

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
Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

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

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя
Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
А.О.Буеверов
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.Ерамишанцев
А.Р.Златкина
Г.Ф.Коротко
С.А.Курилович
В.А.Максимов
С.Н.Маммаев
Ю.Х.Мараховский
Г.А.Минасян
О.Н.Минушкин
И.А.Морозов
Ю.Г.Мухина
А.И.Пальцев
Л.К.Пархоменко
В.Д.Пасечников
С.Д.Подымова
Г.В.Римарчук
В.И.Симоненков
А.В.Ткачев
Е.Д.Федоров
И.Л.Халиф
Г.В.Цодиков
А.В.Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Москва
Москва
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Харьков
Ставрополь
Москва
Москва
Москва
Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Москва
Ростов-на-Дону

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

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

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
A.O.Bueverov
S.A.Bulgakov
P.S.Vetshev
G.I.Vorobiev
A.V.Kalinin
(deputy editor-in-chief)
Z.A.Lemeshko
A.F.Loginov
I.V.Mayev
M.V.Mayevskaya
(deputy editor-in-chief)
A.V.Okhlobystin
Yu.M.Pantsyrev
S.I.Rapoport
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
A.I.Khazanov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko
O.Ya.Babak
E.I.Byeloborodova
E.G.Grigoryan
A.K.Yeramishantsev
A.R.Zlatkina
G.F.Korot'ko
S.A.Kurilovich
V.A.Maximov
S.N.Mammaev
Yu.Kh.Marakhovskiy
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

Содержание

Лекции и обзоры

<i>С.Н. Маммаев, А.М. Каримова</i> Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы	4
<i>Д.В. Гарбузенко</i> Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение	14

Оригинальные исследования

<i>Н.Л. Денисов, В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин, В.Ю. Голофеевский</i> Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов	22
<i>И.В. Маев, К.Т. Момыналиев, В.М. Говорун, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян, О.В. Селезнева</i> Эффективность эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1 β -511	27
<i>Е.Д. Фёдоров, О.И. Юдин, Д.Ю. Петров, М.В. Степнов, Е.В. Иванова</i> Эффективность применения эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в сравнении с биполярной диатермокоагуляцией при язвенных гастродуоденальных кровотечениях	33
<i>Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Д.А. Гудзовская, И.В. Косторная</i> Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С	38
<i>С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневиц, Ю.А. Кравчук, С.В. Картов, А.В. Широких</i> Острый алкогольный гепатит: прогноз и подходы к терапии	43
<i>А.И. Павлов, А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, В.А. Игонин, А.П. Васильев, С.В. Скворцов, А.Н. Бобров</i> Этиология предраковых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расширение группы риска	51
<i>С.Г. Шаповальянц, А.Г. Паньков, А.Г. Мыльников, С.А. Будзинский, С.Ю. Орлов</i> Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков	57

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>А.А. Шептулин</i> Современные подходы к лечению диареи путешественников	64
---	----

Новости колопроктологии

<i>Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, В.Н. Максимов, М.И. Воевода</i> Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника	68
---	----

Обмен опытом

<i>И.В. Козлова, Е.П. Чумак</i> Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики	75
<i>Ю.В. Дуболазова, В.Т. Ивашкин, Н.Н. Напалкова, Т.Л. Лапина, И.М. Шулейкина, С.Б. Кашеваров, А.А. Шептулин, З.А. Лемешко, М.Ю. Коныхов, И.А. Соколова, О.А. Скланская</i> Современные подходы к диагностике и лечению лейомиом желудка: данные литературы и описание собственного наблюдения	81

Информация

Перечень статей, опубликованных в XVIII томе за 2008 г.	88
Список авторов	91

Contents

The lectures and reviews

<i>S.N. Mammayev, A.M. Karimova</i> Hepatorenal syndrome of the 1-st and the 2-nd type: state-of-the-art	4
<i>D.V. Garbuzenko</i> Mechanisms of compensation of structure and function of the liver at its damage and their practical significance	14

Original investigations

<i>N.L. Denisov, V.T. Ivashkin, Yu.V. Lobzin, V.Yu. Golofeyevsky</i> Chronic gastritis from positions of interaction of immune, contagious and morphological factors	22
<i>I.V. Mayev, K.T. Momynaliyev, V.M. Govorun, Yu.A. Kucheryavy,</i> <i>T.S. Oganesyana, O.V. Selezneva</i> Efficacy of <i>Helicobacter pylori</i> eradication in patients with peptic ulcer in relation to IL-1 β –511 gene polymorphism	27
<i>Ye.D. Fyodorov, O.I. Yudin, D.Yu. Petrov, M.V. Stepnov, Ye.V. Ivanova</i> Efficacy of endoscopic argon plasma laser coagulation in comparison to bipolar diathermocoagulation at ulcerative gastroduodenal bleeding	33
<i>N.I. Geyvandova, A.V. Yagoda, D.A. Gudzovskaya, I.V. Kostornaya</i> Serum phospholipids, lipid peroxidation scores and anti-oxidative protection as additional non-invasive markers of chronic viral hepatitis C activity	38
<i>S.N. Mekhtiev, V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk, S.V. Karpov, A.V. Shirokih</i> Acute alcohol-induced hepatitis: prognosis and approaches to therapy	43
<i>A.I. Pavlov, A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, V.A. Igonin, A.P. Vasilyev,</i> <i>S.V. Skvortsov, A.N. Bobrov</i> Etiology of premalignant diseases of liver in patients with hepatocellular carcinoma and some broadening of risk group	51
<i>S.G. Shapoval'yants, A.G. Pan'kov, A.G. Mylnikov, S.A. Budzinsky, S.Yu. Orlov</i> Potentials of endoscopic bilioduodenal stenting in treatment of neoplastic and fibrotic strictures of extrahepatic bile ducts	57

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>A.A. Sheptulin</i> Modern approach to travellers diarrhea treatment	64
---	----

News of coloproctology

<i>Ye.Yu. Valuyskikh, I.O. Svetlova, S.A. Kurilovich, M.F. Osipenko,</i> <i>V.N. Maximov, M.I. Voyevoda</i> Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases	68
---	----

Exchange of experience

<i>I.V. Kozlova, Ye.P. Chumak</i> Diseases of the stomach and duodenum at chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis, clinical presentation and diagnostics.....	75
<i>Yu.V. Dubolazova, V.T. Ivashkin, N.N. Napalkova, T.L. Lapina,</i> <i>I.M. Shuleykina, S.B. Kashevarov, A.A. Sheptulin, Z.A. Lemeshko,</i> <i>M.Yu. Kon'kov, I.A. Sokolina, O.A. Sklyanskaya</i> Up-to-date approach to diagnostics and treatment of stomach leiomyomas: literature data and original case presentation	81

Information

The List of Articles published in 2008.....	88
The List of Authors.....	91

УДК [616.36-06:616.61]-008.6

Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы

С.Н. Маммаев, А.М. Каримова

(Кафедра госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала)

Hepatorenal syndrome of the 1-st and the 2-nd type: state-of-the-art

S.N. Mammayev, A.M. Karimova

Цель обзора. Дать новые представления о патогенезе, современных диагностических критериях и подходах к лечению *гепаторенального синдрома* (ГРС).

Основные положения обзора. В последние годы в патогенезе ГРС, помимо «классической гипотезы периферической вазодилатации», рассматривается роль сердечной и надпочечниковой недостаточности. Показано, что у больных с ГРС не наблюдается адекватного усиления активности *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС) и *симпатической нервной системы* (СНС), что связывают с развитием при *циррозе печени* (ЦП) специфической кардиомиопатии. В развитии надпочечниковой недостаточности при ГРС играют роль присоединение тяжелой бактериальной инфекции, активация медиаторов воспалительного ответа и усиление действия эндогенных вазоконстрикторов.

В 2005 г. в Сан-Франциско предложены новые диагностические критерии ГРС для пациентов с ЦП, что существенно снижает частоту ложноположительных диагнозов ГРС. В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют две формы ГРС.

Использование вазоконстрикторов (терлипрессина) в сочетании с альбумином значительно снижает проявления ГРС 1-го типа и позволяет провести *трансплантацию печени* (ТП), которая является методом выбора для этой категории больных.

Заключение. ГРС является грозным осложнением острых и хронических заболеваний печени. В развитии циркуляторной дисфункции при ГРС, помимо периферической вазодилатации, значительное место отводится сердечной и надпочечниковой недостаточности. Выделены новые диагностические критерии ГРС для больных ЦП. Применение терлипрессина и альбумина повышает выживаемость пациентов с ГРС и позволяет провести ТП.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, патогенез, диагностика, лечение.

The aim of review. To present modern concept on pathogenesis, up-to-date diagnostic criteria and approaches to treatment of *hepatorenal syndrome* (HRS).

Original positions of the review. At the last years in pathogenesis HRS, the role of cardiac and adrenal incompetence is discussed along with «classical hypothesis of peripheral vasodilation». It is shown, that in patients with HRS no adequate enhancement of *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) and *sympathetic nervous system* (SNS) activity is observed, that is related to development of specific cardiomyopathy at *liver cirrhosis* (LC). In development of adrenal failure at HRS addition of severe bacterial infection, activation of inflammatory mediators and activation of endogenous vasoconstrictors effects play a role.

In 2005 in San Francisco new HRS diagnostic criteria for LC patients were proposed, that essentially reduces rate of false-positive HRS diagnostics. In relation to clinical severity and prognosis two HRS forms are defined.

Application of vasoconstrictors (terlipressin) in combination to albumin considerably reduces severity of HRS of the 1-st type and allows to carry out *liver transplantation* (LT) which is a method of choice for these patients.

Conclusion. HRS is dreadful complication of acute and chronic liver diseases. In development of circulatory dysfunction at HRS, besides peripheral vasodilation, cardiac and adrenal failure play a major role. New diagnostic HRS criteria for LC patients are defined. Application of terlipressin and albumin increases survival rate of HRS patients and allows to carry out LT.

Key words: hepatorenal syndrome, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Гепаторенальный синдром (ГРС) является довольно частой патологией у пациентов с циррозом печени (ЦП) и асцитом. Первые указания в литературе на сосуществование заболеваний печени и почек появились более чем 100 лет назад. В 1863 г. А. Flint наблюдал тяжелых больных ЦП с асцитом и олигурией, при аутопсии у которых почки были интактны. В экспериментах на животных М. Pavlow (1893) отмечал возникновение альбуминурии после наложения портокавального анастомоза. В 1911 г. Р. Clairmont и соавт., так же как F. Steinthal (1911), впервые доложили о поражении почек с летальным исходом, последовавшим после операции на желчных протоках по поводу механической желтухи. В 1932 г. эта патология почек была описана F. C. Helwig и соавт. как «синдром печень—почки» [26].

Термин «гепаторенальный синдром» был предложен в 1916 г. Р. Merklen и принят в 1939 г. W. Nonnenbruch как «сочетание анатомически определенного заболевания печени со значительным ограничением функции почек при незначительных или полном отсутствии морфологических изменений в них» [37]. При этом заболевание печени может быть исходом гепатоцеллюлярного поражения любой этиологии — токсического, инфекционного, связанного с ЦП или раком.

В настоящее время время под ГРС понимают функциональную, олигурическую, прогрессирующую, но в то же время обратимую патологию почек, возникающую при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда исключены другие причины, способствующие повреждению почек. Функциональный характер почечной недостаточности у больных с асцитом на фоне ЦП был подтвержден полным восстановлением функции почек после их трансплантации и после пересадки печени.

К заболеваниям печени, при которых наиболее часто развивается ГРС, относятся:

- цирроз, особенно алкогольный, при наличии асцита и диуретической терапии, печеночной энцефалопатии, пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения;
- фульминантная печеночная недостаточность;
- острые вирусные гепатиты;
- гепатоцеллюлярная карцинома;
- метастатическое поражение печени;
- гемигепатэктомия;
- острая жировая печень беременных.

Патогенез ГРС

Патогенез ГРС — это сложный многоэтапный процесс, приводящий в конечном итоге к формированию почечной недостаточности. Согласно «классической гипотезе периферической вазо-

дилатации», развитие портальной гипертензии вызывает расширение артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров [5, 21, 25, 33]. На начальных этапах снижение *общего периферического сосудистого сопротивления* (ОПСС), обусловленное вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и *частоты сердечных сокращений* (ЧСС) [6, 49, 50], однако в дальнейшем и гипердинамический тип кровообращения не в состоянии поддержать *артериальное давление* (АД) на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция *ренин-ангиотензин-альдостероновой* (РААС) и *симпатической нервной систем* (СНС) обеспечивает повышение АД до нормальных величин.

Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита, гипонатриемии разведения. Поскольку артерии брюшной полости (в результате избыточной секреции местных вазодилататоров) становятся резистентными к действию ангиотензина II, норадреналина, вазопрессина и других вазоконстрикторов, в избыточном количестве продуцируемых при активации РААС и СНС, поддержание АД на нормальном и субнормальном уровне происходит за счет вазоконстрикции внебрюшинных сосудов, таких как артерии почек, мышц (что нередко приводит к развитию судорог), кожи, головного мозга и т. д. [16, 23, 31, 32]. Безусловно, значительная ренальная вазоконстрикция приводит к снижению почечной перфузии и *скорости клубочковой фильтрации* (СКФ), азотемии и повышению уровня сывороточного креатинина — основному симптому ГРС.

Однако сужение сосудов почек в ответ на действие системных вазоконстрикторов является не единственным механизмом патогенеза почечной недостаточности при ГРС. Большой вклад в формирование гипоперфузии почек вносит нарушение баланса в почечной продукции эндогенных вазоконстрикторов и вазодилататоров. У пациентов с ГРС наблюдается значительное снижение экскреции с мочой таких ренальных вазодилататоров, как простагландин E₂, метаболит простагландина — 6-кетопростагландин F_{1α}, калликреин. С другой стороны, ишемия почек сама приводит к усилению секреции ренина, эндотелина, лейкотриенов, F₂-изопростанов, адеозина, потенцирующего сосудистые эффекты ангиотензина-II [11, 22].

Долгое время существовало мнение, что при ГРС наблюдается нормальная или даже повышенная функция сердца. Такая точка зрения базировалась на данных ряда исследований с участием больных ЦП без азотемии с или без асцита, в ходе которых установлено, что ГРС развивался в условиях низкого ОПСС и повышенного сердечного выброса, обусловленного чрезвычайно

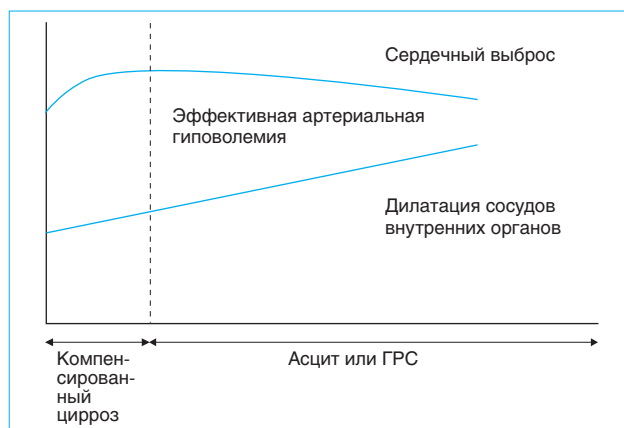


Рис. 1. Модифицированная гипотеза периферической вазодилатации: снижение объема артериальной крови при циррозе происходит как вследствие прогрессирования дилатации артерий внутренних органов, так и за счет снижения сердечного выброса

высокой активностью РААС и СНС. Эти выводы были экстраполированы на всю популяцию пациентов с декомпенсированным ЦП, однако согласно данным нескольких последних исследований у пациентов с ГРС отмечалось достоверное снижение сердечного выброса по сравнению с больными без ГРС [28, 46]. Высказано предположение, что циркуляторная дисфункция, имеющая место при ГРС, обусловлена не только вазодилатацией, но и сердечной недостаточностью. Результаты двух исследований L. Ruiz-del-Arbol и соавт. [40, 41] подтвердили это предположение. Было показано, что у пациентов с ГРС не наблюдается адекватного усиления активности РААС и СНС, повышения ЧСС и величины сердечного выброса (рис. 1). Как предполагают некоторые ученые, в основе этих изменений лежит развитие при ЦП специфической кардиомиопатии, характеризующейся систолической и диастолической дисфункцией, дилатацией и гипертрофией камер сердца, а также электрической нестабильностью миокарда [30]. Существует и другое мнение: нарушение инотропной функции миокарда при ГРС функциональной природы вызвано снижением венозного возврата к сердцу [29], а нарушение хронотропной функции — подавлением β -адренорецепторов, обусловленным хронической гиперстимуляцией СНС.

Необходимо отметить и то, что наблюдаемая при ГРС гиперсекреция эндогенных вазоконстрикторов в условиях сниженной печеночной продукции вазодилаторов [51] при тяжелых заболеваниях печени приводит к значительному повышению внутривенного сопротивления и усилению портальной гипертензии [40, 41]. Поэтому при ГРС нередки эпизоды кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.

Немаловажное значение в патогенезе ГРС придается надпочечниковой недостаточности.

Отмечены выраженное снижение функции надпочечников у пациентов с ЦП и тяжелой бактериальной инфекцией, наиболее часто приводящей к формированию ГРС [47], а также быстрое восстановление гемодинамики при добавлении к терапии этих пациентов кортизола [12]. Возможным механизмом развития надпочечниковой недостаточности при ГРС является региональная вазоконстрикция. Кроме того, обсуждается участие цитокинов, прямо угнетающих синтез кортизола корой надпочечников. Синтез этих первичных медиаторов воспалительного ответа значительно повышается при бактериальной инфекции. Предполагается, что надпочечниковая недостаточность может вносить весомый вклад в формирование дисфункции кровообращения при ГРС, поскольку нормальное функционирование надпочечников обеспечивает адекватный ответ на действие эндогенных вазоконстрикторов.

Таким образом, при ГРС развивается полиорганная патология, характеризующаяся острым нарушением функций сердечно-сосудистой системы, почек, печени, надпочечников, головного мозга и т. д. (рис. 2).

Клиника и диагностика ГРС

На первом этапе диагностики необходимо выявить снижение СКФ, что является довольно сложной задачей при тяжелых заболеваниях печени, в частности при ЦП. Поскольку у таких больных снижена масса мышечной ткани, а соответственно и синтез креатинина, даже резкое падение СКФ может сопровождаться нормальным или незначительно повышенным уровнем сывороточного креатинина. Подобным же образом концентрация продуцируемой печенью мочевины может быть снижена при печеночной недостаточности.

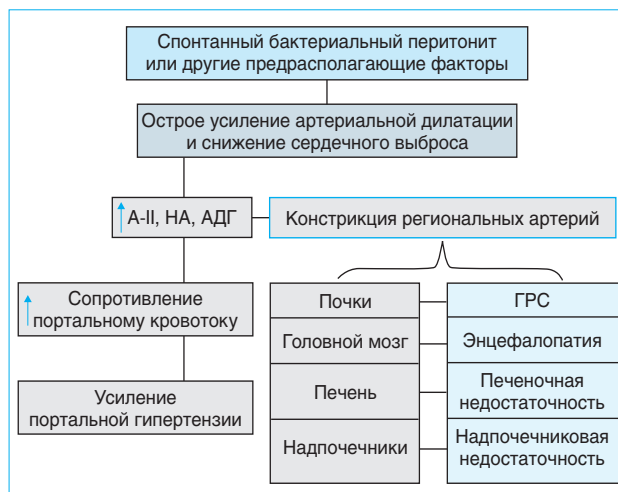


Рис. 2. ГРС — часть синдрома мультиорганной недостаточности.

А-II — ангиотензин II, НА — норадреналин, АДГ — антидиуретический гормон

Эти особенности белкового обмена у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени часто приводят к постановке ложноотрицательных диагнозов [8, 38, 44]. С учетом сказанного было решено выставить диагноз ГРС при подъеме уровня сывороточного креатинина выше 1,5 мг/дл [4, 42].

На втором этапе диагностического поиска осуществляется дифференцировка ГРС от почечной недостаточности, обусловленной другими причинами.

В 1996 г. международным обществом по асциту были впервые разработаны диагностические критерии ГРС [4].

Большие критерии:

1. Наличие хронических заболеваний печени с печеночной недостаточностью, портальной гипертензией и фульминантной печеночной недостаточностью.

2. Низкая СКФ (повышение уровня сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл или снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин).

3. Отсутствие шока, инфекции и данных об использовании нефротоксических лекарств; отсутствие указаний на гиповолемию, обусловленную патологией ЖКТ (неукротимая рвота, диарея) или почек (потеря жидкости более 500 г/день в течение нескольких суток у пациентов с асцитом без периферических отеков или 1000 г/день у пациентов с периферическими отеками).

4. Отсутствие улучшения функции почек (снижение уровня сывороточного креатинина до 1,5 мг/дл и менее или повышение клиренса креатинина до 40 мл/мин и более) после отмены диуретиков и введения 1,5 л изотонического раствора.

5. Протеинурия менее 500 мг/день и отсутствие ультразвуковой картины обструктивных или паренхиматозных заболеваний почек.

Малые критерии:

1. Снижение суточного диуреза менее 500 мл/сут.

2. Концентрация натрия в моче менее 10 мэкв/л.

3. Содержание натрия в сыворотке крови менее 130 мэкв/л.

4. Осмолярность мочи больше осмолярности сыворотки крови (коэффициент выше 1,3).

5. Отсутствие гематурии (менее 50 эритроцитов в поле зрения).

Для постановки диагноза ГРС требовалось наличие всех больших критериев. Малые критерии были не обязательны, но желательны для постановки диагноза ГРС.

В последующем эти критерии были пересмотрены и в 2005 г. в Сан-Франциско предложены новые диагностические критерии ГРС при ЦП [42]:

- цирроз печени с асцитом;
- уровень сывороточного креатинина более 133 $\mu\text{моль/л}$ (1,5 мг/дл);

– отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (достижения уровня $\leq 133 \mu\text{моль/л}$) после 2-дневной, как минимум, отмены диуретиков и введения альбумина – рекомендуемая доза 1 г на 1 кг массы тела в день (до максимальной дозы 100 г/день);

– отсутствие шока;

– отсутствие данных об использовании нефротоксических лекарств;

– отсутствие каких-либо паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией, микрогематурией и/или соответствующей УЗ-картиной.

