патологии органов пищеварения и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Группу А составили больные с анамнезом заболевания от 3 до 8 лет (в среднем $5,3 \pm 2,5$ года) и средним возрастом $44,4 \pm 8,2$ года. В группе В средний возраст составил $46,4 \pm 8,6$ года, анамнез болезни — $8,7 \pm 3,5$ года (от 4 до 12 лет).

Кроме того, проводились физикальное обследование, биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, бактериологическое исследование кала, этапное хроматическое дуоденальное зондирование, исследование содержания метаболитов толстокишечной микрофлоры — короткоцепочечных жирных кислот в кале и сыворотке крови.

Наиболее неблагоприятной по течению и прогнозу является ЖКБ, ассоциированная с гипер-

холестеринемией. К особенностям клинического течения болезни относятся: более раннее камнеобразование у лиц обоего пола, увеличение частоты камнеобразования у мужчин, преобладание числа мужчин со сформированными конкрементами с повышенным индексом массы тела.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией, по данным УЗИ, чаще выявлялись холестероз желчного пузыря, *билиарный сладж* (БС) в виде эхонеоднородной и замазкообразной желчи, значительное снижение СФЖП при нагрузочной пробе и развитие стеатоза печени, чем при ЖКБ без нарушений липидного спектра крови.

Изменения качественного состава желчи у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией характеризовались достоверным повышением уровня ХС, снижением содержания фосфолипидов, уменьшением уровня холевой кислоты и ее суммарного дебита с развитием билиарной недостаточности I и II степени у 92,2% больных по сравнению с уровнем этих показателей у больных без гиперхолестеринемии. Во II стадии заболевания указанные различия нивелировались, что свидетельствовало о значимости нарушенного липидного состава желчи для инициации процесса холелитиаза и перехода болезни из I во II стадию.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией значимо нарушалась энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и ХС, что проявлялось совокупным изменением состава КЖК в различных биосубстратах. В кале определялось повышенное содержание пропионовой и масляной кислот, указывавшее на увеличение количества анаэробных популяций микроорганизмов, участвовавших в дегидроксилировании желчных кислот: преобладал дисбиоз II и III степени (по данным микробиологического исследования). В сыворотке крови снижалось содержание пропионовой кислоты и возрастал уровень масляной кислоты, свидетельствовавшие о нарушении утилизации данных метаболитов гепатоцитами. Нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот усугублялись нарастанием стадии ЖКБ.

Лечение гепатосаном и энтеросаном больных ЖКБ приводило к повышению СФЖП, снижению литогенности желчи, регрессу БС и уменьшению степени билиарной недостаточности. Наибольшее нормализующее действие на качественный состав кишечной микробиоты, ее метаболическую активность и на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот оказывало комбинированное назначе-

ние гепатосана и энтеросана, превосходившее по указанным эффектам препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Применение органопрепаратов у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией сопровождалось гипохолестеринемическим и гиполипидемическим действием, наиболее выраженным при приеме гепатосана и его сочетании с энтеросаном.

Наибольшим корригирующим действием на билиарную недостаточность, литогенные нарушения желчи, атерогенные сдвиги показателей крови, моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, качественный состав кишечной микробиоты и ее метаболическую активность, влияющих на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, обладает комбинированный прием гепатосана и энтеросана, у которых указанные эффекты проявляются сильнее, чем у препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

При экспериментальной пищевой гиперхолестеринемии у животных выявлено повышение активности микросомальной 7-а-ХС-гидроксилазы, что свидетельствовало об ускорении катаболизма холестерина и приводило к усилению желчегонеза, снижению уровня экспрессии гена Hmgcr, отражавшего параллельное ограничение скорости синтеза ХС в гепатоцитах. Действие гепатотропных лекарственных препаратов на модели экспериментальной гиперхолестеринемии у животных сопровождалось дополнительной активацией 7-а-ХС-гидроксилазы и гипохолестеринемическим эффектом, который убывает в ряду гепатосан — карсил — энтеросан.

Повышенный уровень ХС сыворотки крови может служить основанием для углубленного обследования больных с целью выявления латентного течения холелитиаза, диспансерного наблюдения за больными ЖКБ с физико-химической стадией холелитиаза и профилактики камнеобразования.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **В.А. Максимов**, доктор медицинских наук, профессор **А.Ж. Гильманов**.

Дата защиты: 18.02.2008 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ».