Клиренс креатинина менее 40 мл/мин как один из диагностических критериев 1996 г. был исключен, поскольку ошибки при сборе мочи приводили к повышению частоты ложноположительных диагнозов ГРС. Кроме того, наличие олигурии, снижение содержания натрия в моче и повышение ее осмолярности, продемонстрированные при остром тубулонефрозе у пациентов с ЦП и асцитом, обусловили исключение и малых диагностических критериев ГРС.

К сожалению, в настоящее время не существует специфических диагностических маркеров ГРС. Принимая во внимание функциональную природу патологии почек при ГРС, диагноз ставился при исключении всех остальных возможных причин почечной недостаточности у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями печени – преренальной, ренальной и постренальной почечной недостаточности, а также «псевдогепаторенально» синдрома.

Дегидратация с уменьшением *объема циркулирующей крови* (ОЦК) – кровотечение, терапия диуретиками, парацентез, перераспределение крови, поносы – может привести к преренальной азотемии. Необходимо помнить, что ГРС фактически является преренальной почечной патологией. Согласно критериям 1996 г., диагноз ГРС вызывал сомнения при восстановлении почечной функции после отмены диуретиков и введения 1,5 л изотонического раствора. Однако результаты ряда рандомизированных исследований показали, что у пациентов с ГРС более эффективным средством восстановления ОЦК является альбумин [13]. Поэтому в новых диагностических критериях рекомендуется проводить возмещение жидкости путем внутривенного введения альбумина.

При исключении первичных заболеваний почек (гломерулопатия, интерстициальные, сосудистые поражения), так же как и острого тубулонекроза, развившегося в результате сепсиса, гипоксии, шока или воздействия различных нефротоксинов, помимо клинических особенностей обнаруживают более выраженные изменения со стороны мочевого осадка. Диагноз подтверждается проведением биопсии почек.

Заболевания печени и желчных путей с наличием или без желтухи могут сопровождаться вторичными повреждениями почек, которые могут различаться по степени тяжести, прогнозу и вызывать определенные сложности при проведении дифференциальной диагностики. Установлены следующие формы вторичного поражения почек при заболеваниях гепатобилиарной системы.

Клубочковые заболевания почек:

1. Нарушения их функции при острых вирусных гепатитах.
2. Иммунокомплексный нефрит при хронических вирусных гепатитах В и С.
3. Гломерулосклероз при циррозах:
 - мезангиальная форма;
 - IgA нефропатия;
 - мембранозно-пролиферативная форма.

Канальцевые заболевания почек:

1. Почечный канальцевый ацидоз:
 - дистальная форма (тип 1);
 - дистальная и проксимальная форма (тип 2).
2. Острый канальцевый некроз (острая почечная недостаточность).
3. Билиарный нефроз.

Помимо клинико-лабораторных особенностей, характерных для каждой из нозологических форм заболеваний печени, при гистологическом исследовании наблюдаются более или менее выраженные изменения мочевого осадка и различные нарушения структуры почек, которые не характерны для ГРС.

Одновременное поражение печени и почек при различных заболеваниях описано как «**псевдогепаторенальный синдром**» (см. таблицу). В каждом конкретном случае отмечаются различной степени выраженности повреждения печени и почек. Прогноз определяется широким диапазоном вариабельности [10].

После исключения первичных, вторичных заболеваний почек и «псевдогепаторенального» синдрома при патологии печени с почечными симптомами наиболее вероятным становится диагноз ГРС.

В повседневной клинической практике для определения функциональной почечной недостаточности мы ориентируемся на показатели суточного диуреза и клиренса креатинина. L. Caregato и соавт. сравнивали клубочковую фильтрацию почек по клиренсу инулина и клиренсу креатинина.

Заболевания, при которых одновременно поражаются печень и почки («псевдогепаторенальный» синдром)

<p>1. Врожденные нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – поликистоз печени и почек; – врожденный фиброз печени. <p>2. Метаболические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гемохроматоз; – сахарный диабет; – острая интермиттирующая порфирия; – амилоидоз; – эклампсия; – синдром Рея; – гликогеноз 1-го типа; – тирозинемия; – болезнь Вильсона. <p>3. Системные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ревматоидный артрит; – системная красная волчанка; – саркоидоз. <p>4. Инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> – лептоспироз; – желтая лихорадка; – малярия; – болезнь легионеров; – сепсис; – вирусные гепатиты. 	<p>5. Циркуляторные нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – шок; – сердечная недостаточность. <p>6. Интоксикации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гипертермия; – микотоксины; – змеиный яд; – химические (тетрахлорид углерода, сульфат меди, хром, свинец, метанол, трихлорэтилен); – эндотоксины. <p>7. Медикаменты:</p> <ul style="list-style-type: none"> – галотан; – сульфаниламиды; – парацетамол; – тетрациклины; – ипрониазид. <p>8. Опухоли:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гипернефрома; – метастазы. <p>9. Экспериментальная модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> – недостаточность холина.
---	--

на у 56 больных ЦП [8]. Клиренс инулина считается «золотым стандартом» для оценки СКФ. У 29 обследованных больных ЦП по клиренсу инулина СКФ составила 106 ± 34 мл/мин, у 27 — 56 ± 19 мл/мин. В 1-й группе показатели клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина соответствовали клиренсу инулина, в то время как во 2-й группе примерно у половины пациентов значения клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина были превышены. Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено канальцевой секрецией креатинина. Поэтому авторы пришли к выводу, что результаты оценки функциональной способности почек по клиренсу креатинина у больных ЦП должны быть интерпретированы достаточно осторожно.

Одним из неинвазивных методов, позволяющим прогнозировать развитие ГРС у больных ЦП, рассматривается дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование. При этом определяется показатель сопротивления артериального русла почек. При обследовании 180 больных ЦП без азотемии оказалось, что у 76 из них данный показатель был значительно превышен, у 104 соответствовал норме. В 1-й группе дисфункция почек (повышение уровня креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл) развилась у 55% пациентов, ГРС — у 26%. Во 2-й группе при нормальном показателе сопротивления артериального русла почек дисфункция отмечена у 6% больных, ГРС — у 1%; результаты по сравнению с 1-й группой достоверны ($p < 0,00005$). Таким образом, определение сопротивления артериального русла почек по данным дуплексного доплеровского ультразвукового исследования может выступать в роли раннего диагностического маркера ГРС у больных ЦП с асцитом и нормальным уровнем креатинина сыворотки крови [32, 39].

Классификация ГРС

В настоящее время в зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют два типа ГРС.

1-й тип — острый, быстро прогрессирующий. Диагностика основывается на 2-кратном увеличении концентрации креатинина сыворотки крови с достижением уровня более 2,5 мг/дл или снижении клиренса креатинина более чем на 50% до уровня менее 20 мл/мин в течение двух и менее недель. ГРС 1-го типа часто встречается при ЦП алкогольной этиологии с острым алкогольным гепатитом, при фульминантной печеночной недостаточности, а также при декомпенсации цирроза другой этиологии. В половине случаев симптомы ГРС 1-го типа развиваются спонтанно, в 15–30% — при наличии *спонтанного бактериального перитонита* (СБП), в 10–15% — после парацентеза с эвакуацией значительного количе-

ства жидкости без соответствующей компенсации альбумином, а также после эпизода желудочно-кишечного кровотечения и оперативного вмешательства. Прогноз у таких больных достаточно серьезный, летальность в течение 2 нед достигает 80% [17].

При **2-м типе** ГРС наблюдается постепенное в течение нескольких месяцев снижение функции почек, что проявляется повышением сывороточного креатинина от 1,5 до 2,5 мг/дл. Основной клинический синдром при ГРС 2-го типа — рефрактерный асцит. Прогноз несколько лучше, чем у пациентов с ГРС 1-го типа, но хуже, чем в общей популяции больных ЦП с асцитом [4].

Лечение ГРС

Возможности лечения ГРС ограничены в связи с потерей функции двух жизненно важных органов — печени и почек. Идеальной мишенью для терапии является улучшение функции печени, поскольку значительное восстановление пораженной печени всегда приводит к обратному развитию ГРС. Даже если имеется хоть малейший шанс восстановить функцию печени посредством оптимального питания, заместительной терапии (мультивитаминами, микроэлементами, аминокислотами с разветвленной цепью, эссенциальными фосфолипидами и др.), поддерживающей программой (снижение эндотоксинемии с помощью лактулозы, влияние на синтез мочевины орнитин аспаратом и т. д.), а также другими мероприятиями — все это оправдано в тяжелых случаях заболевания.

Терапевтическая тактика при ГРС 1-го и 2-го типов может существенно отличаться ввиду различий в патогенезе, прогнозе и в тяжести клинических проявлений.

Лечение ГРС 1-го типа

Вазоконстрикторы и альбумин. Чрезвычайно действенным при лечении ГРС 1-го типа является внутривенное введение вазоконстрикторов (вазопрессина, орнипрессина, терлипрессина, норадреналина) или комбинация перорального применения мидодрина (α -агониста) с внутривенным или подкожным введением октреотида (синтетический аналог соматостатина) в течение 1–3 нед. По данным ретроспективного исследования, проведенного французскими учеными при изучении группы из 99 пациентов с 1-м типом ГРС, получавших терапию терлипрессином (все) и альбумином (70%), в 58% случаев наблюдалось улучшение почечной функции, а выживаемость составила 40% к первому месяцу и 22% к третьему месяцу [36]; 13 больным удалось провести *трансплантацию печени* (ТП).

В двух пилотных исследованиях было показано, что процент обратного развития 1-го типа

ГРС в группе получавших только терлипрессин был значительно ниже, чем у получавших комбинацию терлипрессина с альбумином [13, 15]. Полагают, что положительный эффект альбумина связан не только со способностью повышать ОЦК, но и с прямым вазоконстрикторным действием.

Недавно завершились рандомизированные контролируемые исследования, сравнившие эффективность использования альбумина и его комбинации с терлипрессинем при лечении больных с ГРС 1-го типа. Сочетанное применение препаратов способствовало обратному развитию ГРС в 44% случаев, использование только альбумина – в 9% ($p=0,017$) [34]. В другом исследовании при комбинированной терапии обратное развитие ГРС наблюдалось в 34%, при лечении альбумином и плацебо – в 13% ($p=0,008$) [43]. Выживаемость больных через 3 мес по результатам первого исследования составила 27 и 19%, второго исследования – 48% в обеих группах. Независимыми факторами, определяющими выживаемость, явились реакция на лечение, степень и стадия цирроза по классификации MELD ≤ 27 ($p=0,003$ и $0,002$ соответственно) [34, 43].

Таким образом, вазоконстрикторы в сочетании с внутривенным введением альбумина могут быть рекомендованы для лечения ГРС 1-го типа.

Данные небольших рандомизированных контролируемых исследований пациентов с 1-м и 2-м типами ГРС показали, что не менее эффективным и безопасным вазоконстриктором, чем терлипрессин, является норадреналин [2]. Но поскольку накоплен гораздо более богатый опыт использования терлипрессина, именно он должен быть рассмотрен в качестве препарата выбора для лечения ГРС 1-го типа.

Доза терлипрессина должна постепенно повышаться начиная с 0,5 до 1 мг каждые 4–6 ч. Если уровень креатинина не снижается более чем на 30% в течение 3 дней, ее необходимо удвоить. Максимальная доза терлипрессина не определена, однако полагают, что если пациент не ответил на прием 12 мг в день, то дальнейшее увеличение дозы бесполезно. Введение альбумина начинают с 1 г на 1 кг массы тела, доводя до 20–40 г/день. Рекомендуется также проводить параллельное мониторирование центрального венозного давления. Лечение пациентов, ответивших на терапию, должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина (менее 1,5 мг/дл).

Система MAPC (альбуминопосредованная гемофильтрация). Опубликованы результаты трех пилотных исследований, целью которых было оценить влияние применения системы MAPC на течение ГРС 1-го типа [9, 27, 35]. Поскольку при проведении этого вида гемофильтрации не измерялась СКФ, определить действие MAPC на почечную функцию было невозможно.

Снижение концентрации креатинина, наблюдавшееся во всех случаях, могло быть обусловлено диализом. Вместе с тем было обнаружено очевидное положительное влияние на системную гемодинамику и течение печеночной энцефалопатии. Выживаемость после первого и после третьего месяца терапии MAPC составила 41 и 34% соответственно.

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS). Результаты проведения TIPS при 1-м типе ГРС были оценены в трех пилотных исследованиях [7, 24, 52]. В первом исследовании TIPS было выполнено у 14 пациентов, которым не могла быть проведена ТП [7]. При этом 3-, 6- и 12-месячная выживаемость составила 64, 50 и 20% соответственно. Во втором исследовании отмечалось значительное снижение уровня сывороточного креатинина у 6 из 7 больных и обратное развитие ГРС – у 4 [24]. У пятерых развился эпизод печеночной энцефалопатии. После первого месяца выжили 5 человек, после 3 мес – только двое. Третье исследование включало 14 больных, получавших терапию вазоконстрикторами и альбумином [52]. Из 10 пациентов, у которых наблюдалось обратное развитие ГРС, у 5 было проведено TIPS. Во всех случаях наблюдалось восстановление СКФ, в последующие 6–30 мес больные были живы. Таким образом, TIPS, являющееся эффективным методом нормализации сывороточного креатинина у пациентов с ЦП и тяжелой азотемией, можно рассматривать как альтернативу применению вазоконстрикторов при ГРС 1-го типа.

Ортопическая трансплантация печени. ТП является терапией выбора для всех пациентов с тяжелым циррозом, в том числе для тех, у которых развился ГРС. Необходимо помнить, что сразу после трансплантации может наблюдаться дальнейшее нарастание дисфункции почек и многим больным понадобится проведение гемодиализа (35% пациентам с ГРС и 5% без него) [20]. Однако через 48–96 ч после ТП СКФ начинает расти, достигая к 1–2-му месяцу уровня 30–40 мл/мин. Гемодинамические и нейрогуморальные сдвиги, ассоциированные с ГРС, исчезают в течение первого месяца после операции и у больных восстанавливается нормальная экскреция натрия и воды. Несомненно, у пациентов с ГРС, перенесших ТП, развивается больше осложнений в послеоперационный период, они проводят больше дней в блоке интенсивной терапии, для них характерна более высокая внутрибольничная летальность по сравнению с пациентами без ГРС. Однако трехлетняя выживаемость у этих больных около 60%, что не намного меньше, чем у пациентов без ГРС (70–80%) [19].

Есть проблема проведения ТП пациентам с 1-м типом ГРС: в связи с большим числом смертельных исходов большинство из них не доживают до

этой процедуры, несмотря на то, что данная категория больных находится в первой строке листа ожидания указанной операции. Рекомендованное в последние годы активное лечение альбумином и вазоконстрикторами значительно повышает выживаемость этих пациентов, что позволяет провести им ТП.

Лечение ГРС 2-го типа

Пациентам со 2-м типом ГРС в большинстве случаев может быть проведена ТП. Основной проблемой у них является рефрактерный асцит.

Вазоконстрикторы и альбумин. В настоящее время нет ясного представления о роли вазоконстрикторов в терапии ГРС 2-го типа. В пилотных исследованиях была показана эффективность сочетания терлипессина и альбумина для лечения таких больных. Как правило, при прекращении терапии отмечалось обратное развитие синдрома [48]. Считается, что именно высокая частота эпизодов повторного развития ГРС 2-го типа делает применение вазоконстрикторов у этих пациентов менее эффективным, чем при ГРС 1-го типа.

TIPS. Было проведено всего два пилотных исследования, оценивших значение *TIPS* в лечении именно ГРС 2-го типа [3, 7]. В обоих исследованиях у большинства пациентов продемонстрировано снижение уровня креатинина, повышение клиренса креатинина, а также четкая положительная динамика лечения асцита. Однако недостаточное количество данных об осложнениях и выживаемости при использовании этого метода терапии пока не позволяет рекомендовать его к широкому применению для лечения рефрактерного асцита и ГРС 2-го типа.

Профилактика ГРС

Профилактические мероприятия при ГРС являются жизненно важными. Надо помнить, что у больных ЦП чрезвычайно чувствителен водный баланс. Причиной ГРС в большинстве случаев является ятрогенное вмешательство в водный баланс (агрессивная терапия диуретиками, неправильное удаление асцитической жидкости,

чрезмерное ограничение жидкости). Необходимо избегать приема лекарственных средств, которые ухудшают функцию почек (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты), и всех мероприятий, которые могут привести к снижению ОЦК. При лечении асцита требуется разумное применение диуретиков. Не следует забывать, что приблизительно в 20% случаев диуретики могут индуцировать повреждение почек у больных ЦП с асцитом. Кроме того, рекомендуется использование 20% альбумина (1–1,5 г/кг) 1–3 дня и применение его после значительного парацентеза (8 г на 1 л асцитической жидкости). Мероприятия по профилактике и лечению печеночной энцефалопатии также значительно уменьшают риск возникновения ГРС [18, 45].

В одном контролируемом рандомизированном исследовании пациентам с ЦП проводилась первичная профилактика спонтанного бактериального перитонита, наиболее часто приводящего к развитию ГРС 1-го типа, путем длительного перорального приема норфлоксацина [14]. Отмечено значительное снижение вероятности развития СБП (7% против 61% при приеме плацебо) и ГРС 1-го типа (28% против 41%) в течение года. В том же исследовании пациентам внутривенно вводился альбумин в дозе 1,5 мг/кг в день постановки диагноза и 1 г/кг через 48 ч, при этом лишь в одном случае развился ГРС 1-го типа, ассоциированный с СБП.

Представляют интерес результаты исследования, в котором пациентам с тяжелым острым алкогольным гепатитом с прогностическим показателем Мадррея ≥ 32 назначался ингибитор фактора некроза опухоли пентоксифиллин (400 мг в день), что привело к снижению частоты возникновения ГРС (8% в группе пентоксифиллина против 35% в группе плацебо) и уменьшению внутрибольничной летальности (24% против 46% соответственно) [1].

Таким образом, проведение адекватных профилактических мероприятий при наличии патологии печени и состояний, предрасполагающих к развитию ГРС, может значительно снизить частоту развития этого тяжелого осложнения.

Список литературы

1. *Akriviadis E., Botla R., Briggs W.* et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
2. *Alessandria C., Ottobrelli A., Debernardi-Venon W.* et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 499–505.
3. *Alessandria C., Venon W.D., Marzano A.* et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 1363–1368.
4. *Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L.* et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P.164–176.
5. *Bendtsen F., Schifter S., Henriksen J.H.* Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 118–123.
6. *Benoit J.N., Granger D.N.* Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension // *Semin. Liver Dis.* – 1986. – Vol. 6. – P. 287–298.

7. *Breising K.A., Textor J., Perz J.* et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 166–167.
8. *Caregaro L., Menon F., Angeli P.* et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 201–205.
9. *Catalina M.V., Barrio J., Anaya F.* et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure // *Liver Int.* – 2003. – Vol. 23. – P. 39–43.
10. *Conn H.O.* A rational approach to the hepatorenal syndrome // *Gastroenterology*. – 1973. – Vol. 65. – P. 321–340.
11. *Epstein M.* Renal prostaglandins and the control of renal dysfunction in liver disease // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 80. – P. 46–61.
12. *Fernandez J., Escorsell A., Zabalza M.* et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 1288–1295.
13. *Fernandez J., Monteagudo J., Bargall X.* et al. A randomized unblinded pilots study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 627–634.
14. *Fernandez J., Nasava M., Planas R.* et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133. – P. 818–824.
15. *Fernandez J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C.* Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41. – P. 384–390.
16. *Fernandez-Seara J., Prieto J., Quiroga J.* et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 97. – P. 1304–1312.
17. *Gines A., Escorsell A., Gines P.* et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P. 229–236.
18. *Gines P., Arroyo V.* Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 588–590.
19. *Gonwa T.A., Klintmalm C.B., Levy M.* et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 59. – P. 361–365.
20. *Gonwa T.A., Morris C.A., Goldstain R.M.* et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patient with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients // *Transplantation*. – 1991. – Vol. 51. – P. 428–430.
21. *Goyal R.K., Hirano I.* Mechanisms of disease: the enteric nervous system // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1106–1115.
22. *Guarner F., Guarner C., Prieto J.* et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 90. – P. 687–694.
23. *Guevara M., Bru C., Gines P.* et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites // *Hepatology*. – 1988. – Vol. 28. – P. 39–44.
24. *Guevara M., Gines P., Bandi J.C.* et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 416–422.
25. *Gupta S., Morgan T.R., Gordan G.S.* Calcitonin gene-related peptide in hepatorenal syndrome: a possible mediator of peripheral vasodilatation // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 14. – P. 122–126.
26. *Helwig F.C., Schutz C.B.* A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1932. – Vol. 55. – P. 570–580.
27. *Jalan R., Sen S., Steiner C.* et al. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 24–31.
28. *Lebrec D., Kotelanski B., Cohn J.N.* Splanchnic hemodynamic factors in cirrhosis with refractory ascites // *J. Lab. Clin. Med.* – 1979. – Vol. 93. – P. 301–309.
29. *Lee S.S.* Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 1089–1091.
30. *Ma Z., Lee S.S.* Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24. – P. 451–459.
31. *Maroto A., Gines A., Arroyo V.* et al. Brachial and femoral artery blood-flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17. – P. 788–793.
32. *Maroto A., Gines A., Salo J.* et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 839–844.
33. *Martin P.Y., Gines P., Schrier R.W.* Nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 533–541.
34. *Martin-Llahi M., Pepin M.N., Guevara G.* et al. Randomized, comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 82.
35. *Mitzner S.R., Stange J., Klammt S.* et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6. – P. 276–286.
36. *Moreau R., Durand F., Poynard T.* et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 923–930.
37. *Nunnenbruch W.* Das hepatorenale Syndrom // *Verh. Dtsch. Inn. Med.* – 1939. – Vol. 51. – P. 341–358.
38. *Papadakis M.A., Arief A.I.* Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: prospective study // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 945–952.
39. *Platt J.F., Elis J.H., Rubin J.M.* et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 362–369.
40. *Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C.* et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 439–447.
41. *Ruiz-del-Arbol L., Uman J., Fernandez J.* et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 1210–1218.
42. *Salerno F., Gerbes A., Gines P.* et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1310–1318.
43. *Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G.* A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 44. – P. 694.
44. *Sherman D.S., Fish D.N., Teitelbaum I.* Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 269–278.
45. *Sort P., Navasa M., Arroyo V.* et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial perito-

- nititis // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 403–409.
46. *Tristani F.E., Cohn J.N.* Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion // J. Clin. Invest. — 1967. — Vol. 46. — P. 1894–1906.
47. *Tsai M.H., Peng Y.S., Chen Y.C.* et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 673–681.
48. *Uriz J., Gardenas A., Sort P.* et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33. — P. 43–48.
49. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann R.J.* Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintains of chronic portal-hypertension // Am. J. Physiol. — 1983. — Vol. 244. — P. 52–57.
50. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann R.J.* Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 1120–1126.
51. *Wiest R., Groszmann R.J.* Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanhnic vascular resistance // Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19. — P. 411–426.
52. *Wong F., Pantea L., Shinderman K.* Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome // Hepatology. — 2004. — Vol. 40. — P. 55–64.

УДК 616.36-092

Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение

Д.В. Гарбузенко

(Челябинская государственная медицинская академия)

Mechanisms of compensation of structure and function of the liver at its damage and their practical significance

D.V. Garbuzenko

Цель обзора. Описать компенсаторно-приспособительные процессы, регулирующие регенерацию печени после ее повреждения. Представить методы, направленные на стимуляцию регенерации печени при циррозе.

Основные положения обзора. Результаты научных исследований позволяют квалифицировать гепатоциты как унипотентную коммитированную популяцию стволовых клеток, способных поддерживать постоянство структуры и функции печени при повреждении любой этиологии. Факторы, продуцируемые как самой печенью, так и внепеченочными тканями, взаимодействуя между собой и со специфическими рецепторами клеточных мембран, регулируют этот компенсаторный механизм. С целью стимуляции регенерационных процессов при циррозе предложено несколько методов, среди которых наибольшее распространение получили использование рекомбинантных факторов роста, трансплантация фетальных гепатоцитов и стволовых клеток костного мозга, а также различные виды дозированного повреждения ткани печени.

Заключение. Знание механизмов компенсации структуры и функции печени имеет важное практическое значение для разработки способов коррекции различных патологических состояний. В частности, у больных циррозом применение методов воздействия на процессы регенерации целесообразно как для лечения самого заболевания и его осложнений, так и для подготовки к ортотопической трансплантации печени.

Ключевые слова: печень, функции печени, регенерация печени.

The aim of review. To describe the compensatory and adaptive processes regulating neogenesis of liver after its damage. To present the methods of stimulation of liver regeneration at cirrhosis.

Original positions of the review. Results of scientific studies allow to qualify hepatocytes as unipotent committed population of stem cells, capable to sustain constance of structure and function of liver at damage due to any cause. The factors, both intrahepatic and extrahepatic, interreacting among themselves and with specific receptors of cellular membranes, control this compensatory mechanism. Several methods to stimulate regenerative processes at liver cirrhosis were proposed including most widely applied use of recombinant growth factors, transplantation of fetal hepatocytes and bone marrow stem cells as well as various types of dosed damage of liver tissue.

Conclusion. Knowledge of mechanisms of compensation of structure and function of the liver has the important practical value for development of methods of treatment of various diseases. In particular, in patients with cirrhosis modulation of neogenesis processes is expedient both for treatment of disease and its complications, and for orthotopic liver transplantation lead-up.

Key words: liver, functions of liver, regeneration of the liver.

Известная феноменальная способность печени после повреждения любой этиологии регулировать свой рост и массу, а также поддерживать постоянство структуры и функции, связана с уникальными свойствами ее паренхиматозных клеток — гепатоцитов. Считается, что при отсутствии стимуляции роста гепатоциты в течение жизни делятся один или два раза. Однако после повреждения либо удаления фрагмента печени запускается последовательный механизм, основными компонентами которого являются пролиферация, дифференцировка и миграция клеток, а также реструктуризация стромы и ангиогенез [26]. Факторы, продуцируемые как самой печенью, так и внепеченочными тканями, взаимодействуя между собой и со специфическими рецепторами клеточных мембран, регулируют этот компенсаторный механизм (рис. 1) [24].

Способность дифференцированных клеток печени к самоподдержке на протяжении всей жизни организма позволяет квалифицировать гепатоциты как унипотентную коммитированную популяцию стволовых клеток. Вместе с тем доказано существование в печени и факультативных стволовых клеток, к которым относятся недифференцированные клетки, находящиеся в системе желчных протоков (клетки каналов Геринга). Их ближайшие потомки, овальные клетки, могут дать начало нескольким клеточным линиям, в том числе гепатоцитам и клеткам желчного эпителия [12]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* была показана возможность развития гепатоцитов и овальных клеток из стволовых клеток костного мозга, которые функционально являются мультипотентными, способными к самовоспроизведению при симметричном делении и дают начало клеткам-предшественникам при асимметричном делении, но это должным образом не было идентифицировано *in vivo* [30]. Если самообновление является уникальным свойством стволовых клеток, то клетки-предшественники, являющиеся их потомками, пролиферируют и дифференцируются в соматические популяции, но сами не сохраняются. Они могут иметь одноили мультилинейный потенциал, но способны только к кратковременной перестройке ткани [45].

Несмотря на то, что печень взрослых животных содержит стволовые недифференцированные клетки, они не активируются ни при постнатальном росте, ни при регенерации после частичной гепатэктомии. В этих случаях нормальный рост осуществляется за счет пролиферации

зрелых, нередко очень высокоплоидных гепатоцитов. Только при функциональной несостоятельности, когда гепатоциты утрачивают способность к размножению, рекрутируются клетки факультативного резерва печени [10].

Вопрос о причинах, инициирующих регенерационный каскад, до настоящего времени окончательно не решен. Одна из теорий предполагает, что гемодинамическая перегрузка, которой подвергается остаток печени после ее резекции, активирует индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и циклооксигеназу 2, что приводит к повышенной продукции оксида азота (NO) и простагландинов [32]. При этом подчеркивается значение сохранения портального кровотока, постоянство которого поддерживается за счет печеночного артериального буферного ответа [38].

NO и простагландины сенсбилизируют макрофаги печени к вторичным индукторам воспаления, прежде всего к эндотоксину грамотрицательной микрофлоры кишечника, уровень которого в сыворотке крови после резекции печени повышается. Это связано как с транслокацией бактерий из кишечника, обусловленной нарушением местного иммунитета, изменением состава флоры и повышением его проницаемости, так и с уменьшением абсолютного числа клеток Купфера и угнетением их функции [62].

Сенсбилизированные макрофаги вырабатывают *фактор некроза опухоли α* (TNF- α), который является многофункциональным цитокином, передающим сигналы через два типа рецепторов: TNFR-1 (p55) и TNFR-2 (p75). В печени он действует как медиатор острофазового ответа и обладает цитотоксическим действием при многих

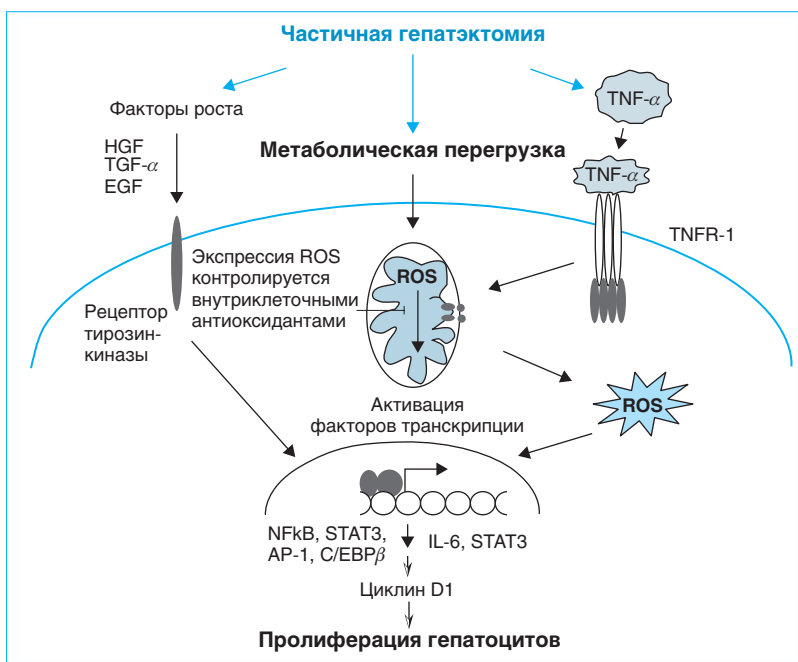


Рис. 1. Механизмы регуляции регенерации печени (по N. Fausto и соавт. [24])

типах ее повреждения. TNF- α , как и *интеллектин-6* (IL-6), способствуют образованию в гепатоцитах *реактивных видов кислорода* (ROS) [21], избыток которых блокируется разнообразными механизмами, в частности окислением предназначенных для этой цели веществ типа глутатиона, что индуцирует пролиферацию и предотвращает апоптоз [46].

Сразу после частичной гепатэктомии повышается стимулированная TNF- α экспрессия большого количества генов немедленного раннего ответа. Первыми были идентифицированы протоонкогены *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*. В настоящее время их насчитывается не менее 70. Важную роль в немедленном раннем генном ответе играет тирозин фосфатаза [27].

Возникший после повреждения печени оксидативный стресс активирует факторы транскрипции, такие как NF- κ B, STAT3, AP-1, Nrf2, C/EBP β , которые включаются в специфические места разнообразных генов и при взаимодействии между собой регулируют их транскрипцию. Следует отметить, что для стимуляции факторов транскрипции не требуется синтеза белка и зависит она от механизма посттрансляции.

Первоначально идентифицированный в В-лимфоцитах, NF-карраВ (NF- κ B) [*англ. Nuclear factor for the kappa chain of B cells*] обнаружен во многих клеточных популяциях, включая гепатоциты и непаренхиматозные элементы. В клетках печени он представлен гетеродимером, состоящим из двух белковых субъединиц, — p65 (или relA) и p50, локализованных в цитоплазме. Из-за их связи с ингибитором I κ B фактор NF- κ B в этом состоянии неактивен. После освобождения от I κ B гетеродимер p65/p50 перемещается к ядру клетки, где активирует гены, принимающие участие в воспалении, адгезии, регенерации и апоптозе. У крыс экспрессия NF- κ B, индуцированная TNF- α , начинается быстро, в пределах 30 мин, и заканчивается через 4–5 ч [40].

Стимулированная IL-6 активация STAT3, одного из компонентов фактора транскрипции STAT [*англ. Signal Transduction and Activators of Transcription*], после частичной гепатэктомии у крыс идет медленнее, чем NF κ B. Для передачи сигнала IL-6 обычно использует рецептор gp130, вызывая его димеризацию. Активированная внутриклеточная тирозин киназа фосфорилирует gp130 и создает место для связывания STAT3, который в ядре фосфорилируется, транслоцируется и регулирует экспрессию большого количества генов, вовлеченных в передачу информации, острофазовый ответ и пролиферацию [22]. STAT3 обнаруживается в печени через 1–2 ч после операции и сохраняет свою активность до 4–6 ч. В настоящее время идентифицировано семь генов STAT [57].

Вторая фаза процесса регенерации определяется как отсроченно ранний генный ответ. Важную

роль в нем играет Bcl-X₁ — главный антиапоптозный ген в печени. После частичной гепатэктомии у мышей он способствует увеличению мРНК до максимальных значений через 8 ч после операции. Возможно, что Bcl-X₁ функционирует как антиоксидант, предотвращая повреждение клеток, вызванное ROS [58]. К генам клеточного цикла относятся p53, mdm2, p21, циклины и связанные с ними циклинзависимые киназы (cdks). [13]. При этом циклины D-типа вместе с их киназами играют ключевую роль в регуляции G₁-фазы. Так, комплекс циклинD1/cdk4, чтобы преодолеть позднюю G₁ рестрикционную точку клеточного цикла, фосфорилирует факторы E2F. Комплекс циклинE/cdk2 модулирует переход G₁ в S-фазу, комплекс циклинаA/cdk2 важен для инициации репликации ДНК в S-фазу, а комплекс циклинB/cdk1 принимает участие в митозе. Активность всех киназ начинается через 13 ч и достигает максимального уровня к 24 часам после частичной гепатэктомии [34].

Однако сам по себе немедленный ранний и отсроченно ранний генный ответ во время регенерации печени не ведет к репликации ДНК. Для этого необходимы факторы роста, такие как гепатоцитарный (HGF), трансформирующий (TGF- α), инсулиноподобные (IGF) 1, 2, плацентарный (PlGF), эпидермальный (EGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор, активирующий тромбоциты (PAF) и т. д. HGF, взаимодействуя с другими факторами роста, является потенциальным стимулятором синтеза ДНК в гепатоцитах [56]. Он осуществляет свое действие посредством паракринного или эндокринного механизма. В противоположность ему вырабатываемый гепатоцитами TGF- α , связываясь с рецепторами EGF, оказывает на них аутокринное влияние [19]. IGF-1 и IGF-2 представляют собой ярко выраженные митогены, занимающие важное место в росте и развитии организма. Наиболее изученный в настоящее время IGF-1, или соматомедин, после резекции печени вырабатывается в гепатоцитах и оказывает паракринное влияние на рецепторы непаренхиматозных клеток, способствуя их пролиферации [20]. Фактор роста соединительной ткани (CTGF), матриксный протеин, связываясь с фибронектином, играет существенную роль в активации овальных клеток [47]. Пролиферация гепатоцитов практически сразу после резекции печени индуцирует синтез металлопротеиназ, преимущественно желатиназы В, достигая пика во время воспалительной реакции с уменьшением в фазу восстановления [14].

Таким образом, биосинтез белков нескольких функциональных классов, включая факторы транскрипции, роста и сигналпередающие протеины, начинается уже через 5–6 ч после частичной гепатэктомии (фаза G₁). Спустя 10–12 ч после

операции наблюдается усиленный синтез ДНК (фаза S), достигающий максимума между 24 и 48 часами. При этом пик синтеза ДНК билиарного эпителия отмечается через 36–48 ч, купферовских и звездчатых клеток — через 48 ч и, наконец, эндотелиальных клеток синусоидов — через 96 ч после операции. Переход через фазы клеточного цикла модулируется взаимодействием между циклинами, циклинзависимыми киназами и их ингибиторами. Спустя 7–10 дней после восстановления первоначальной массы печени регенерация прекращается.

По прошествии 72 ч, когда пролиферация гепатоцитов снижается, отдельные из них формируют бессосудистые скопления, представляющие собой широкие пластины, состоящие из 10–12 клеток. Инфильтрация их проникающими из микроциркуляторного русла эндотелиальными клетками-предшественниками, произведенными стволовыми клетками костного мозга, и дальнейшая пролиферация последних, а также увеличение синтеза протеаз, расщепление и повторный синтез внеклеточного матрикса с последующим образованием эндотелиальных трубочек приводит к восстановлению нормальной сосудистой структуры печени (рис. 2) [49].

Эндотелиальные клетки-предшественники мобилизуются в ответ на цитокиновую стимуляцию и ишемию. При этом их хемотаксис, миграцию, адгезию, дифференциацию и созревание в эндотелиальные клетки индуцируют тромбоциты [37]. Ведущими хемотаксическими и митогенными стимулами для эндотелиальных клеток служат ангиопоэтины, bFGF, PlGF, VEGF. Было показано, что большинство известных эндогенных протеинов, регулирующих ангиогенез, содержатся преимущественно в α -гранулах тромбоцитов, где делятся на его позитивные и негативные регуляторы [25]. Считается, что VEGF является наиболее мощным ангиогенным фактором, увеличение продукции которого пролиферирующими гепатоцитами после частичной гепатэктомии коррелирует с повышенной экспрессией его рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток, что индуцирует их пролиферацию [53]. Роль тромбоспондина-1, матриксного протеина, одного из пяти членов семейства тромбоспондиновых генов, противоречива, что может быть связано с разным уровнем его концентрации, типом и числом рецепторов, представленных в эндотелиальных клетках. Однако не исключается, что он является стимулятором ангиогенеза при повреждении печени [23].

Подводя итог сказанному, можно сказать, что ангиогенез является целостным процессом, включающим миграцию и деление эндотелиальных клеток, дегенерацию матрикса и рост сосудов, в который вовлечены циркулирующие или резидентные эндотелиальные клетки-предшественники, произведенные стволовыми клетками костного мозга. Он регулируется комплексным взаимодействием между различными ангиогенными факторами роста и воспалительными клетками. При этом местно действующий хемокин SDF-1 (CXCL12) способствует проникновению эндотелиальных клеток-предшественников в ишемизированные ткани [54].

Итак, все многообразие компенсаторных и приспособительных процессов в печени сводится к трем основным реакциям — регенерации, гипертрофии и перестройке тканей. Однако известно, что одной из причин структурных изменений в органе при циррозе является недостаточная репаративная регенерация. Кроме того, накопление фибриллообразующих коллагенов I, III и IV типов в пространстве Диссе приводит к его капилляризации и расстройству микроциркуляции в печени, что способствует нарушению ее функции и развитию портальной гипертензии [61]. Гипоксия, лежащая в основе прогрессирующей фиброза, играет роль и в неоваскуляризации цирротически измененной печени. Увеличение экспрессии TGF- β_1 ведет к инфильтрации тканей моноцитами-макрофагами и стимуляции выработки ангиогенных факторов роста и протеаз [35].

Под влиянием урокиназы происходит конверсия плазминогена в активный плазмин, который инициирует направленное разрушение белков

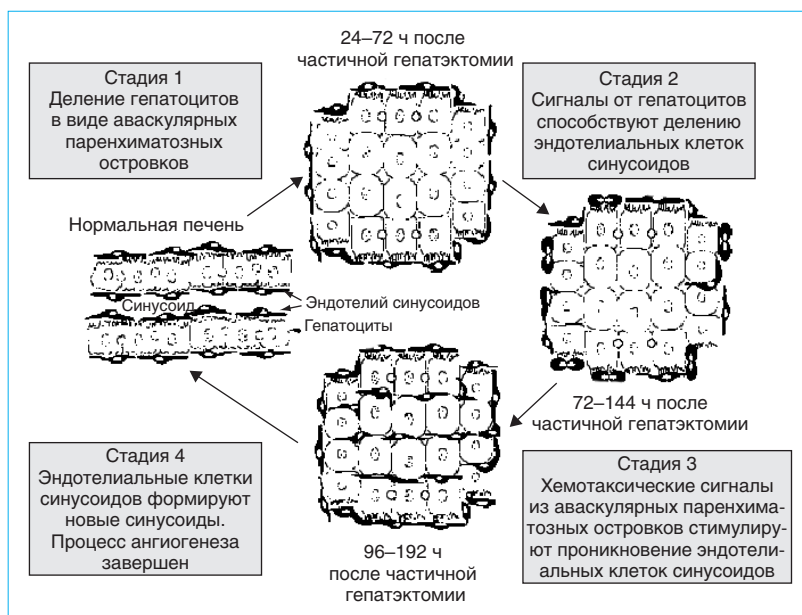


Рис. 2. Время и стадии процесса ангиогенеза во время регенерации печени (по М.А. Ross и соавт. [49])

базальной мембраны — фибронектина и ламинина [51]. Действуя на латентные матриксные металлопротеиназы и эластазу, он и, возможно, сама урокиназа обеспечивают последующую деградацию внеклеточного матрикса, что необходимо для миграции и инвазии эндотелиальных клеток. Кроме того, при их участии активируются практически все факторы роста, задействованные в ангиогенезе [6], что приводит к развитию микроциркуляторного сосудистого русла в паренхиме цирротически измененной печени, способствуя улучшению перфузии синусоидов и уменьшению гипоксии гепатоцитов [31]. Между тем при циррозе этот компенсаторный механизм часто неадекватен, что, вероятно, связано с недостаточной выработкой VEGF [42].

Становится очевидным, что стимуляция регенерации и ангиогенеза может быть одним из способов лечения цирроза печени и его осложнений [36]. Среди них наибольшее распространение получили использование рекомбинантных факторов роста, трансплантация фетальных гепатоцитов и стволовых клеток костного мозга, а также различные виды дозированного повреждения ткани печени.

В экспериментах на крысах с моделью цирроза было показано, что HGF за счет индукции апоптоза и угнетения пролиферации миофибробластов печени, а также уменьшения выработки ими TGF- β_1 оказывает на гепатоциты митогенный, антиапоптозный и противовоспалительный эффекты [43]. Использование низких доз IGF-1 способствует регенерации, редукции фиброза печени и, как следствие, улучшению ее функции и снижению выраженности портальной гипертензии [18]. Введение ангиопоэтина [44], так же как гена bFGF [39] и VEGF [52], стимулирует развитие сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, VEGF ослабляет капилляризацию синусоидов и в результате увеличения количества фенестр и проницаемости печеночных эндотелиальных клеток улучшает обмен между гепатоцитами и синусоидальной кровью [63].

Эмбриональные стволовые клетки были впервые получены из мышинной бластоцисты в 1981 г. В недифференцированном состоянии они бесконечно пролиферируют и могут генерировать различные типы клеток, в том числе гепатоциты [15]. Следует отметить, что фетальные клетки, выбранные для трансплантации, обладают очевидными преимуществами перед соматическими клетками взрослых доноров, так как имеют слабо экспрессированные комплексы главных антигенов гистосовместимости и способны вырабатывать уникальный комплекс цитокинов и факторов роста [7].