В.Е. Куликов — Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии.**V.Ye. Kulikov — Systemic changes of hemodynamics in patients with chronic liver diseases with portal hypertension signs**

(The theses for PhD degree)

Цель исследования — определить особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при портальной гипертензии у больных с *хроническими заболеваниями печени* (ХЗП) для ранней диагностики ее патогенетического влияния.

Больных с ХЗП разделили на 2 группы: 1-ю (n=324) — хроническим гепатитом (ХГ) В и С и 2-ю (n=314) — циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии. Согласно классификации хронических гепатитов всех больных ХГ разделили на три подгруппы: 1) 12 больных ХГ минимальной степени активности; 2) 109 — умеренной степени активности; 3) 103 — выраженной степени активности.

На основе классификации Child–Pugh (1996) больных ЦП разделили на три подгруппы: 1-ю подгруппу (Child A) составили 108 больных, 2-ю (Child B) — 105, 3-ю (Child C) — 101. Всем больным с ХЗП исследовали маркеры HBV и HCV.

Маркеры HBV в фазе репликации выявлены у 108 (33,3%) больных, в фазе интеграции — у 75 (23,1%); маркеры HCV в фазе репликации обнаружены у 79 (24,4%), в фазе интеграции — у 62 (19,2%).

Для гистоморфологической верификации диагноза проводили пункционную биопсию печени под контролем ультразвукового сканирования. При гистологическом исследовании гепатобиоптатов оценивали активность процесса, определяли индекс гистологической активности и степень фиброза по V.J. Desmet и соавт. (1994). Кроме того, исследовали аутопсийный материал: печень, почки, головной мозг и сердце.

Лабораторные исследования включали наряду с общеклиническими определение показателей системы гемостаза (протромбиновый индекс, толерантность плазмы к гепарину, концентрацию фибриногена, фибриназную и фибринолитическую активность), реологических свойств крови (кажущаяся динамическая вязкость, предельное напряжение сдвига и коэффициент агрегации эритроцитов, гематокрит).

Для выявления варикозного расширения вен пищевода проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), у 6,1% больных выполнена лапароскопия. Оценивали общий анализ мочи, калий-натриевый баланс, пробу Реберга — Тареева. Для оценки прогрессирования и стадии хронической печеночной энцефалопатии (ПЭП) проводили тест Рейтана и электроэнцефалографию.

Осуществляли ультразвуковую диагностику органов и сосудов брюшной полости, забрюшин-

ного пространства, центральной, церебральной и периферической гемодинамики.

У больных с ХЗП отмечались структурные изменения сердца, печени, селезенки, головного мозга, почек и нарушения параметров центральной, церебральной и гепатопортальной гемодинамики. Глубина и распространенность структурных изменений органов и их системной гемодинамики взаимосвязаны со степенью лабораторной активности аминотрансфераз и стадиями компенсации портальной гипертензии.

У больных ХГ изменения параметров гепатопортальной гемодинамики возрастали с учетом повышения активности аминотрансфераз. С увеличением степени активности параметры гепатопортальной гемодинамики изменялись при снижении максимальной линейной скорости кровотока и повышении объемной скорости кровотока по воротной вене. Наибольшая взаимосвязь между параметрами объемной скорости кровотока по воротной вене и уровнями активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы выявлялась у больных ХГ выраженной степени активности с коэффициентами корреляции +0,59 и +0,46 соответственно.

Изменения почечной гемодинамики у больных ХГ зависели от степени лабораторной активности аминотрансфераз, содержания билирубина и проявлялись на уровне микроциркуляторного русла. Наибольшие изменения дисфункции почечной гемодинамики прослеживались у больных ХГ выраженной степени активности с гипербилирубинемией в сегментарных артериях и развивались за счет повышения сосудистого сопротивления с индексами резистентности $0,88 \pm 0,05$ и пульсативности $1,24 \pm 0,07$.

Благодаря применению комплексной терапии, включавшей мембранотропные и антиоксидантные средства, гепатопротекторы, свежемороженную плазму и иммуностимулирующие препараты, полиэлектролитные растворы, поляризующие глюкозоинсулино-калиевые смеси, дезинтоксикационную, дезагрегатную и поливитаминальную терапию, улучшалась микроциркуляция с нормализацией индексов сосудистого сопротивления за счет повышения предела напряжения сдвига эритроцитов, снижения уровней калий-натриевого дисбаланса, остаточного азота, билирубина и улучшения суточного диуреза.