В настоящее время трансплантация фетальных гепатоцитов предлагается как альтернатива ортотопической пересадке печени. Она не только обеспечивает временное восстановление функ-

ции в период ожидания операции, но и является терапией ряда метаболических расстройств и фульминантной печеночной недостаточности. Однако этот метод не оказывает стойкого терапевтического эффекта, в связи с чем при циррозе применяется редко, хотя в ряде случаев позволяет улучшить функцию печени и таким образом увеличить продолжительность и качество жизни пациентов [55]. В аналогичном эксперименте на мышях было показано, что трансплантированные предшественники эпителиальных клеток фетальной печени пролиферируют и дифференцируются как в гепатоциты, так и в эпителиальные клетки желчных протоков с высокой способностью к репопуляции, способствуя восстановлению функции печени и снижению выраженности фиброза [67]. В целом важно подчеркнуть: несмотря на то, что эмбриональные стволовые клетки в настоящее время представляют наилучшую *in vitro* модель для дифференциации гепатоцитов, этические ограничения и возможная малигнизация являются главными ограничениями их использования в клинической практике [60].

I. Sakaida и соавт. [50] сообщили, что трансплантированные стволовые клетки костного мозга за счет увеличения экспрессии матриксных металлопротеиназ и разрушения коллагеновых волокон уменьшают фиброз печени. Это способствует улучшению выживаемости мышей с CCL₄-индуцированным повреждением печени. Но остается неясным, связаны ли данные изменения с непосредственным влиянием этих клеток.

Применение гемопоэтических [48] и мезенхимальных [64] клеток-предшественников, произведенных стволовыми клетками костного мозга у животных с моделью цирроза печени, вызывает регрессию фиброза и стимулирует ее регенерацию, а введение в воротную вену эндотелиальных клеток-предшественников уменьшает за счет выработки ими HGF, TGF- α , EGF и VEGF экспрессию коллагена I типа, фибронектина, TGF- β_1 , индуцирует пролиферацию гепатоцитов, реконструкцию синусоидов и редукцию фиброза печени, улучшая таким образом ее функцию [59]. Теоретически преимуществ использования стволовых клеток костного мозга для стимуляции регенерации печени достаточно — это простота получения, способность к пролиферации, эффективность *in vitro* трансфекции, возможность применения аутологичных клеток. Но, несмотря на первые многообещающие результаты, ключевыми вопросами при этом являются отсутствие тканевой специфичности и недоказанность достижения необходимого уровня печеночной репопуляции у экспериментальных животных [41].

Хорошо изучены методы, стимулирующие регенерацию печени за счет дозированного повреждения ее ткани, например посредством резекции фрагмента [29], посегментарной микрорезекции

[8], электрокоагуляции [11], криодеструкции [1], воздействия низкоинтенсивного [2] и высокоинтенсивного [4] лазерного излучения. Вместе с тем установлено, что резекция цирротически измененной печени у крыс, несмотря на стимуляцию мощного пролиферативного ответа в оставшейся ее части, не приводит к полной нормализации клеточного состава паренхимы [9], что может быть связано с пониженной экспрессией циклинов, в частности циклина D1. Кроме того, значительно уменьшенный уровень IL-6 делает менее выраженной активность факторов транскрипции (STAT3, AP-1, C/EBP β). К тому же, регенерация цирротически измененной печени во многом зависит от запасов АТФ, а неадекватная респираторная функция митохондрий [65] способствует гипоксии гепатоцитов и уменьшению экспрессии HGF и его рецептора c-Met [33]. В этой патофизиологической ситуации дополнительной стимуляции митогенного эффекта можно достичь применением факторов роста и гормонов. Так, назначение EGF и инсулина крысам, перенесшим резекцию цирротически измененной печени, ускорило синтез ДНК [28], а введение VEGF [16], как и трийодтиронина [17], играющего роль гормона роста, за счет модуляции клеточного цикла генами немедленного раннего ответа индуцировало ангиогенез и пролиферацию гепатоцитов. Аналогичным эффектом вследствие повышения экспрессии NF- κ B (P65), VEGF и циклина D1 обладает и кардиотропин-1 [66].

Список литературы

1. Альперович Б.И., Орлов А.В., Киселёва Ю.В. Криодеструкция как метод лечения цирроза печени // *Анналы хир. гепатол.* — 2005. — Т. 10, № 3. — С. 26–31.
2. Береснев А.В., Качанов А.В., Спильный А.В., Петюнин А.Г. Использование многократного лазерного облучения в хирургическом лечении диффузных поражений печени // *Анналы хир. гепатол.* — 1998. — Т. 3, № 3. — С. 134–135.
3. Голови́ева Е.С. Патофизиологические механизмы неоангиогенеза, индуцированного воздействием высокоинтенсивного лазерного излучения на ткани (Экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 2003. — 38 с.
4. Коваленко В.Л., Абрамовская Н.В., Гарбузенко Д.В. Морфологическая характеристика компенсаторно-приспособительных реакций в цирротически измененной печени после воздействия на нее высокоинтенсивным лазерным излучением // *Уральский мед. журн.* — 2007. — № 12. — С. 75–78.
5. Манукьян Г.В., Ерамишанцев А.К., Сухих Г.Т., Маркарян А.Ш. Внутриорганный аллотрансплантация стволовых и прогениторных клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией // *Анналы хир. гепатол.* — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 31–38.
6. Парфёнова Е.В., Плеханова О.С., Степанова В.В. и др. Урокиназный активатор плазминогена: механизмы участия в ремоделировании сосудов и ангиогенезе, генно-терапевтические подходы к реваскуляризации // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2004. — Т. 90, № 5. — С. 547–568.
7. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Регенерационная терапия хронических гепатитов и циррозов печени с помощью трансплантации фетальных тканей // *Клеточная транспантология и тканевая инженерия.* — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 57–61.
8. Пышкин С.А., Димов П.Г., Пирогова И.Ю., Батанов А.Н. Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени // *Анналы хир. гепатол.* — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 60–69.
9. Сакута Г.А., Кудрявцев Б.Н. Клеточные механизмы регенерации цирротически измененной печени крыс. II. Влияние частичной гепатэктомии на пролиферацию, полиплоидизацию и гипертрофию гепатоцитов // *Цитология.* — 2005. — Т. 47, № 5. — С. 379–387.
10. Урываева И.В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени // *Изв. Акад. наук. Сер. биол.* — 2001. — № 6. — С. 728–737.
11. Усов Д.В. Регенерация печени и обратимость цирроза в клинической практике. — Тюмень: Вектор Бук ЛГД, 1994. — 380 с.
12. Фактор В.М., Радаева С.А. Стволовой резерв печени // *Онтогенез.* — 1991. — Т. 22, № 2. — С. 181–189.
13. Albrecht J.H., Rieland B.M., Nelsen C.J., Ahonen C.L. Regulation of G(1) cyclin-dependent kinases in the liver: role of nuclear localization and p27 sequestration // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 6 (Pt. 1). — P. 1207–1216.
14. Alwayn I.P., Verbesey J.E., Kim S. et al. A critical role for matrix metalloproteinases in liver regeneration // *J. Surg. Res.* — 2008. — Vol. 145, N 2. — P. 192–198.
15. Asahina K., Teramoto K., Teraoka H. Embryonic stem cells: hepatic differentiation and regenerative medicine for the treatment of liver disease // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* — 2006. — Vol. 1, N 2. — P. 139–156.

16. *Bockhorn M., Goralski M., Prokofiev D.* et al. VEGF is important for early liver regeneration after partial hepatectomy // *J. Surg. Res.* – 2007. – Vol. 138, N 2. – P. 291–299.
17. *Columbano A., Simbula M., Pibiri M.* et al. Triiodothyronine stimulates hepatocyte proliferation in two models of impaired liver regeneration // *Cell Prolif.* – 2008. – Vol. 41, N 3. – P. 521–531.
18. *Conchillo M., Prieto J., Quiroga J.* Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2007. – Vol. 99, N 3. – P. 156–164.
19. *Derynck R.* Transforming growth factor- α : a model for membrane-anchored growth factor // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 21393–21396.
20. *Desbois-Mouthon C., Wendum D., Cadoret A.* et al. Hepatocyte proliferation during liver regeneration is impaired in mice with liver-specific IGF-1R knockout // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20, N 6. – P. 773–775.
21. *Diehl A.M.* Cytokine regulation of liver injury and repair // *Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 174. – P. 160–171.
22. *Dierssen U., Beraza N., Lutz H.H.* et al. Molecular dissection of gp130-dependent pathways in hepatocytes during liver regeneration // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 15. – P. 9886–9895.
23. *Elpek G.O., Gokhan G.A., Bozova S.* Thrombospondin-1 expression correlates with angiogenesis in experimental cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 14. – P. 2213–2217.
24. *Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J.* Liver regeneration // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 1. – P. 45–53.
25. *Folkman J.* Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2007. – Vol. 6, N 4. – P. 273–286.
26. *Furnus C.C., Inda A.M., Andrini L.B.* et al. Chronobiology of the proliferative events related to angiogenesis in mice liver regeneration after partial hepatectomy // *Cell Biol. Int.* – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 383–386.
27. *Gnainsky Y., Spira G., Paizi M.* et al. Involvement of the tyrosine phosphatase early gene of liver regeneration (PRL-1) in cell cycle and in liver regeneration and fibrosis effect of halofuginone // *Cell Tissue Res.* – 2006. – Vol. 324, N 3. – P. 385–394.
28. *Hashimoto M., Kothary P.C., Eckhauser F.E., Raper S.E.* Treatment of cirrhotic rats with epidermal growth factor and insulin accelerates liver DNA synthesis after partial hepatectomy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol. 13, N 12. – P. 1259–1265.
29. *Hashimoto M., Watanabe G.* Functional restoration of cirrhotic liver after partial hepatectomy in the rat // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52, N 63. – P. 897–902.
30. *Heo J., Factor V.M., Uren T.* et al. Hepatic precursors derived from murine embryonic stem cells contribute to regeneration of injured liver // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, N 6. – P. 1478–1486.
31. *Hirooka N., Iwasaki I., Horie H., Ide G.* Hepatic microcirculation of liver cirrhosis studied by corrosion cast/scanning electron microscope examination // *Acta Pathol. Jpn.* – 1986. – Vol. 36, N 3. – P. 375–387.
32. *Hortelano S., Zeini M., Casado M.* et al. Animal models for the study of liver regeneration: role of nitric oxide and prostaglandins // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1, N 12. – P. 13–21.
33. *Inoue H., Yokoyama F., Kita Y.* et al. Relationship between the proliferative capability of hepatocytes and the intrahepatic expression of hepatocyte growth factor and c-Met in the course of cirrhosis development in rats // *Int. J. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 17, N 5. – P. 857–864.
34. *Jaumot M., Estanyol J.M., Sarratosa J.* et al. Activation of cdk4 and cdk2 during rat liver regeneration is associated with intranuclear rearrangements of cyclin-cdk complex // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29, N 2. – P. 385–395.
35. *Jeon S.H., Chae B.C., Kim H.A.* et al. Mechanisms underlying TGF- β 1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 81, N 2. – P. 557–566.
36. *Kumar M., Sarin S.K.* Is cirrhosis of the liver reversible? // *Indian J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 74, N 4. – P. 393–399.
37. *Langer H., May A.E., Daub K.* et al. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells *in vitro* // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. e2–10.
38. *Lautt W.W., Macedo M.P.* Nitric oxide and the hepatic circulation // Nitric oxide and the regulation of the peripheral circulation / Eds. *P.J. Kadowitz, D.B. McNamara.* – Boston: Birkhauser; 2000. – P. 243–258.
39. *Lee H., Cusick R.A., Browne F.* et al. Local delivery of basic fibroblast growth factor increases both angiogenesis and engraftment of hepatocytes in tissue-engineered polymer devices // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 73, N 10. – P. 1589–1593.
40. *Luedde T., Trautwein C.* Intracellular survival pathways in the liver // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26, N 10. – P. 1163–1174.
41. *Lysy P.A., Campard D., Smets F.* et al. Stem cells for liver tissue repair: current knowledge and perspectives // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 864–875.
42. *Makhlouf M.M., Awad A., Zakhari A.A.* et al. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* – 2002. – Vol. 32, N 3. – P. 907–921.
43. *Mizuno S., Nakamura T.* Hepatocyte growth factor: a regenerative drug for acute hepatitis and liver cirrhosis // *Regen. Med.* – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 161–170.
44. *Novo E., Cannito S., Zamara E.* et al. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, N 6. – P. 1942–1953.
45. *Oertel M., Shafritz D.A.* Stem cells, cell transplantation and liver repopulation // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1782, N 2. – P. 61–74.
46. *Pena L.R., Hill D.B., McClain C.J.* Treatment with glutathione precursor decreases cytokine activity // *JPN. J. Parenter. Enteral Nutr.* – 1999. – Vol. 23, N 1. – P. 1–6.
47. *Pi L., Ding X., Jorgensen M.* et al. Connective tissue growth factor with a novel fibronectin binding site promotes cell adhesion and migration during rat oval cell activation // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 996–1004.
48. *Piscaglia A.C., Zocco M.A., Di Campli C.* et al. How does human stem cell therapy influence gene expression after liver injury? Microarray evaluation on a rat model // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 37, N 12. – P. 952–963.
49. *Ross M.A., Sander C.M., Kleeb T.B.* et al. Spatiotemporal expression on angiogenesis growth factor receptors during the revascularization of regenerating rat liver // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34, N 6. – P. 1135–1148.
50. *Sakaida I., Terai S., Yamamoto N.* et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 1304–1311.
51. *Shanmukhappa K., Sabla G.E., Degen J.L., Bezerra J.A.* Urokinase-type plasminogen activator supports liver repair independent of its cellular receptor // *BMC Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 6:40.
52. *Shi B.M., Wang X.Y., Mu Q.L.* et al. Angiogenesis effect on rat liver after administration of expression vector encoding vascular endothelial growth factor D // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9, N 2. – P. 312–315.
53. *Shimizu H., Mitsuhashi N., Ohtsuka M.* et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietins regulate sinusoidal regeneration and remodeling after partial

- hepatectomy in rats // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 46. – P. 7254–7260.
54. *Simpson K.J., Henderson N.C., Bone-Larson C.L.* et al. Chemokines in the pathogenesis of liver disease: so many players with poorly defined roles // *Clin. Sci. (Lond).* – 2003. – Vol. 104, N 1. – P. 47–63.
55. *Smets F., Najimi M., Sokal E.M.* Cell transplantation in the treatment of liver diseases // *Pediatr. Transplant.* – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 6–13.
56. *Tang W., Liang K., Wang J.* et al. Effects of pHGF on hepatocyte DNA synthesis after partial hepatectomy in rats // *J. Tongji Med. Univ.* – 1998. – Vol. 18, N 1. – P. 25–27.
57. *Terui K., Ozaki M.* The role of STAT3 in liver regeneration // *Drugs Today. (Barc).* – 2005. – Vol. 41, N 7. – P. 461–469.
58. *Tzung S.P., Fausto N., Hockenbery D.M.* Expression of Bcl-2 family during liver regeneration and identification of Bcl-X as a delayed early response gene // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150. – P. 1985–1995.
59. *Ueno T., Nakamura T., Torimura T., Sata M.* Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis // *Med. Mol. Morphol.* – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 16–21.
60. *Wu D.C., Boyd A.S., Wood K.J.* Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 4525–4535.
61. *Xu B., Broome U., Uzunel M.* et al. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163, N 4. – P. 1275–1289.
62. *Xu C.P., Liu J., Liu J.C.* et al. Dynamic changes and mechanism of intestinal endotoxemia in partially hepatectomized rats // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 26. – P. 3592–3597.
63. *Xu H., Shi B.M., Lu X.F.* et al. Vascular endothelial growth factor attenuates hepatic sinusoidal capillarization in thioacetamide-induced cirrhotic rats // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 15. – P. 2349–2357.
64. *Yagi K., Kojima M., Oyagi S.* et al. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine // *Yakugaku Zasshi.* – 2008. – Vol. 128, N 1. – P. 3–9.
65. *Yang S., Leow C.K., Tan T.M.C.* Expression patterns of cytokine, growth factor and cell cycle-related genes after partial hepatectomy in rats with thioacetamide-induced cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 7. – P. 1063–1070.
66. *Yang Z.F., Lau C.K., Ngai P.* et al. Cardiotrophin-1 enhances regeneration of cirrhotic liver remnant after hepatectomy through promotion of angiogenesis and cell proliferation // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 622–631.
67. *Zheng J.F., Liang L.J., Wu C.X.* et al. Transplantation of fetal liver epithelial progenitor cells ameliorates experimental liver fibrosis in mice // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 45. – P. 7292–7298.

УДК 616.33-002.2-02-091/92

Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов

Н.Л. Денисов¹, В.Т. Ивашкин², Ю.В. Лобзин³, В.Ю. Голофеевский⁴¹Северо-западный окружной медицинский центр Росздравнадзора,²Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,³Российская военно-медицинская академия,⁴Кафедра госпитальной терапии Российской военно-медицинской академии)

Chronic gastritis from positions of interaction of immune, contagious and morphological factors

N.L. Denisov, V.T. Ivashkin, Yu.V. Lobzin, V.Yu. Golofeyevsky

Цель исследования. Изучить состояние первой и второй линий местной иммунной защиты в зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), ее инфицирования *H. pylori* при хроническом гастрите.

Материал и методы. Обследованы 68 больных с хроническим геликобактерным гастритом (ХГ+) и 31 – с хроническим мультифокальным атрофическим гастритом (ХМФАТГ). Контрольная группа – 27 практически здоровых людей. Материал для исследования получали в ходе фиброгастроуденоскопии.

Результаты. Сравнение показателей концентрации sIgA в зависимости от выраженности атрофических изменений СОЖ выявило нарастающее ослабление первой линии защиты в направлении от ХГ(+) с отсутствием или незначительной атрофией СОЖ к ХГ(+) с атрофией СОЖ 2–3 балла и далее к пациентам, страдающим ХМФАТГ. При этом первая линия локального иммунитета при ХМФАТГ продемонстрировала качественно иное состояние продукции sIgA в ответ на инфицирование *H. pylori*. Выраженная депрессия синтеза sIgA сочеталась с распространенной атрофией СОЖ и высокой частотой выявления *H. pylori* (29 случаев из 31) на фоне достоверно более низкой плотности инфицирования СОЖ *H. pylori*. В контроле и у больных ХГ(+) с отсутствием или легкой атрофией СОЖ была получена положительная корреляционная связь между показателями концентрации sIgA и IgA. Установленные коррелятивные связи утрачивались в группе ХГ(+) с выраженной атрофией и ХМФАТГ, совмещающейся с

Aim of investigation. To study a state of the first and second lines of local host defense in relation to severity of stomach mucosa (SM) atrophy, *H. pylori* infection at chronic gastritis.

Materials and methods. Sixty-eight patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis (CG+) and 31 patients – with chronic multifocal atrophic gastritis (CMAG) were investigated. Control group – 27 generally healthy volunteers. Samples for investigation were obtained at gastroduodenoscopy.

Results. Comparison of sIgA concentration scores in relation to severity of SM atrophy revealed increasing deterioration of the first line of protection in the sequence from CG(+) with no or mild SM atrophy to CG(+) with 2–3 points SM atrophy and then to patients, having CMAG. Thus the first line of local immunodefence at CMAG showed another quality of sIgA production in response to *H. pylori* infection. Severe depression of sIgA production was combined to wide-spread atrophy of SM and high frequency of *H. pylori* infection (29 of 31 cases) on a background of significantly lower density of SM contamination by *H. pylori*. In controls and in CG(+) patients with absence or mild atrophy of SM positive correlation between sIgA concentration and IgA has been found. Detected correlation links were lost in group of CG(+) with severe atrophy and CMAG, that was combined to significant negative correlation between sIgA and IgG. Besides this, significant positive correlation has been found in CG(+) patients with SM atrophy of 2–3 points between IgG level and degree of neutrophilic infiltration.

Conclusion. Development and progression of chronic inflammation in the stomach develops at close

достоверной отрицательной корреляционной связью между показателями sIgA и IgG. Помимо этого у пациентов ХГ(+) с атрофией СОЖ 2–3 балла была обнаружена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем IgG и степенью нейтрофильной инфильтрации.

Заключение. Развитие и прогрессирование хронического воспаления в желудке происходит в рамках тесного взаимодействия трех основных факторов – иммунного, инфекционного и морфологического. При ХГ агрессивный потенциал *H. pylori* реализуется в условиях ослабления первой линии иммунной защиты, активность которой, в свою очередь, зависит от выраженности атрофических изменений СОЖ. Снижение концентрации sIgA в желудочном соке у больных ХГ приводит к нарастанию активности второй линии иммунной защиты и поддержанию хронического воспаления в СОЖ.

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, *H. pylori*, иммунитет.

Представления об этиологии и патогенезе заболеваний желудка на протяжении длительного исторического периода были неразрывно связаны с обсуждением роли инфекционного фактора. Открытие J.R. Warren и В.J. Marshall инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) вызвало невероятный прогресс в гастроэнтерологии. Современным интересам это принесло «понимание того, что микроорганизм *Helicobacter pylori* является важным участником формирования таких патологических состояний, как острый и хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак и MALT-лимфома желудка» [5]. Микробиологическая революция в гастроэнтерологии имела еще одно неоспоримое последствие, заключающееся в необходимости тесной кооперации между терапевтами и инфекционистами при проведении клинической и исследовательской работы.

Признание роли инфекционного фактора в этиологии хронических заболеваний желудка предопределило пристальное внимание исследователей к состоянию как общей, так и местной иммунной системы при различных нозологических формах патологии пищеварительного тракта. Прогресс в области иммунологии способствовал тому, что в современных представлениях о патологии *желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* нарушениям иммунитета отводится одно из центральных мест [7, 9, 12].

В целом эффективная защита слизистой оболочки определяется сбалансированным ответом всех звеньев местного иммунитета, однако ведущим фактором, по мнению всех исследователей, является sIgA [1, 12, 13, 17]. Недостаточность этого компонента влечет за собой колонизацию слизистых оболочек микробами [10, 15], повы-

шение потока аллергенов через эпителиальный барьер и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» защиты [1, 6, 18, 19].

Key words: chronic gastritis, gastric mucosa, *H. pylori*, immunodefence.

шение потока аллергенов через эпителиальный барьер и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» защиты [1, 6, 18, 19].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов развития недостаточности sIgA, общепризнанной концепции, объясняющей причину снижения концентрации этого иммуноглобулина в просвете пищеварительной трубки, нет. В работе А.В. Кононова доказана возможность возникновения локального дефицита sIgA в *слизистой оболочке желудка (СОЖ)* [8]. Способность *H. pylori* прикрепляться к эпителиоцитам с малым количеством микроворсинок при отсутствии над ними слоя слизи [9], а также дифференциация инфицированных *H. pylori* людей с бессимптомным течением патологического процесса на случаи с высоким и низким содержанием в желудочном соке специфических геликобактерных IgA-антител [16] подтверждают актуальность исследовательских усилий в этом направлении.

Особый интерес вызывают факты, указывающие на диссоциацию показателей концентрации sIgA в желудочном соке в зависимости от инфекционного и морфологического факторов, оцененных изолированно и в комбинации друг с другом, при различных формах хронического гастрита [2–4].

В какой-то мере отражением активности гуморальных иммунных процессов, протекающих на уровне слизистой оболочки, является концентрация основных классов сывороточных иммуноглобулинов в секретах ЖКТ [14].

В работе S. Birkholz и соавт. отмечается, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, противомикробные антитела желудочного сока были представлены преимущественно мономерным IgA [11]. Результаты исследования позволили авторам предположить, что наличие мономерного IgA в

желудочном соке может быть следствием повреждения эпителия СОЖ в месте персистенции *H. pylori*. В данных условиях IgA, вероятно, обходит секреторную транспортную систему, что обуславливает слабую концентрацию sIgA и, следовательно, низкую эффективность антиинфекционных свойств «первой линии» защиты.

Целью исследования стало изучение состояния первой и второй линий местной иммунной защиты — соответственно sIgA, а также IgA, IgG, плотности лимфоплазмоцитарной инфильтрации (ЛПИ) и выраженности инфильтрации полиморфноядерными нейтрофильными лейкоцитами — нейтрофильной инфильтрации (НИ) — в зависимости от степени атрофических изменений СОЖ, ее инфицирования *H. pylori* при хроническом гастрите.

Материал и методы исследования

Обследованы 99 пациентов, у 68 из них диагностирован хронический геликобактерный гастрит — ХГ(+) и у 31 — хронический мультифокальный атрофический гастрит (ХМфАтГ). Контрольную группу составили 27 практически здоровых лиц.

Варианты ХГ характеризовались сходными эндоскопическими проявлениями. У пациентов были обнаружены распространенные воспалительные поверхностные изменения слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка с единичными очагами атрофии, локализованными чаще в препилорической зоне по его малой и/или большой кривизне. Очаговые атрофические изменения наблюдали соответственно в 35 и 27% случаев. У больных ХМфАтГ выявлены признаки атрофии (обширные зоны бледной слизистой оболочки с истончением или полной утратой желудочных складок). Примерно у трети (29%) пациентов распространенные атрофические изменения комбинировались с очагами воспаления в виде участков гиперемии и отека слизистой оболочки тела желудка.

В процессе фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выполняли биопсию из антрального отдела и тела желудка. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также азуром II и эозином для оценки состава клеточного инфильтрата. Гистологическая оценка проводилась в соответствии с «Классификацией и градацией гастрита по модифицированной Сиднейской системе» (1996) и с помощью визуально-аналоговой шкалы. Исследовались следующие параметры, характеризующие состояние СОЖ: наличие и выраженность атрофии; факт инфицирования и уровень обсемененности *H. pylori*; плотность ЛПИ; степень НИ. Результаты оценивали в баллах от 0 до 3.

Желудочный сок в количестве 200–300 мкл получали по время ФГДС путем прицельной аспирации

из полости желудка. В качестве зонда была использована канюля, применяемая для катетеризации фатерова соска. После извлечения секрета в него для нейтрализации желудочных пептидаз добавляли 50 ед. контрикала. Контейнер с секретом погружали в жидкий азот. Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G и sIgA определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini.

Результаты исследования

По результатам морфологического исследования СОЖ пациенты были распределены на две группы. В первую вошли больные ХГ(+), во вторую — пациенты с ХМфАтГ. Помимо этого, больные ХГ(+) были разделены в зависимости от наличия и выраженности атрофических изменений СОЖ на две подгруппы: *первая* — с отсутствием или 1-й степенью ее атрофии и *вторая* — со 2–3-й степенью атрофии.

Анализ содержания sIgA, IgA, IgG и IgM в желудочном соке у больных ХГ(+) выявил достоверное увеличение изучавшихся показателей в отношении всех типов иммуноглобулинов за исключением IgM, концентрация которого и в контроле, и при гастрите была низкой. Свойственная для всех больных ХГ(+) достоверность различий уровня sIgA, IgA, IgG по сравнению с контролем сохранилась и при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от атрофии слизистой оболочки. Наибольшего значения sIgA достигал в первой подгруппе ХГ(+) — $0,49 \pm 0,016$ г/л ($p_{1-3} < 0,001$). Во второй подгруппе концентрация sIgA также достоверно превысила таковую в контроле — соответственно $0,42 \pm 0,014$ и $0,28 \pm 0,024$ г/л ($p_{2-3} < 0,02$), однако была достоверно ниже ($p_{2-3} < 0,001$), чем в первой подгруппе (рис. 1).

Концентрация в желудочном соке IgA и IgG у больных ХГ(+) в обеих подгруппах превышала значения в сравнении с контролем. Так, в первой подгруппе уровень мономерного IgA составил $0,098 \pm 0,005$ г/л, во второй — $0,11 \pm 0,005$ г/л и был достоверно выше ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$), чем у здоровых людей. Показатели концентрации IgG в обеих подгруппах достоверно различались — соответственно $0,13 \pm 0,01$ и $0,19 \pm 0,01$ г/л ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$) и были выше, чем в контроле ($0,045 \pm 0,005$ г/л).

Сравнение ЛПИ при ХГ(+) в обеих подгруппах выявило достоверное (более чем двукратное) увеличение по сравнению с контролем — $1,93 \pm 0,16$; $2,2 \pm 0,12$ и $0,09 \pm 0,08$ (рис. 2). Вместе с тем выраженность ЛПИ не зависела от степени атрофии слизистой оболочки, а средняя величина у больных в обеих подгруппах практически была равной.

НИ при ХГ(+) имела аналогичную тенденцию в сравнении с ЛПИ, при этом изменения были дос-

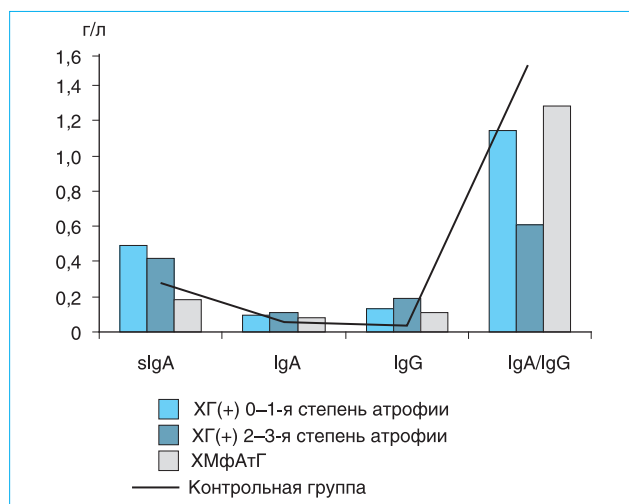


Рис. 1. Содержание иммуноглобулинов в группах обследованных больных

товерными ($p_{1-3} < 0,005$; $p_{2-3} < 0,001$) — см. рис. 2. Однако выраженность НИ в отличие от ЛПИ имела связь с изменениями эпителиальных структур СОЖ. Так, если в первой подгруппе отмечено увеличение среднего значения НИ в 3 раза, то при ХГ(+) со 2–3-й степенью атрофии это повышение стало восьмикратным (соответственно $0,27 \pm 0,06$ против $0,85 \pm 0,17$ и $0,27 \pm 0,06$ против $2,00 \pm 0,15$).

Среднее значение sIgA у пациентов с ХМфАтГ было достоверно ниже контрольных значений ($0,176 \pm 0,015$ и $0,28 \pm 0,024$ г/л, $p < 0,01$). Напротив, содержание IgA и IgG отличалось более высокими показателями, чем в контроле — соответственно $0,08 \pm 0,009$ и $0,11 \pm 0,01$ г/л против $0,05 \pm 0,004$ и $0,045 \pm 0,005$ г/л) — см. рис. 1.

Исследование плотности ЛПИ СОЖ при ХМфАтГ выявило более чем двукратное ее увеличение по сравнению с нормой — $2,26 \pm 0,1$ и $0,09 \pm 0,08$, $p_{1-2} < 0,001$ (см. рис. 2), а среднее значение НИ заметно превышало контрольный показатель, однако разница не была достоверной.

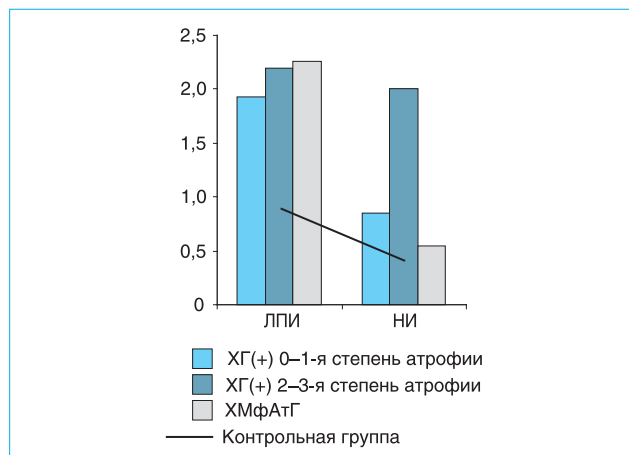


Рис. 2. ЛПИ и НИ у обследованных больных

При сравнении концентраций sIgA в зависимости от выраженности атрофических изменений отмечено нарастающее ослабление первой линии защиты соответственно в направлении от ХГ(+) с отсутствием или незначительной атрофией СОЖ к ХГ(+) с атрофией в 2–3 балла и далее к пациентам, страдающим ХМфАтГ (см. рис. 1).

При изучении результатов оценки первой линии локального иммунитета у пациентов с ХМфАтГ установлено качественно иное состояние продукции sIgA в ответ на инфекцию *H. pylori*. В данной группе была замечена, с одной стороны, выраженная депрессия синтеза sIgA ($0,18 \pm 0,015$ г/л), сочетающаяся с распространенной атрофией слизистой оболочки, а с другой — высокая частота обнаружения *H. pylori* (29 случаев из 31) и достоверно более низкая плотность инфицирования.

Исследованием показателей IgA, IgG и IgM выявлено их достоверное повышение относительно контрольных цифр за исключением IgM, который определялся в группах обследованных лишь в 25–35% случаев.

Увеличение концентрации IgA и IgG желудочного сока в подгруппах ХГ(+) также было различным в зависимости от степени атрофии СОЖ. Углубление атрофических изменений сопровождалось заметной тенденцией к повышению содержания IgA и достоверным ростом концентрации IgG ($0,19 \pm 0,007$ г/л против $0,13 \pm 0,01$ г/л).

Отдельному анализу было подвергнуто соотношение IgA/IgG (см. рис. 1). Во всех подгруппах ХГ(+) отмечено снижение индекса IgA/IgG относительно контроля ($1,54 \pm 0,23$), причем для ХГ(+) со 2–3-й степенью атрофических изменений различия с контрольными значениями были достоверными. При ХМфАтГ получены противоположные результаты. У этих больных наблюдалось минимальное отклонение индекса IgA/IgG от контроля, более того он был достоверно выше, чем при ХГ(+) со 2–3-й степенью атрофии — $1,28 \pm 0,2$ против $0,61 \pm 0,035$.

Во всех подгруппах величина ЛПИ по сравнению с контролем была достоверно выше (см. рис. 2). Сравнение ЛПИ в зависимости от проявления атрофии СОЖ выявило невыраженную тенденцию к ее росту.

Значительно более разнообразные изменения наблюдались при исследовании НИ. У всех пациентов за исключением больных, страдающих ХМфАтГ, отмечено достоверное повышение изучавшегося показателя относительно контроля. В группе ХГ(+) нарастание атрофии сочеталось с повышением НИ более чем в 2 раза ($0,85 \pm 0,17$ и $2,0 \pm 0,15$, $p < 0,001$). При ХМфАтГ выраженные атрофические изменения СОЖ, напротив, сочетались с минимальными значениями НИ.

Анализ корреляционных связей между иммунологическими параметрами у обследованных боль-

ных и в группе контроля позволил выявить ряд взаимосвязанных изменений некоторых показателей местного иммунитета. В контрольной группе получена положительная корреляционная связь между концентрацией sIgA и IgA в желудочном соке ($r=0,44$; $p=0,026$). Наличие подобной взаимосвязи имелось и у больных ХГ(+) с отсутствием или легкой атрофией СОЖ ($r=0,68$; $p=0,007$). Установленные корреляционные связи утрачивались в группе ХГ(+) с высокой степенью атрофии ($r=0,15$), а также при ХМфАтГ ($r=0,08$).

Отсутствие взаимозависимости между концентрацией sIgA и IgA в желудочном соке у пациентов с выраженной атрофией СОЖ сочеталось с отрицательной корреляционной связью между sIgA и IgG при *H. pylori*(+) хроническом гастрите с атрофией СОЖ в 2–3 балла ($r=-0,58$; $p=0,001$) и при ХМфАтГ ($r=-0,48$; $p=0,008$). Помимо этого у пациентов ХГ(+) с атрофией СОЖ в 2–3 балла обнаружены достоверная зависимость между IgG и НИ ($r=0,4$; $p=0,018$).

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. Денисов Н.Л., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю., Гладкая А.Ф. Секреторный IgA и микробиоценоз желудка при хроническом активном гастрите типа В // Гастроэнтерологические аспекты врачебной практики. – СПб, 1999. – С. 57.
3. Денисов Н.Л., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю., Гладкая А.Ф. Хронический активный Н.р.-негативный гастрит. Иммуномикробиологические аспекты // Гастроэнтерологические аспекты врачебной практики. – СПб, 1999. – С. 58.
4. Денисов Н.Л., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю., Гладкая А.Ф. Хронический атрофический гастрит. Взаимоотношение инфекционного и иммунного факторов // Гастроэнтерологические аспекты врачебной практики. – СПб, 1999. – С. 56.
5. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции *H. pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мезро, Т.Л. Лапиной. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 81–87.
6. Ивашкин В.Т., Мисник Л.И. MALT-система и узелковая лимфоидная гиперплазия тонкой кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5 (прил. 5). – С. 262.
7. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мезро, Т.Л. Лапиной. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 29–45.
8. Кононов А.В. Структурные эквиваленты местного иммунитета и регенерации в морфогенезе хронического воспаления слизистых оболочек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1990. – 40 с.
9. Покровский В.И., Бондаренко В.М. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в аспекте клеточной теории иммунитета И.И. Мечникова // Журн. микробиол. – 1995. – № 3. – С. 32–36.

Выводы

1. Развитие и прогрессирование хронического воспаления в желудке происходит в рамках тесного взаимодействия трех основных факторов — иммунного, инфекционного и морфологического.
2. При ХГ агрессивный потенциал *H. pylori* реализуется в условиях ослабления первой линии иммунной защиты, активность которой, в свою очередь, зависит от выраженности атрофических изменений СОЖ.
3. Снижение концентрации sIgA в желудочном соке у больных ХГ приводит к нарастанию активности второй линии иммунной защиты.
4. В группе больных ХМфАтГ наблюдается наиболее глубокая депрессия первой линии иммунной защиты, сочетающаяся с низкой активностью ее второй линии.

10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система и заболевания желудочно-кишечного тракта // Вестн. РАМН. – 1997. – № 11. – С. 13–17.
11. Birkholz S., Schneider T., Knipp U. et al. Decreased *Helicobacter pylori*-specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients // Digestion. – 1998. – Vol. 59, N 6. – P. 638–645.
12. Brandtzaeg P., Valnes K., Scott H. et al. The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 20 (suppl. 114). – P. 17–38.
13. Etolhi G., Dawodu J.B., Gemmell C.S. et al. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori*-specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 96, N 4. – P. 409–414.
14. Futagami S., Takahashi H., Norose Y., Kobayashi M. Systemic and local immune responses against *Helicobacter pylori* urease in patients with chronic gastritis: distinct IgA and IgG productive sites // Gut. – 1998. – Vol. 43, N 2. – P. 168–175.
15. 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.
16. Watanabe T., Goto H., Arisawa T. et al. Relationship between local immune response of *Helicobacter pylori* and the diversity of disease: investigation of *Helicobacter pylori*-specific IgA in gastric juice // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 12, N 9–10. – P. 660–665.
17. Wines B.D., Hogarth P.M. IgA receptors in health and disease // Tissue Antigens. – 2006. – Vol. 68, N 2. – P. 103–114.
18. Yun C.H., Lundgren A., Azem J. et al. Natural killer cells and *Helicobacter pylori* infection: bacterial antigens and interleukin-12 act synergistically to induce gamma interferon production // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73, N 3. – P. 1482–1490.
19. Zhang Q.B., Etolhi G., Dawodu J.B. et al. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori*-specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 96, N 4. – P. 409–414.

УДК 616.33-002.44-085-092

Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1 β – 511

И.В. Маев¹, К.Т. Момыналиев², В.М. Говорун², Ю.А. Кучерявый¹,
Т.С. Оганесян¹, О.В. Селезнева²

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрав,
²НИИ физико-химической медицины Росздрав, Москва)

Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer in relation to IL-1 β –511 gene polymorphism

I.V. Mayev, K.T. Momynaliyev, V.M. Govorun, Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganesyanyan, O.V. Selezneva

Цель исследования. Определить полиморфизм интерлейкина-1 β у смешанного населения Москвы и Московской области и оценить его влияние на эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Материал и методы. В рамках проспективного когортного исследования в соответствии с принятыми стандартами обследованы 82 пациента с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. Всем больным проводилась эрадикационная терапия первой линии в течение 7 дней.

Результаты. Результаты выполненного исследования на российской популяции подтверждают зарубежные данные о том, что генетически детерминированное изменение продукции интерлейкина-1 β оказывает влияние на эффективность эрадикации *H. pylori*.

Выводы. Наличие провоспалительного T-аллеля повышает вероятность успешности эрадикационной терапии, что может быть использовано для выделения групп риска и целенаправленного лечения.

Ключевые слова: интерлейкин-1 β , полиморфизм, язвенная болезнь, эрадикационная терапия, *H. pylori*.

Aim of investigation. To determine genetic polymorphism of interleukin-1 β at mixed population of Moscow and Moscow region and to estimate its impact on efficacy of *H. pylori* eradication therapy.

Materials and methods. Overall 82 patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum associated to *H. pylori* were investigated in a prospective cohort study according to general standards. All patients underwent first line eradication therapy for 7 days.

Results. Results of original study in Russian population confirm foreign data that genetically determined variation of interleukin-1 β production affects efficacy of *H. pylori* eradication.

Conclusions. Presence of proinflammatory T-allele increases probability of success of eradication therapy that can be utilized for selection of risk groups and targeted treatment.

Key words: interleukin-1 β , polymorphism, peptic ulcer, eradication therapy, *H. pylori*.

По данным многочисленных исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, проведение эрадикационной терапии способствовало значительному снижению рецидивирования и количества осложнений язвенной болезни (ЯБ) в большинстве экономически развитых стран [7].

В соответствии с действующими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), основанными на Маастрихтском соглашении II, эрадикация должна быть достигнута как минимум в 80% случаев [2]. Ни в одном контролируемом исследовании не удалось достичь 100% эрадикации.

Рекомендованная стандартная схема эрадикации *H. pylori* первой линии включает ингибитор протонной помпы (ИПП) в комбинации с кларитромицином и амоксициллином.

Среди факторов, влияющих на эффективность эрадикационной терапии, рассматривают особенности как макроорганизма, так и микроорганизма. Например, резистентность *H. pylori* к антибиотикам (кларитромицину) считается основным источником неудач эрадикационной терапии [1, 3]. В России распространенность штаммов инфекции, резистентных к кларитромицину, составляет 13%.

В последнее время все большее внимание уделяется полиморфизму генов человека. Наиболее активно изучается генотип хозяина относительно способности к инактивации ИПП. Так, по гену цитохрома P450 выделяют два фенотипа: быстрых (гомозиготные и гетерозиготные варианты) и медленных инактиваторов [8]. В исследованиях было показано, что эрадикация выше в группе пациентов, которые были медленными инактиваторами [11]. Также активно изучается полиморфизм генов провоспалительных цитокинов IL-1 β . Это вполне объяснимо, поскольку основополагающую роль в патогенезе ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, играет ответная реакция макроорганизма на инфицирование, а в ответ на любую инфекцию в первую очередь происходит выработка различных провоспалительных цитокинов и факторов роста, запускающих каскад реакций внутри клетки. Кроме того, в многочисленных работах было показано, что IL-1 β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции [4, 5, 9, 14, 15].

Известно, что каждый ген расположен в одной из 23 пар хромосом. Два аллеля могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Полиморфизм представляет варианты аллелей,

которые относительно часто встречаются в популяции и в целом связаны с отклонениями в экспрессии или функции ферментов. Генетический полиморфизм — это нуклеотидные вариации в определенном участке геномной последовательности. Он включает вставки, делеции, однонуклеотидные делеции (*Single Nucleotide Polymorphism, SNP*), составляющие до 90% всех вариаций генома.