Изменения структурно-функциональных показателей сердца при ХГ взаимосвязаны с нарушени-

ем параметров гемодинамики в печени. Основные структурно-функциональные изменения сердца проявлялись ремоделированием левого желудочка с сохранением фракции выброса, гипертрофией передней стенки правого желудочка, повышением сосудистого сопротивления в легочной артерии и нарушением диастолической дисфункции левого и правого желудочков по типу модели аномальной релаксации.

У 40% больных ХГ выраженной степени активности развилось бессимптомное течение хронической цереброваскулярной недостаточности. Дисциркуляторные нарушения гемодинамики в интракраниальном отделе протекали на фоне морфологических изменений в головном мозге от минимальных до необратимых. Критериями ранних изменений в головном мозге являлись снижение индекса резистентности до $0,55 \pm 0,09$ и гемисферная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока более 30% в бассейнах средних мозговых артерий.

Структурные изменения левых отделов сердца у больных ЦП зависели от стадии компенсации портальной гипертензии и проявлялись изменением массы миокарда желудочка, геометрией его полости и стенок, а также перегрузкой левого предсердия. Наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования желудочка являлись концентрическое его моделирование, изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая гипертрофия. Формирование этих вариантов геометрии желудочка сопровождалось развитием наиболее тяжелых нарушений его диастолической функции, псевдонормализацией и рестриктивностью.

У больных ЦП на фоне развития легочной гипертензии происходила структурно-функциональная перестройка правых отделов сердца за счет гипертрофии желудочка, дилатации предсердия, ствола легочной артерии и изменения диастолической функции желудочка по типам нарушения релаксации и псевдонормализации. Признаками легочной гипертензии на ранней стадии развития являлись уменьшение времени ускорения кровотока до $126,6 \pm 29,4$ мс и увеличение продолжительности изгнания крови из желудочка до $291,1 \pm 36,4$ мс.

У больных ЦП с коллатеральным кровообращением ПЭП протекала на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности, развития дисциркуляторных нарушений микроциркуляторного ангиоловеноулярного русла и поражения вещества головного мозга. Морфологические изменения в головном мозге, в частности в артериальном русле, имели деструктивный характер и проявлялись утолщением внутренней оболочки, разрыхле-

нием и отеком эндотелиального слоя, истончением средней мышечной оболочки вплоть до ее полного исчезновения, деструкцией мышечных клеток, перивенулярным отеком и макрофагальной инфильтрацией. Изменения сосудов венозного русла проявлялись склерозированием, сужением и полнокровием вплоть до стаза, лакунарными глубинными инфарктами, каскадно-пучковыми ангиоловеноулярными анастомозами. В нервной ткани отмечались выраженный отек, лизис клеток и гибель астроцитов.

У больных ЦП нарушения параметров церебральной гемодинамики усугубляли течение ПЭП. Наименьшие дисциркуляторные нарушения в бассейнах средних мозговых артерий наблюдались у больных ЦП с клиническими проявлениями ПЭП I–II стадий, наибольшие – при ПЭП III–IV стадий. Гемисферная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока более $37,5 \pm 3,5\%$, снижение максимальной (до $88,4 \pm 4,5$ см/с) и минимальной (более $42,4 \pm 3,6$ см/с) линейных параметров кровотока, индекса резистентности (до $0,44 \pm 0,03$) указывали на неблагоприятный прогноз хронической ПЭП.

При курсовом приеме лизиноприла (по 10–20 мг/сут в два приема в течение 24 нед) у больных с ХЗП улучшалась гепатопортальная гемодинамика благодаря повышению линейной скорости кровотока в воротной вене, снижению портального давления и регрессировали структурно-функциональные изменения сердца за счет снижения массы миокарда левого желудочка, увеличения скорости раннего диастолического наполнения, снижения скорости наполнения в систолу предсердия.

Метод ультразвуковой диагностики у больных с ХЗП позволяет выявить ранние структурно-функциональные изменения сердца, головного мозга, дисфункцию ренального и гепатопортального кровообращения и проводить проспективное наблюдение за их развитием.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Новгородском государственном университете им. Ярослава Мудрого и в областной клинической больнице г. Ульяновска.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Б.Б. Фишман**, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Р. Вебер**.

Дата защиты: 12.03.2008 на заседании диссертационного совета Д 212.168.10 при Новгородском государственном университете им. Ярослава Мудрого.