Гены, кодирующие IL-1 β , локализованы на хромосоме 2q13-21. Ген IL-1 β содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т. е. имеют структурные варианты), и 9 интронов, из которых альтернативных 8. Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы IL-1 β в позициях -511, -31 и +3953, которые представляют замены единственного нуклеотида. Анализ транскрипционной активности показал, что в позиции -511 цитозин заменяется на тимин (С→Т), а в позиции -31 тимин заменяется на цитозин (Т→С) — рис. 1.

Материал и методы исследования

В рамках проспективного когортного исследования обследованы 82 пациента, проживающих в Москве и Московской области и страдающих ЯБ желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с *H. pylori*. В ходе работы выделены следующие исследовательские точки (рис. 2):

- скрининг, включение в исследование (точка 1, день 0);
- лечение (точка 2, дни 1–7), клиническое наблюдение;
- контроль заживления язвы, клиническое обследование (точка 3, спустя 3 нед);
- контроль эрадикации, контроль заживления язвы (для лиц, у которых это не отмечалось ранее), клиническое обследование (точка 4, через 5–7 нед).

Комплаентность среди пациентов составила 97,6% (78 человек). Из исследования выбыли 4 пациента — 2 из-за не явки на контроль эрадикации, у 2 в процессе лечения отмечено побочное действие препаратов (диарея), потребовавшее их отмены.

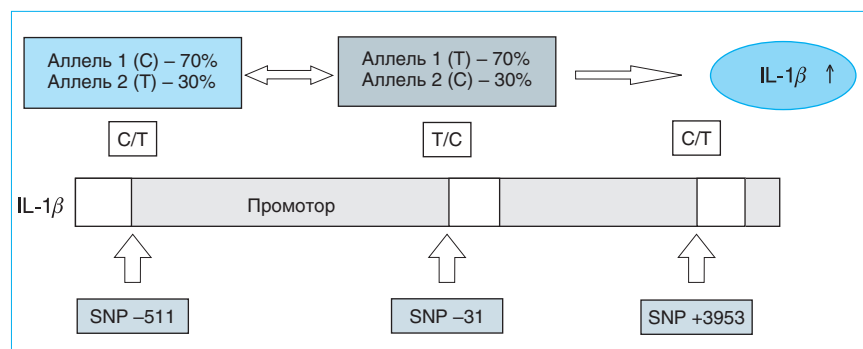


Рис. 1. Схематическое изображение полиморфизма IL-1 β (по R. Rad и соавт. [10])

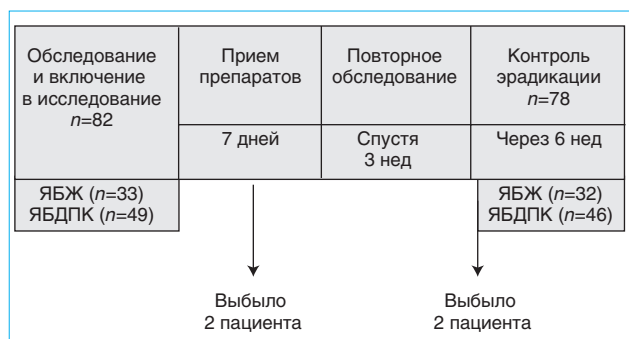


Рис. 2. Дизайн исследования (пояснения в тексте)

Критерии включения больных в исследование:

- наличие одной (не менее 5 мм в диаметре) или более дуоденальных или желудочных язв (независимо от размера);
- наличие *H. pylori*, подтвержденное двумя методами;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- осложнения ЯБ (кровотечения, перфорации), развившиеся во время текущего обострения, а также стеноз выходного отдела желудка;
- ранее проведенная эрадикационная терапия первой линии (включавшая ИПП и два антибиотика) или прием любых антибиотиков в течение предыдущего месяца до начала текущего исследования;
- сопутствующая гастроэзофагеальная болезнь;
- наличие в анамнезе указаний на оперативные вмешательства на пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке;
- тяжелые сопутствующие заболевания различных органов и систем (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность);
- гиперчувствительность к ИПП, антибиотикам группы пенициллина, макролидам;
- одновременный прием аспирина или нестероидных противовоспалительных средств;
- беременность или лактация;
- психические расстройства, злоупотребление алкоголем.

До включения в исследование обязательно проводилась *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС). Для выявления *H. pylori* брали по 2 биоптата из тела и антрального отдела желудка с последующим гистологическим изучением и проведением быстрого уреазного теста.

Всем пациентам назначалась терапия первой линии (в соответствии с рекомендациями Маастрихт-II), включавшая омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. После окончания однонедельного курса, в случае если сохранялись болевой или

диспептический синдромы, разрешалось принимать антацидные средства.

Контроль эрадикационной терапии проводился через 4–6 нед после окончания лечения при использовании повторной ЭГДС с биопсией и дыхательного уреазного теста. Результат эрадикации оценивался как *H. pylori*-негативный, если оба теста (гистологический и дыхательный уреазный) были отрицательными, или как *H. pylori*-положительный, если в одном из них определялись *H. pylori*.

У всех пациентов изучался полиморфизм гена IL-1 β . Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови обследуемых. Нуклеотидный полиморфизм определяли с помощью реакции минисеквенирования с последующей масс-спектрометрической детекцией продуктов реакции. Исследование проводили в НИИ физико-химической медицины Росздрава (Москва).

Клиническое обследование больных включало субъективное и физикальное исследование.

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с применением программного пакета Statistica 6.0 (Statsoft США). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$. Исследование закончили 78 пациентов, в том числе 33 (42,3%) мужчины и 45 (57,7%) женщины, средний возраст $42,4 \pm 1,3$ года. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет, в среднем $8,5 \pm 1,7$ года. ЯБЖ диагностирована у 31 (39,8%) больного, ЯБДПК – у 47 (60,2%).

Исследование одобрено к проведению на заседании локального этического комитета ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава.

Результаты исследования и их обсуждение

Основной жалобой пациентов являлась боль в эпигастральной или пилородуоденальной области. Безболеное течение отмечено у 14 (18,0%) человек. Выраженная боль встречалась у 16 (20,5%) больных, умеренная – у 38 (48,7%), слабая – у 10 (12,8%).

При морфологическом исследовании нами также проводилась оценка состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по следующим критериям:

- локализация язвы;
- форма язвенного поражения.

ЭГДС, выполненная до начала исследования, показала, что при ЯБЖ язвенный дефект в 18 (58%) случаях был локализован в теле желудка и в 7 (22,5%) и 6 (19,4%) случаях соответственно – в угле желудка и пилорическом канале. При ЯБДПК у 46 (97,8%) больных язва выявлена в луковице и только у одного – в постбульбарном отделе.

Таблица 1

Распределение частот генотипа, абс. число (%)

Генотип IL-1 β -511	Распространенность по группам	
	ИТТ, n=82	РР, n=78
С/С	39 (47,6 \pm 5,5)	37 (47,4 \pm 5,6)*
С/Т	32 (39 \pm 5,4)	30 (38,5 \pm 5,5)**
Т/Т	11 (13,4 \pm 3,7)	11 (14,1 \pm 3,9)***

*p < 0,05 С/С по сравнению с Т/Т.

**p > 0,05 С/Т по сравнению с Т/Т.

***p < 0,05 С/С по сравнению с С/Т.

Округлая и полигональная формы язвенного дефекта имелись соответственно у 51 (65,4%) и у 27 (34,6%) пациентов.

При изучении биоптатов слизистой оболочки желудка обнаружены признаки хронического воспаления, специфические для геликобактерной инфекции. У всех больных наблюдалась инфильтрация межэпителиальных пространств и собственной пластинки полиморфноядерными нейтрофилами, лимфоцитами и гистиоцитами различной степени выраженности.

Генотипирование пациентов проводилось до окончания всего курса наблюдения и имела возможность оценить распространенность частот генотипов в двух группах: включенных в исследование (*intention-to-treat*, ИТТ) и закончивших исследование (*per protocol*, РР). Распределение частот генотипов представлено в табл. 1.

Полученные данные полиморфизма гена IL-1 β -511 показали, что у обследованных больных чаще определялся С/С генотип (47,4%), реже – Т/Т генотип (14,1%). Распространенность генотипа С/Т имела промежуточное значение – 38,5%. Таким образом, всего у 41 пациента был выявлен мутантный Т-аллель, что составило 52,6%, при этом подавляющее большинство пациентов (67) имели С-аллель (85,9%).

Болевой абдоминальный синдром по истечении курса эрадикационной терапии был купирован у 37 (57,8%) из 64 больных, в остальных случаях боль сохранялась, но уменьшилась по продолжительности и выраженности и характеризовалась как слабая или умеренная. К следующей исследовательской точке болевой синдром был полностью купирован у всех пациентов. Спустя 3 нед от начала лечения помимо динамики болевого абдоминального синдрома оценивалось заживление язвенного дефекта. Рубцевание к данному сроку достигнуто у 59 (75,6%) больных. При этом доля пациентов, страдающих ЯБДПК, составила 76,3%, что было ожидаемо, поскольку общеизвестно, что такие язвы рубцуются быстрее, чем язвы желудка. Через 5–7 нед язвенный дефект зарубцевался у всех пациентов.

При оценке эффективности эрадикации установлено: в контрольные сроки она была достигнута у 53 из 78 больных (табл. 2). Такой процент

в мировой практике оценивается как неудовлетворительный результат. Это можно объяснить несколькими причинами: коротким (7 дней) курсом эрадикационной терапии, высокой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, наличием омега-пролактин в качестве базового ИПП, использованием генерических препаратов в схеме лечения, полиморфизмом конституциональных генов, таких как ген цитохрома P450C19, и полиморфизмом гена IL-1 β -511.

В зависимости от полиморфного варианта IL-1 β все пациенты были разделены на 3 группы: гомозиготы по С-аллелю, гетерозиготы С/Т и гомозиготы по Т-аллелю. В каждой группе при оценке эффективности эрадикации получены следующие результаты (табл. 3). Статистически не значимая (p > 0,05) внутригрупповая эффективность у гомозиготных больных по С-аллелю может быть связана с малым количеством выборки, что, безусловно, требует дальнейшего изучения на больших группах. Среди гетерозиготных пациентов статистически значимо эрадикация была отмечена у 22 (73,30%) из них. У гомозиготных по Т-аллелю этот показатель достигал 91%, что также было статистически достоверным (p > 0,05). При наличии генотипа Т/Т полиморфизма гена IL-1 β -511 эффективность была достоверно выше, чем при других генотипах (С/Т, С/С). Более наглядно полученные данные можно представить в виде диаграммы (рис. 3).

Для проведения статистического анализа при помощи таблиц сопряженности пациенты были условно разделены на 2 группы в зависимости от наличия Т-аллеля. Установлено, что χ -квадрат равен 4,945 с одной степенью свободы, а p = 0,026. Таким образом, можно говорить о существовании

Таблица 2

Эффективность эрадикации у больных ЯБЖ и ЯБДПК

Эрадикация эффективна			Эрадикация не эффективна		
n	ИТТ, %	РР, %	n	ИТТ, %	РР, %
53	64,6	67,9	25	30,05	32,05

Таблица 3

Эффективность эрадикации в зависимости от генотипа, абс. число (%)

Генотип IL-1 β -511	Эрадикация		p
	достигнута, n=53	не достигнута, n=25	
С/С (n=37)	21 (56,70 \pm 8,1)	16 (43,30 \pm 8,1)	>0,05
С/Т (n=30)	22 (73,30 \pm 8,1)	8 (26,70 \pm 8,1)	<0,05
Т/Т (n=11)	10 (91 \pm 8,6)	1 (9 \pm 9)	<0,05

Примечание. В подгруппе с эффективной эрадикацией: С/С по сравнению с С/Т p > 0,05; С/С по сравнению с Т/Т p < 0,05; С/Т по сравнению с Т/Т p > 0,05.

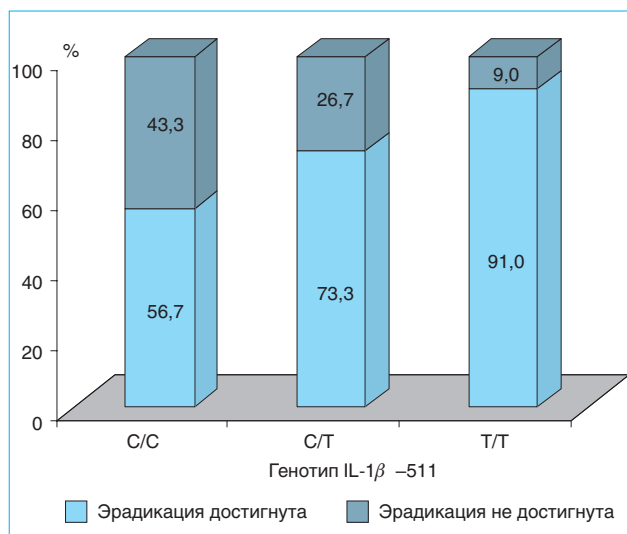


Рис. 3. Эффективность эрадикации в зависимости от полиморфизма гена IL-1β – 511

статистически значимой связи между генотипом и эффективностью тройной эрадикационной терапии.

Доказано, что полиморфные варианты гена IL-1β являются высокопродуцирующими IL-1β. У лиц, гомо- (Т/Т) или гетеро (С/Т) зиготных по высокопродуцирующему аллелю IL-1β, продуцируется в 4 или 2 раза соответственно больше этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по нему-тантному аллелю этого гена. Следовательно, при наличии полиморфного варианта IL-1β у инфицированных *H. pylori* развивается более выраженное воспаление в слизистой оболочке желудка. Также известно, что при pH>5 создаются худшие условия для жизнедеятельности бактерий и лучшие для реализации эффекта антибиотиков. Так, S. Sjosted и соавт. показали, что при pH>4,0 эрадикация отмечается в 84,2% случаев и чем длительнее период с pH 6,0, тем чаще она достигается [12].

Микробиологическое действие антибактериальных препаратов зависит от pH среды. Например,

Список литературы

1. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иванников И.О. и др. Резистентность НР к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. // Педиатрия. – 2002. – № 2 (прил.). – С. 61–63.
2. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: Пособие для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина и др. – М., 2005. – 30 с.
3. Ducons J.A., Santolaria S., Guirao R. et al. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: A prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 775–780.

период полураспада ($T_{1/2}$) амоксициллина и кларитромицина увеличивается на фоне приема ИПП. Таким образом, являясь сильным естественным ингибитором продукции соляной кислоты, IL-1β при наличии Т-аллеля еще больше подавляет кислотную продукцию, приводя к увеличению эффективности действия антибактериальных средств.

Результаты нашего исследования на российской популяции подтверждают имеющиеся зарубежные данные [6, 13], что генетически детерминированное изменение продукции интерлейкина-1β оказывает влияние на эффективность эрадикации *H. pylori*.

Выводы

1. Эрадикация *H. pylori* без учета генотипа пациента была достигнута у 68% пациентов.

2. Наличие Т-аллеля значительно повышает вероятность успешности эрадикационной терапии. В нашем исследовании она составила при гомозиготном варианте по Т-аллелю 91%, при гетерозиготном варианте – 73,3%, при гомозиготном по С-аллелю – 56,7%.

3. Учет полиморфизма IL-1β может быть использован для выделения групп риска и целенаправленной эрадикации.

4. Полученные низкие значения эффективности эрадикационной терапии могут быть обусловлены также следующими факторами, анализ которых не проводился:

- резистентностью *H. pylori* к кларитромицину;
- коротким (7 дней) курсом эрадикационной терапии первой линии, тогда как в соответствии с Маастрихтским соглашением III ее продолжительность должна составлять 14 дней;
- возможным полиморфизмом гена CYP2C19.

Поэтому учет в дальнейшем указанных факторов может повлиять на порог эффективности, что позволит достичь целевого уровня эрадикации *H. pylori*.

4. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // Nature. – 2000. – Vol. 404 (6776). – P. 398–402.
5. El-Omar E.M., Chow W.H., Gammon M.D. et al. Pro-inflammatory genotypes of IL-1beta, TNF-alpha and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or esophageal adenocarcinoma // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, N 5 (suppl. 1). – P. 86.
6. Furuta T., Shirai N., Xiao F. et al. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2, N 1. – P. 22–30.
7. Hopkins R.J., Girardi L.S., Turney E.A. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, N 4. – P. 1244–1252.

8. *Lehmann D.F., Medicis J.J., Franklin P.D.* Polymorphisms and the pocketbook: the cost effectiveness of cytochromeP450 2C19 genotyping in the eradication of *Helicobacter pylori* infection associated with duodenal ulcer // *J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 43, N 12. — P. 1316–1323.
9. *Portal-Celhay C., Perez-Perez G.I.* Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes // *Clin. Sci. (Colch).* — 2006. — Vol. 110, N 3. — P. 305–314.
10. *Rad R., Prinz C., Neu B.* et al. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 188. — P. 272–281.
11. *Sapone A., Vaira D.* et al. The clinical role of cytochrome p450 genotypes in *Helicobacter pylori* management // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1010–1015.
12. *Sjostedt S., Sagar M., Lindberg G.* et al. Prolonged and profound acid inhibition is crucial in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 39–43.
13. *Sugimoto M., Furuta T., Shirai N.* Influences of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 80. — P. 41–50.
14. *Wallace J.L., Cucala M., Mugridge K.* et al. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. 559–564.
15. *Wolfe M.M., Nompleggi D.J.* Cytokine inhibition of gastric acid secretion little goes a long way // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 2177–2178.

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-085.84

Эффективность применения эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в сравнении с биполярной диатермокоагуляцией при язвенных гастродуоденальных кровотечениях

Е.Д. Фёдоров², О.И. Юдин³, Д.Ю. Петров¹, М.В. Степнов³, Е.В. Иванова³¹ Кафедра госпитальной хирургии № 2 Российского государственного медицинского университета,² ПНИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии,³ Городская клиническая больница № 31, Москва)

Efficacy of endoscopic argon plasma laser coagulation in comparison to bipolar diathermocoagulation at ulcerative gastroduodenal bleeding

Ye.D. Fyodorov, O.I. Yudin, D.Yu. Petrov, M.V. Stepnov, Ye.V. Ivanova

Цель исследования. Объективная оценка эффективности, безопасности и особенностей применения аргоноплазменной коагуляции (АПК) для остановки и профилактики язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) в сравнении с хорошо известным и изученным методом эндоскопического гемостаза – биполярной диатермокоагуляцией (БиДК).

Материал и методы. С марта 2006 г. по май 2008 г. в соответствии с утвержденным протоколом проспективного рандомизированного научного исследования в программу были включены 50 пациентов с острыми ЯГДК.

Результаты. Первичный эндоскопический гемостаз избранным методом был достигнут у всех 25 (100%) больных в группе АПК и у 24 (96%) из 25 больных в группе БиДК. АПК в изолированном виде выполнена у 22 (88%) пациентов, БиДК – у 18 (72%); соответственно у 3 (12%) больных в группе АПК и у 7 (22%) в группе БиДК согласно протоколу исследования потребовалось комбинированное использование коагуляционного и инъекционного методов.

Заключение. Анализ основных результатов проспективного рандомизированного исследования показывает, что сравниваемые методы по основным показателям эффективности обладают равными возможностями в отношении остановки и профилактики рецидивов ЯГДК, а также равной степенью

Aim of investigation. An objective evaluation of efficacy, safety and features of application of argon plasma laser coagulation (APC) for hemostasis and prophylaxes of ulcerative gastroduodenal bleedings (UGDB) in comparison to well-known and investigated method of endoscopic hemostasis – bipolar diathermocoagulation (BiDC).

Materials and methods. From March, 2006 to May, 2008 according to approved protocol of prospective randomized scientific study 50 patients with acute UGDB have been enrolled in the program.

Results. Primary endoscopic hemostasis by the selected method has been achieved in all 25 (100%) patients in APC group and at 24 (96%) of 25 patients in BiDC group. Isolated APC was done at 22 (88%) patients, BiDC – at 18 (72%); respectively 3 (12%) patients in APC group and 7 (22%) in BiDC group required combined application of coagulation and injection methods according to the investigation protocol.

Conclusion. Analysis of main results of prospective randomized study shows, that two methods have equal capabilities on basic efficiency in hemostasis and prophylaxis of UGDB relapses, and also equal degree of safety. Irrespective of the applied method of primary endoscopic hemostasis the major factor of non-surgical hemostasis at UGDB is application of complex pharma-

безопасности. Независимо от примененного метода первичного эндоскопического гемостаза важнейшим компонентом успеха неоперативной остановки ЯГДК является использование комплексного медикаментозного лечения с адекватной антисекреторной терапией ингибиторами протонной помпы.

Ключевые слова: аргонплазменная коагуляция, биполярная диатермокоагуляция, язвенные желудочно-кишечные кровотечения.

Анализ причин неблагоприятных исходов лечения больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ЯГДК) показывает, что одним из перспективных направлений достижения желаемых результатов является совершенствование методов неоперативного гемостаза и профилактики повторного кровотечения [3, 6–8, 11].

Появление гибких зондов для *аргонплазменной коагуляции* (АПК) позволило в середине 90-х годов прошлого столетия начать использование этого нового вида монополярной высокочастотной электрокоагуляции во внутрисветовой эндоскопии [13, 14]. При воздействии аргонной плазмы на участок ткани в нем возникают три зоны, расположенные последовательно от поверхности в глубину — зона высушивания (десикации), зона коагуляции и зона девитализации. Глубина воздействия является равномерной и составляет от 1 до 3 мм в зависимости от его длительности и мощности. Коагуляция происходит без контакта активного электрода с тканью, при этом поток аргона вытесняет из зоны коагуляции кислород, что значительно снижает карбонизацию (горение) ткани [4, 5, 16]. Также может быть выполнена коагуляция «из-за угла», поскольку плазменный факел отклоняется на наиболее токопроводящие (влажные) ткани — свежую кровь, сгустки [4, 16]. Таким образом, достигаются эффективная равномерная коагуляция как локальных участков, так и обширных поверхностей и значительное снижение риска перфорации органа [1, 12, 14].

Первоначально метод АПК не был рекомендован разработчиками к использованию при ЯГДК [13, 14]. Лишь в последнее время стали появляться исследования, посвященные его применению в этих целях. Так, в рандомизированное исследование словенских авторов [15] было включено 100 пациентов с острыми ЯГДК. Из них у 50% в качестве метода эндоскопического гемостаза была использована АПК, а у 50% — введение 1:10 000 раствора адреналина и 1% полидоканола. Рецидив кровотечения после первичного эндоскопического гемостаза в первой группе составил 14%, а во второй — 18%. По мнению авторов, АПК является эффективным альтернативным методом остановки ЯГДК. Подобные выводы получены в

ceutical treatment with adequate antisecretory therapy by proton pump inhibitors.

Key words: argon plasma laser coagulation, bipolar diathermocoagulation, ulcerative gastro-intestinal bleedings.

ходе диссертационных исследований отечественных ученых [2, 4, 10], в которых рассматривалось применение АПК для остановки и профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта различной этиологии.

Несмотря на все неоспоримые преимущества методики, некоторая настороженность по отношению к ней сохраняется до сих пор. Ряд специалистов по-прежнему считает, что АПК не способна обеспечить достаточно глубокое коагуляционное воздействие на ткани и надежно остановить кровотечение из артериальных сосудов в глубине тканевого массива, особенно при язвенных кровотечениях.

В нашей клинике эндоскопическая АПК начала применяться с 1999 г. и к настоящему моменту накоплен положительный опыт ее использования более чем у 700 пациентов с острыми желудочно-кишечными кровотечениями, в том числе более чем у 300 — с ЯГДК [7, 9]. Однако отсутствие необходимого числа доказательных рандомизированных исследований заставило нас предпринять объективную оценку эффективности, безопасности и особенностей применения АПК для остановки и профилактики ЯГДК в сравнении с хорошо известным и изученным термическим методом эндоскопического гемостаза — *биполярной диатермокоагуляцией* (БиДК).

Материал и методы исследования

С марта 2006 г. по май 2008 г. в соответствии с утвержденным протоколом проспективного рандомизированного исследования в программу «Аргон / Биполяр» были включены 50 пациентов с острыми ЯГДК (табл. 1). Мужчин было 39, женщин — 11. Возраст — от 18 до 75 лет (средний — $45,6 \pm 15,3$ года). Степень тяжести кровопотери была оценена как легкая у 8 (16%) пациентов, средняя — у 25 (50%), тяжелая — у 17 (34%). По результатам морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка *H. pylori* имела у подавляющего числа больных — у 48 (96%).

Источником кровотечения (табл. 2) послужили язва двенадцатиперстной кишки (ЯДПК) у 39 (78%) больных, язва желудка (ЯЖ) — у 8 (16%),

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель	Метод		
	АПК (n=25)	БиДК (n=25)	Всего (n=50)
Пол:			
мужчины	19 (75,0%)	20 (82,6%)	39 (78%)
женщины	6 (25,0%)	5 (17,4%)	11 (22%)
Возраст, лет:	18–75 [47,5±15,5]	20–72 [45,2±15,8]	18–75 [45,6±15,3]
Степень тяжести кровотечения:			
легкая	5 (20%)	3 (12%)	8 (16%)
средняя	10 (40%)	15 (60%)	25 (50%)
тяжелая	10 (40%)	7 (28%)	17 (34%)
<i>H. pylori</i> +	24 (96%)	24 (96%)	48 (96%)
<i>H. pylori</i> –	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)

Примечание. В квадратных скобках – средние значения.

Таблица 2

Характеристика источника ЯГДК

Источник кровотечения	Метод		
	АПК (n=25)	БиДК (n=25)	Всего (n=50)
ЯДПК	20 (80%)	19 (76%)	39 (78%)
ЯЖ	4 (16%)	4 (16%)	8 (16%)
Рецидив язвы	1 (4%)**	1 (4%)* + 1 (4%)**	3 (6%)
Диаметр язв, мм	5–35 [12,1±7,8]	5–40 [12,2±8,7]	5–40 [12,2±8,3]
Глубина язв, мм	2–10 [4,4±2,7]	2–10 [3,8±2,0]	2–10 [3,9±2,1]
Стигмы кровотечения при первой ЭГДС:			
F1a	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)
F1b	2 (8%)	2 (8%)	4 (8%)
F1a	13 (52%)	15 (60%)	28 (56%)
F1b	9 (36%)	6 (24%)	15 (30%)

Примечание. В квадратных скобках – средние значения.

*После стволовой ваготомии с пилоропластикой.

**После ГЭА (язва гастроэнтероанастомоза после резекции желудка по Бильрот-II).

рецидивные язвы после стволовой ваготомии с пилоропластикой и после резекции желудка – у 3 (6%). Диаметр кровоточащих язвенных дефектов был от 5 до 40 мм (в среднем – 12,2±8,3), а глубина – от 2 до 10 мм (в среднем – 3,9±2,1). При первичной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) продолжающееся кровотечение обнаружено у 7 больных: F1a – 3 (6%), F1b – 4 (8%); стигмы недавно перенесенного и остановившегося кровотечения у 43 больных: F1a – 28 (56%), F1b – 15 (30%). Пациенты с характеристиками F1c и F1d в исследование не включались.

Все пациенты во время первой неотложной ЭГДС (на этапе принятия решения о выборе метода эндоскопического гемостаза) методом блоковой стратификационной рандомизации были разделены на две группы путем вскрытия запечатанных конвертов. В группу АПК вошли 25 человек, в

группу БиДК – 25; обе группы полностью сравнимы по основным исходным характеристикам (см. табл. 1 и 2).

АПК и БиДК выполняли через инструментальный канал операционного панэндоскопа EVIS 1T-140 («Olympus», Япония) с использованием электроблока ICC-200+APC-300, торцевых и боковых зондов-апликаторов для АПК (все – ERBE, Германия), биполярного электрода «Gold probe» («Microvasive», США) со встроенной инъекционной иглой – для БиДК. АПК проводили при объемной скорости потока аргона 2 л/мин и электрической мощности 60 Вт, с расстояния 2–10 мм от поверхности объекта, 4–5 импульсами продолжительностью несколько секунд каждый.

После завершения эндоскопического гемостаза пациенты с высоким риском рецидива ЯГДК

получали антисекреторную терапию ингибитором протонной помпы под контролем 24-часовой рН-метрии. Вводили лосек в максимальной дозе 160 мг/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии вплоть до снятия опасности рецидива (обычно в течение 3–4 дней), затем *per os* по 40 мг/сут. Больным с невысоким риском рецидива кровотечения назначали лосек 40 мг/сут *per os*. Все пациенты получали антигеликобактерную терапию: амоксициллин 2 г/сут, кларитромицин 1 г/сут в течение 7–10 дней.

Динамические ЭГДС выполняли на 2-е, 3-и (только пациентам с высоким риском рецидива ЯГДК), 4, 7, 14 и 28-е сутки от первичного осмотра. В случае необходимости (активное кровотечение, обнаженные тромбированные сосуды либо фиксированный тромб-сгусток) при ЭГДС проводилась профилактика рецидива кровотечения ранее использованным методом гемостаза.

Результаты исследования и их обсуждение

Возобновление кровотечения в процессе выполнения эндоскопического гемостаза наблюдалось у 3 (12,0%) больных из 25 в группе АПК и у 7 (28,0%) пациентов из 25 в группе БиДК. Подтвердился хорошо известный эндоскопистам эффект «приваривания и отрыва» коагулированного участка при контактном способе термического гемостаза. В то же время, несмотря на «инструментально-бесконтактный» характер воздействия при АПК, мы отмечали факты повторного кровотечения за счет потока самого ионизированного аргона («газовый контакт»). Интересно то, что

во всех случаях в обеих группах кровотечение возобновилось из видимых тромбированных сосудов (FIIa).

АПК в изолированном виде была выполнена у 22 (88%) больных, БиДК — у 18 (72%) больных; соответственно у 3 (12%) больных в группе АПК и у 7 (28%) в группе БиДК согласно протоколу исследования потребовалось комбинированное применение коагуляционного и инъекционного методов эндоскопического гемостаза. В качестве «вспомогательного» метода использована паравазальная эндоскопическая инъекция физиологического раствора с адреналином. Показанием во всех случаях послужили сложности в достижении полноценного надежного гемостаза при проведении термического воздействия.

Первичный эндоскопический гемостаз избранным методом был достигнут у всех 25 (100%) больных в группе АПК и у 24 (96%) из 25 больных в группе БиДК. У 1 (4%) пациента в группе БиДК остановить кровотечение биполярной диатермокоагуляцией, в том числе в комбинации с инъекцией адреналина, не удалось из-за крайне неудобного для прямого воздействия электродом расположения кровоточащей дуоденальной язвы. Остановка кровотечения была осуществлена при помощи АПК в полном объеме, что еще раз подчеркивает положительную особенность воздействия ионизированным аргоном, не требующего обязательного коаксиального расположения электрода и источника ЯГДК.

Риск рецидива кровотечения по клинко-эндоскопическим данным был расценен как высокий у 24 (48%) и как низкий у 26 (52%) больных при небольшом статистически недостоверном преоб-

Таблица 3

Характеристика эндоскопического гемостаза

Показатель	Метод		
	АПК (n=25)	БиДК (n=25)	Всего (n=50)
Возобновление кровотечения в процессе гемостаза:			
FIIa	1	2	3
FIIb	2	2	4
FIIa→FI	13→3	15→7	28→10
FIIb	9	6	15
Метод применен изолированно	22 (88%)	18 (72%)	40 (80%)
Метод + раствор адреналина	3 (12%)	7 (28%)*	10 (20%)
ЯГДК остановлено избранным методом	25 (100%)	24 (96%)	49 (98%)
ЯГДК избранным методом не остановлено	0	1 (4%)**	1 (2%)
Риск рецидива кровотечения:			
высокий	13 (52%)	11 (44%)	24 (48%)
низкий	12 (48%)	14 (56%)*	26 (52%)

*p=0,1; **p=0,2.

ладании количества больных с высоким риском в группе АПК (табл. 3).

По результатам 24-часовой рН-метрии, которая выполнялась с момента завершения первого эндоскопического вмешательства и на протяжении 3 первых суток всем пациентам с высоким риском рецидива кровотечения, в обеих группах среднесуточные показатели рН в желудке постоянно поддерживались на безопасном уровне ($\text{pH} > 5$). На фоне непрерывной внутривенной инфузии лосека в максимальной дозе доля времени, при котором рН в желудке сохраняла безопасные значения, составила 93,4% в первые сутки, 86,7% – во вторые и 90,3% – в третьи. Эти показатели не отличались в зависимости от примененного метода гемостаза. Самое главное то, что достигнутого уровня кислоторедукции оказалось достаточно для предотвращения рецидивов кровотечения в этих угрожаемых подгруппах пациентов.

В ходе динамических ЭГДС дополнительный гемостаз первично использованным методом в связи с наличием обнаженных сосудов в дне язвы успешно выполнен у 4 (16%) больных в группе АПК и у 5 (20%) в группе БидК. Рецидивов кровотечения не наблюдалось ни в одном случае. Ни один больной не был оперирован в неотложном порядке. Осложнений во время эндоскопических вмешательств и в ближайшие сроки после их выполнения также не было. Летальный исход наступил у одной пациентки на 32-е сутки со

дня поступления в результате легочно-сердечной недостаточности, развившейся на фоне тяжелой внутрибольничной двухсторонней нижнедолевой пневмонии и декомпенсированного сахарного диабета. К этому моменту язвенный дефект, послуживший у данной больной источником кровотечения, уже зажил.

Заключение

Анализ основных результатов продолжающегося проспективного рандомизированного исследования показывает, что сравниваемые методы эндоскопического гемостаза по основным показателям эффективности обладают равными возможностями в отношении остановки и профилактики рецидивов ЯГДК, а также равной степенью безопасности.

Аргонноплазменная коагуляция реже, чем биполярная диатермокоагуляция, приводит к возобновлению кровотечения в ходе выполнения первичного гемостаза и реже требует дополнительного инъекционного гемостаза раствором адреналина.

Независимо от примененного метода первичного эндоскопического гемостаза важнейшим компонентом успеха неоперативного лечения ЯГДК является использование комплексного медикаментозного лечения с адекватной антисекреторной терапией ингибиторами протонной помпы.

Список литературы

1. Алекберзаде А.В., Литницкий М.И. Эндоскопический гемостаз у больных с кровоточащей пептической язвой // Хирургия. – 2004. – № 6. – С. 63–66.
2. Войташевская Н.В. Эзофагодуоденоскопия в комплексном лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – С. 14–15.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Антисекреторная терапия как составная часть гемостаза при острых гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 52–57.
4. Ефанов А.В. Эффективность эндоскопической аргонноплазменной коагуляции в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2006. – С. 4–8.
5. Машкин А.А., Хойрыш А.А., Ефанов А.В., Федосеева Н.Н. Применение эндоскопической аргонно-плазменной коагуляции в лечении больных с острыми желудочно-кишечными и пищеводными кровотечениями различной этиологии: Пособие для врачей. – Тюмень, 2007. – С. 7–11.
6. Мидленко В.И., Белоногов Н.И., Смолькина А.В. Лечебно-диагностическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. – 2005. – № 10. – С. 64–67.
7. Пацырев Ю.М., Михалёв А.И., Фёдоров Е.Д., Кузеев Е.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. – 2000. – № 3. – С. 21–27.
8. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г. Осложненные гастродуоденальные язвы // Хирургия. – 2005. – № 3. – С. 27–29.
9. Фёдоров Е.Д., Пацырев Ю.М., Михалёв А.И. и др. Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта с использованием эндоскопических вмешательств: Метод. рекомендации № 2001/114 М-2001 г.
10. Цурупа С.Д. Сравнительная оценка эндоскопических методов гемостаза при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – С. 16–18.
11. Шапкин Ю.Г., Капралов С.В., Матвеева Е.Н. и др. Активная тактика в лечении кровоточащей язвы // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 29–31.
12. Aabakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Endoscopy. – 2005. – Vol. 37, N 3. – P. 195–200.
13. Farin G., Grund K.E. Technology of argon plasma coagulation, with particular regard to endoscopic application // Endosc. Surg. – 1994. – Vol. 2. – P. 71–77.
14. Farin G., Grund K.E., Storek D. Endoscopic argon plasma coagulation, first clinical experience in flexible endoscopy // Endosc. Surg. – 1994. – Vol. 2. – P. 42–46.
15. Skok P., Krisman I., Skok M. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage. A prospective controlled study // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51. – P. 165–170.
16. Watson J.P., Bennet M.K., Griffi S.M. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosae // Gastrointest. Endosc. – 2000. – Vol. 52. – P. 342–345.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.153.915-074

Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С

Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Д.А. Гудзовская, И.В. Косторная
(Ставропольская государственная медицинская академия)

Serum phospholipids, lipid peroxidation scores and anti-oxidative protection as additional non-invasive markers of chronic viral hepatitis C activity

N.I. Geyvandova, A.V. Yagoda, D.A. Gudzovskaya, I.V. Kostornaya

Цель исследования. Изучить возможность использования показателей сывороточных фосфолипидов (ФЛ), интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и общей антиоксидантной способности (ОАС) сыворотки крови как неинвазивных маркеров активности патологического процесса при хроническом вирусном гепатите С (ХГС).

Материал и методы. Обследованы 90 больных ХГС, 32 из них в динамике комбинированной противовирусной терапии (ПВТ). Содержание ФЛ в крови определяли методом Триндера, ОАС сыворотки крови – микропланшетным колориметрическим методом. Уровень ПОЛ оценивали по показателю малонового диальдегида (МДА) методом реакции с тиобарбитуровой кислотой. Изучение ФЛ, МДА и ОАС проводили до и после лечения.

Результаты. У обследованных больных наблюдалось значительное снижение насыщенности сыворотки крови ФЛ, содержание же МДА и уровень ОАС были повышены. Не обнаружено зависимости изучаемых показателей от активности АлАТ, но выявлены отрицательная корреляция между уровнем ФЛ и индексом гистологической активности (ИГА), прямые связи между МДА и ИГА, АОС и ИГА. Изученные показатели не зависели от индекса фиброза. В ходе ПВТ уменьшались содержание МДА в крови и активность АОС. Концентрация ФЛ повышалась, однако оставалась ниже, чем у здоровых. Сделан вывод о возможности использования показателей сывороточных ФЛ, ПОЛ и процессов антиоксидантной

Aim of investigation. To study potential of application of serum *phospholipids* (PL), intensity of *lipid peroxidation* (LP) and *total serum anti-oxidative capacity* (TAC) parameters as non-invasive markers of disease activity at a *chronic viral hepatitis C* (CHC).

Materials and methods. Ninety patients with CHC were investigated, of them 32 were monitored at combined *antiviral therapy* (AVT). Level of PL in blood was determined by Trinder method, TAC of blood serum – by microtablet colorimetric method. Level of LP was estimated by *malonic dialdehyde* (MDA) using reaction with thiobarbituric acid. PL, MDA and TAC were investigated before and after treatment.

Results. Significant decrease of PL saturation of blood serum was detected at investigated patients, contents of MDA and level of TAC have been elevated. No relation of investigated parameters to AIAT activity was revealed, but negative correlation between PL level and *histological activity index* (HAI) and positive correlation between MDA and HAI, AOC and HAI were revealed. Investigated parameters did not depend on index of fibrosis. During the course of AVT blood MDA content and AOC activity were decreased. PL concentration has increased, however remained lower than at healthy controls. It was concluded, that serum PL, LP and anti-oxidative protection parameters can be used as non-invasive markers of inflammation activity. Low blood saturation of PL, and absence of normalization of their level at AVT give theoretical prerequisites for

защиты в качестве неинвазивных маркеров активности воспаления. Недостаточная насыщенность крови ФЛ, а также отсутствие нормализации их уровня в ходе ПВТ создают теоретические предпосылки для использования препаратов эссенциальных ФЛ в качестве адъювантной терапии больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, сывороточные фосфолипиды, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, противовирусная терапия.

Актуальность проблемы *хронического вирусного гепатита С* (ХГС) в настоящее время не вызывает сомнений. Это связано с широким распространением этой инфекции среди трудоспособного населения, нередко бессимптомным течением, приводящим тем не менее к тяжелым исходам — циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. *Противовирусная терапия* (ПВТ) кардинально изменила возможности лечения больных хроническим гепатитом, однако успех ее возможен не во всех случаях, а побочные эффекты достаточно серьезны. Поэтому перед врачом стоит необходимость решения сложной задачи — кого из пациентов с ХГС следует лечить?

Основным неинвазивным критерием для определения показаний к ПВТ является подъем показателей сывороточной *аланинаминотрансферазы* (АлАТ). Вместе с тем известно, что при ХГС с низкими значениями АлАТ примерно в 30% случаев в ткани печени присутствует активное воспаление [17]. Нормальные показатели АлАТ несмотря на факт повреждения печени могут наблюдаться при гемохроматозе, илеоюнальном анастомозе, алкогольиндуцированном дефиците пиридоксаль фосфата (витамина В₆), значительной потере паренхимы, а также при терминальной стадии болезни печени с истощением и/или блокировкой гепатоцеллюлярного синтеза ферментов токсинами [13, 19]. Таким образом, поиск дополнительных неинвазивных критериев активности гепатита весьма актуален.

Вирус гепатита С (HCV) вызывает иммуноопосредованное повреждение печени, оказывает прямое гепатотоксическое действие (вирусиндуцированный стеатоз), а также провоцирует оксидативный стресс, усиливая тем самым процессы *перекисного окисления липидов* (ПОЛ). Необходимо отметить, что печень примерно на 80% состоит из мембран, и ее потенциал определяется прежде всего их нормальным функционированием. Прямое и опосредованное воздействие HCV на митохондриальные и цитоплазматические мембраны гепатоцитов сопровождается нарушением как внутриклеточного метаболизма, так и структуры с образованием разрывов в мембране и может вести к гибели клетки [5]. Матрицу всех биологических мембран составляют *фосфолипиды*

application of essential PL drugs as adjuvant therapy for CHC patients.

Key words: chronic hepatitis C, serum phospholipids, peroxidation of lipids, anti-oxidative protection system, antiviral therapy.

(ФЛ). Это относится и к гепатоцитам, мембраны которых на 65% состоят из ФЛ. Фосфолипиды играют важную роль в организме человека, выполняют многочисленные функции, основными из которых являются структурная функция, стимуляция активных ферментных систем, участие в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клетки. Нормальное функционирование клеточных и субклеточных мембран зависит от целостности их фосфолипидных структур [2, 15].

Повреждения липидного бислоя мембран, сопряженные с изменениями вязкости, являются этапом некротического механизма гибели клеток и, как правило, связаны с активацией ПОЛ. Известно, что перекисному окислению подвергаются, в первую очередь, ФЛ, содержащие в своем составе значительно больше ненасыщенных жирных кислот, чем нейтральные липиды. Снижение содержания преимущественно легкоокисляемых фосфолипидов при патологии печени обусловлено расходом их в реакциях ПОЛ и гидролизом фосфолипазами. Пероксидный и фосфолипазный механизмы повреждения липидов тесно взаимосвязаны, приводя совместно к нарушению целостности липидного бислоя мембран и активации процессов свободнорадикального окисления [5, 9]. Разрушение полиненасыщенных жирных кислот ведет к образованию токсичных и химически активных метаболитов — *малонового диальдегида* (МДА) и 4-гидроксиенолальдегида.

В организме повреждающему действию продуктов ПОЛ и активных кислородных радикалов противостоит *антиоксидантная система* (АОС), составляющими которой являются *глутатион* (Гл), антиоксидантные ферменты — *супероксиддисмутаза* (СОД), каталаза, пероксидаза глутатиона, металлсвязывающие протеиназы (ферритин и церулоплазмин), витамины Е, С, бета-каротин и т. д. Оксидативный стресс возникает в случаях нарушения баланса между избыточной продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой [8, 14]. При ХГС значительный вклад в индукцию оксидативного стресса вносит и гиперпродукция фактора некроза опухоли- α [1, 14].

Данные о состоянии АОС у больных ХГС противоречивы. Очевидно, это объясняется мно-

гокомпонентной структурой, а также многообразием применяемых методик оценки. Отмечено снижение уровней СОД и Гл в сыворотке крови на фоне повышения показателя МДА [3, 12]. Однако М. Irshad и соавт. находили при этом нормальные показатели *общей антиоксидантной способности* (ОАС) сыворотки, возможно, вследствие адаптивного повышения других антиоксидантов [10]. Напротив, активность СОД в мононуклеарах была увеличена, а каталазы, пероксидазы и редуктазы Гл – нормальной при повышенной способности лимфоцитов к синтезу Гл [6]. Экспрессия мРНК СОД в печени не увеличивалась, но была значительно повышена в мононуклеарах периферической крови. Авторы предположили, что печень является органом, не защищенным от оксидативного стресса, и это компенсируется заметным увеличением активности антиоксидантов в периферической крови [14].

Таким образом, в клинической практике методом, имеющим прикладное значение, может быть изучение общей антиоксидантной способности сыворотки крови, а не ее отдельных компонентов. Необходимо помнить, что негативными последствиями усиленной пероксидации липидов и недостатка ФЛ может быть усиление фиброгенеза и прогрессирование патологического процесса в инфицированной печени [16, 20]. Следовательно, мониторинг активности ПОЛ, наряду с изучением системы антиоксидантной защиты у больных ХГС, представляется актуальной задачей.

Цель исследования: изучить возможность использования показателей сывороточных фосфолипидов, интенсивности ПОЛ и общей антиоксидантной способности сыворотки крови как неинвазивных маркеров активности патологического процесса при хроническом вирусном гепатите С.

Материал и методы исследования

Обследованы 90 больных ХГС (35 женщин и 55 мужчин) в возрасте от 20 до 59 лет (средний – $35,4 \pm 1,1$ года). Активность АлАТ до лечения составила $81,9 \pm 6,4$ Ед/л. У 60 (67%) пациентов определялся 1b генотип HCV, у 22 – 3a генотип, у 7 – генотип 2, в одном случае – генотип 1a. У 37 больных была выполнена биопсия печени. *Индекс гистологической активности* (ИГА) составил $6,35 \pm 0,39$. Средний показатель индекса фиброза по Desmet был равен $1,7 \pm 0,14$, при этом

у 6 пациентов диагностирована стадия сформированного цирроза печени.

В исследование не включали лиц, злоупотребляющих алкоголем. В контрольную группу включены 20 практически здоровых добровольцев без признаков патологии печени (анамнестически, клинически, по данным лабораторных исследований).

Содержание ФЛ в крови определяли ферментативно-колориметрическим методом Триндера («Spinreact», Испания). Систему антиоксидантной защиты оценивали по уровню ОАС сыворотки крови – использовался микропланшетный колориметрический метод («Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG», Германия). Об уровне ПОЛ судили по показателю МДА, который изучался методом реакции с тиобарбитуровой кислотой. Исследование ФЛ, МДА и ОАС проводили до начала лечения, а также после окончания ПВТ (24 и 48 нед в зависимости от генотипа HCV).

В динамике противовирусной терапии обследованы 32 пациента: 25 из них получали пегилированный препарат интерферона – ПегИФН- $\alpha 2a$ (пегасис) в дозе 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином (копегус), 7 больным назначали ИФН- $\alpha 2a$ короткого действия (роферон А) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в сочетании с рибавирином (6 больных с не-1 генотипом HCV, 1 – с генотипом 1b). Повторный забор крови проводился после завершения ПВТ. Длительность лечения определялась генотипом HCV (24 или 48 нед).

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ХГС наблюдалось значительное снижение насыщенности сыворотки крови фосфолипидами (см. таблицу). О низких уровнях сывороточных ФЛ при хронической патологии печени сообщают и другие исследователи [2, 4]. Этот факт может косвенно отражать снижение возможности восстановления дефектов мембран гепатоцитов у больных с хронической HCV-инфекцией. Не установлено зависимости уровня сывороточных ФЛ от активности АлАТ. Следует отметить, что в 4 случаях при нормальных значениях данного фермента ИГА оказался выше 5 баллов по Knodell. В то же время анализ взаимосвязи насыщенности крови ФЛ с гистологическим показателем воспалительного процесса в ткани печени (ИГА) позволил выявить отрицательную

Содержание фосфолипидов, малонового диальдегида и общая антиоксидантная способность сыворотки крови при хроническом вирусном гепатите С

Обследованные группы	ФЛ (ммоль/л)	МДА (нмоль/мл)	ОАС (ммоль/л)
Здоровые	$3,85 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,02$	$1,44 \pm 0,05$
Больные	$2,51 \pm 0,09^{**}$	$1,41 \pm 0,04^{**}$	$1,89 \pm 0,07^*$

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями у здоровых.

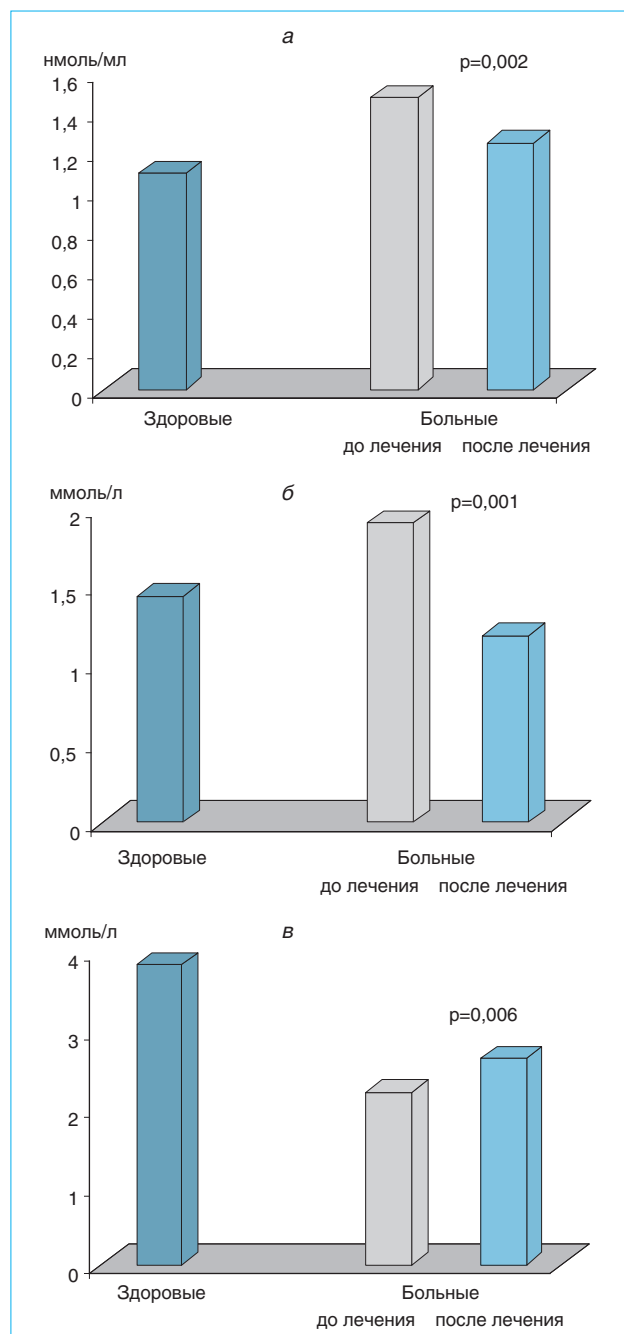
корреляцию ($r=-0,419$). Таким образом, имелась обратная зависимость между содержанием ФЛ в крови и активностью воспаления в печени, что позволяет рассматривать сывороточные фосфолипиды как неинвазивный маркер воспалительного процесса в ней.

Содержание МДА в крови у пациентов с ХГС было повышено. Увеличение интенсивности процессов ПОЛ при хроническом инфицировании HCV подтверждается и результатами ранее проведенных исследований [3, 6, 8, 11, 12]. Показатели ОАС сыворотки крови также оказались увеличенными. Известно, что активация антиоксидантной системы является защитным механизмом в ответ на усиление процессов ПОЛ. Можно предположить, что повышение ОАС обусловлено адаптивной активацией одного из компонентов АОС или их совокупности [6, 10, 14].

Было показано [21], что при эпизодах повышения активности АлАТ у больных ХГС, длительно протекающим с нормальным уровнем последней, наблюдалось усиление ПОЛ, которое предшествовало повышению значений АлАТ. Нами не обнаружено зависимости изучаемых показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты от активности АлАТ, хотя установлена их взаимосвязь с ИГА. Была выявлена положительная корреляция между МДА и ИГА, АОС и ИГА (соответственно $r=0,486$ и $r=0,51$). То есть параметры ПОЛ и антиоксидантной защиты можно характеризовать как неинвазивные маркеры активности патологического процесса в печени при хроническом вирусном гепатите С. При этом полученные нами значения сывороточных ФЛ, МДА и ОАС не зависели от индекса фиброза по Desmet, хотя ранее была продемонстрирована зависимость содержания МДА в крови больных гепатитом С от уровня фиброза в пораженном органе [7].

На момент окончания терапии вирусологический ответ был зарегистрирован у 17 (68%) из 25 пациентов, получавших пегасис, и у 4 (57%) из 7 больных, получавших роферон А. В результате ПВТ содержание МДА в крови больных уменьшалось до уровня, приближенного к показателям здоровых (см. рисунок), что не противоречит данным других исследований [8, 18]. На фоне лечения параллельно снижению интенсивности ПОЛ наблюдалось также уменьшение ОАС сыворотки крови, причем у 13 пациентов отмечалось падение данного показателя до уровня менее 1 ммоль/л, что трактуется используемой методикой как «слишком малая ОАС». Средний показатель ОАС в результате противовирусной терапии оказался ниже, чем у здоровых.

Сведения о влиянии противовирусных препаратов (в частности, интерферона) на систему антиоксидантной защиты при хронических вирусных гепатитах немногочисленны. Так, E. Larrea и соавт. на фоне ПВТ наблюдали снижение содер-



Показатели малонового диальдегида (а), общей антиоксидантной способности сыворотки крови (б) и содержания сывороточных фосфолипидов (в) у больных ХГС в динамике противовирусной терапии

жания СОД (одного из компонентов АОС), причем наименьших значений активность фермента достигала у лиц с вирусологическим ответом [14]. Напротив, сообщалось об изначально сниженных уровнях СОД и пероксидазы глутатиона, которые повышались после комбинированной ПВТ у пациентов с ХГС [8]. Полученные нами данные о снижении ОАС сыворотки крови в результате ПВТ, вероятно, свидетельствуют о возможности истощения в ходе лечения всех компонентов системы антиоксидантной защиты.

Уровень ФЛ в крови в процессе лечения повышался, однако их концентрация все-таки оставалась ниже, чем у здоровых. Мы проанализировали показатели сывороточных ФЛ у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа. Оказалось, что у пациентов, ответивших и не ответивших на противовирусную терапию, содержание их в крови не различалось и было в обоих случаях ниже, чем в контроле — соответственно $2,71 \pm 0,17$ и $2,56 \pm 0,14$ ммоль/л ($p > 0,5$). Можно предположить, что повышение уровня общих ФЛ сыворотки крови отражает процессы восстановления мембранных структур печеночных клеток. Однако в ходе ПВТ запасы фосфолипидов в организме истощаются. Этот факт создает теоретические предпосылки для назначения препаратов эссенциальных фосфолипидов в качестве адъювантной терапии при проведении противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С.

Список литературы

1. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Хубиев Ш.М. Влияние реаферона на продукцию фактора некроза опухоли- α мононуклеарами у больных хроническими вирусными гепатитами // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 26–29.
2. Макаров В.К. Фосфолипиды сыворотки крови в дифференциальной диагностике хронического вирусного гепатита В и цирротической стадии заболевания // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 2. — С. 41–42.
3. Ягода А.В. Молекулярно-клеточные аспекты патогенеза, клиники и лечения хронического гепатита и цирроза печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.
4. Agbedana E.O., Ariyo J.O., Olubuyide I.O., Taylor G.O. Erythrocyte and plasma lipids in liver diseases // Mater. Med. Pol. — 1991. — Vol. 23, N 2. — P. 117–120.
5. Berson A., de Beco V., Lettersen P. et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 764–774.
6. Boya P., de la Peña A., Beloqui O. et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 31, N 5. — P. 808–814.
7. Emerit I., Serejo F., Filipe P. et al. Clastogenic factors as biomarkers of oxidative stress in chronic hepatitis C // Digestion. — 2000. — Vol. 62. — P. 200–207.
8. Görennek L., Acar. A., Aydın A. et al. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy // J. Translat. Med. — 2006. — Vol. 4:25. doi: 10.1186/1479-5876-4-25.
9. Haddad J.J. Oxygen-sensitive pro-inflammatory cytokines, apoptosis signaling and redox-responsive transcription factors in development and pathophysiology // Cytokines Cell. Mol. Ther. — 2002. — Vol. 7, N 1. — P. 25–30.
10. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases // Hepatol. Res. — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 178–184.

Выводы

1. Снижение насыщенности сыворотки крови общими ФЛ параллельно с активацией процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты отражает повреждающее действие вируса гепатита С на гепатоциты.

2. Зависимость концентраций ФЛ, МДА и ОАС сыворотки крови от ИГА, а также изменение их в динамике ПВТ позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных неинвазивных маркеров активности воспаления.

3. Недостаточность насыщенности крови ФЛ, и отсутствие нормализации этого показателя в ходе противовирусного лечения создает теоретические предпосылки для использования препаратов эссенциальных ФЛ в качестве адъювантной терапии у больных ХГС.

11. Jain S.K., Pemberton P.W., Smith A. et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 36, N 6. — P. 805–811.
12. Kaya S., Sütücü R., Sesli Cetin E. et al. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection // Mikrobiyol. Bul. — 2006. — Vol. 40, N 1–2. — P. 55–61.
13. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principles and practice. — 2nd ed. — Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. — P. 95–96.
14. Larrea E., Beloqui O., Munos-navas M.A. et al. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection // Free Radic. Biol. Med. — 1998. — Vol. 24. — P. 1235–1241.
15. Lieber C.S., Robin S.L., Li J. et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 152–159.
16. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35. — P. 297–306.
17. Pradat P., Alberti A., Poynard T. et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 973–977.
18. Romero M.J., Bosch-Morell F., Romero B. et al. Serum Malondialdehyde: Possible use for the clinical management of chronic hepatitis C patients // Free Radic. Biol. Med. — 1998. — Vol. 25. — P. 993–997.
19. Sherman K.E. Alanine aminotransferase in clinical practice. A review // Arch. Intern. Med. — 1991. — Vol. 151. — P. 260–265.
20. Svegliati Baroni G., D'Ambrosio L., Ferretti G. et al. Fibrogenic effect of oxidative stress on rat hepatic stellate cells // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 720–726.
21. Vendemiale G., Grattagliano I., Portincasa P. et al. Oxidative stress in symptom-free HCV carriers: relation with ALT flare-up // Eur. J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 31, N 1. — P. 54–63.

УДК 616.36-002.1-02:547.262

Острый алкогольный гепатит: прогноз и подходы к терапии

С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, С.В. Карпов, А.В. Широких

(2-я кафедра ТУВ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

Acute alcohol-induced hepatitis: prognosis and approaches to therapy

S.N. Mekhtiev, V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk, S.V. Karpov, A.V. Shirokih

Цель исследования. Оценить риск осложнений у больных острым алкогольным гепатитом (ОАГ) и выживаемость данной категории пациентов на фоне комплексной терапии, включающей хофитол.

Материал и методы. Обследованы 67 больных ОАГ, без сопутствующего цирроза печени, с предшествующим госпитализации употреблением 12 и более порций этанола в сутки (не менее 500 г в пересчете на водку). Диагноз поставлен на основании традиционных лабораторно-инструментальных методов.

Результаты. Установлено, что ОАГ как проявление алкогольной болезни печени отличается рядом клинических и лабораторных особенностей. Наиболее важное прогностическое значение у этих больных имеют коэффициент Мэддрей, проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии вплоть до печеночной комы и гепаторенального синдрома (ГРС), манифестация которых сопряжена с высокой летальностью. Включение парентеральной формы хофитола в состав комплексной терапии при ОАГ положительно влияло на течение болезни, динамику цитолитического, холестатического и гепатопривного синдромов. Кроме этого, дополненный вариант лечения оказывал гипоазотемическое действие и способствовал улучшению функции почек, что значительно снижало частоту развития ГРС и количество связанных с ним летальных исходов.

Выводы. Прогнозирование фатальных осложнений у больных ОАГ позволяет на ранней стадии осуществить их диагностику и выбрать адекватные методы терапии. Одним из вариантов лечения тяжелой формы ОАГ (коэффициент Мэддрей более 32), препятствующим развитию осложнений, в частности ГРС, следует рассматривать дополнение традиционных глюкокортикоидных, антицитокиновых и дезинтоксикационных средств парентеральным введением хофитола по 10 мл в сутки в течение 1–3 мес.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, острый алкогольный гепатит, гепаторенальный синдром, преднизолон, пентоксифиллин, хофитол.

Aim of investigation. To estimate risk of complications at patients with acute alcohol-induced hepatitis (AAH) and survival rate of this given category of patients on background of the complex therapy including chophytol.

Materials and methods. Sixty-seven patients with AAH, without concomitant liver cirrhosis, taking 12 and more alcohol drinks per day (500 g and more as equivalent to vodka) before admission to hospital were investigated. The diagnosis was established basing on routine laboratory and instrumental methods.

Results. It was found, that AAH as manifestation of alcoholic liver disease has a number of specific clinical and laboratory features. Maddrey's discriminant function, manifestations of hepatocellular failure syndrome, hepatic encephalopathy up to hepatic coma and hepatorenal syndrome (HRS) have the highest prognostic value in these patients, their development is associated with high mortality. Addition of parenteral form of chophytol to complex therapy at AAH positively influenced course of disease, of cytolytic, cholestatic and hepatoprival syndrome dynamics. Besides, the augmented variant of treatment had hyponitremic action and promoted improvement of renal function, that significantly reduced frequency of HRS development and associated mortality rate.

Conclusions. Prediction of fatal complications at AAH patients allows to carry out diagnostics at early stage and choose adequate therapeutic methods. Adding of chophytol parenteral injection 10 ml per day for 1–3 months to traditional glucocorticoid, anticytokine and detoxication drugs is one of treatment approaches in severe form of AAH (Maddrey's discriminant function over 32), that prevent development of complications, in particular HRS.

Key words: alcoholic liver disease, acute alcohol-induced hepatitis, hepatorenal syndrome, prednisolon, pentoxifylline, chophytol.

Алкогольная болезнь печени (АБП) — это заболевание, которое характеризуется широким распространением в популяции, имеет большое клиничко-социальное значение вследствие значительного числа трудопотерь, инвалидизации больных, а также развития цирроза печени и фатальных осложнений [6, 19, 20, 22, 23].

Естественное течение АБП имеет направленность от жировой дистрофии до алкогольного гепатита и цирроза. Если по поводу стеатоза и финальной стадии заболевания — цирроза принципиальных разночтений в литературе нет, то в отношении гепатита до настоящего момента клинические и классификационные критерии не определены. Так, рядом авторов данный этап заболевания рассматривается в рамках двух форм — *острого алкогольного гепатита* (ОАГ) и хронического или алкогольного стеатогепатита [3, 10, 11, 16, 20].

Диагностика ОАГ

Сложность оценки ОАГ связана с тем, что он может возникать на любом этапе АБП. При этом развитие данной формы заболевания значительно меняет прогноз, сопровождаясь высокой летальностью и требуя проведения неотложных лечебных мероприятий. Кроме того, диагностические критерии ОАГ детально в литературе не описаны. На практике для постановки диагноза используют клинические и лабораторно-инструментальные признаки, связанные с употреблением алкоголя (на фоне запоя). Они включают:

- 1) клиническую картину заболевания (астения, желтуха, диспепсия, лихорадка, гепатомегалия, возможны также асцит и другие симптомы);
- 2) отклонение при постановке основных функциональных проб печени — синдромы цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и *печеночно-клеточной недостаточности* (ПКН);
- 3) жировое и некротическое поражение печени по данным УЗИ, компьютерной, магнитно-резонансной томографии, морфологического исследования;
- 4) полисистемность поражений (сердце, почки, поджелудочная железа, нервная система и пр.);
- 5) данные об употреблении алкоголя (количество, продолжительность) со слов больного, близких родственников, коллег по работе, соседей [10, 16, 21, 28].

По нашему мнению, ОАГ — это острое прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, развивающееся на любом этапе АБП при длительном (от 3 дней до 12 нед), частом (возможно ежедневном) употреблении токсических (для данного пациента) доз этанола, как правило, на фоне патологического пристрастия к нему, и характеризующееся высокой частотой фатальных осложнений — прогрессирующей

ПКН, *печеночной энцефалопатии* (ПЭ), *гепаторенального синдрома* (ГРС) и др.

Точный учет встречаемости ОАГ достаточно сложен ввиду того, что пациенты с легким течением заболевания обычно не обращаются за медицинской помощью. При этом более половины всех больных гепатитами, поступающих в стационар, имеют алкогольную этиологию заболевания, которая не всегда диагностируется. В тех же случаях, когда развивается летальный исход, рубрификация диагноза часто проводится не по нозологической единице, а по виду осложнения, что искусственно занижает заболеваемость ОАГ. В более простой для исследования группе больных алкоголизмом, по данным А.Ф. Блюгера, частота ОАГ составляет около 35% [2, 9, 13, 16]. При этом наиболее важным является оценка возможного прогноза болезни, особенно при развитии таких грозных, сопряженных с высоким риском летальности, осложнений, как ПКН, ПЭ и ГРС.

Основные токсические эффекты алкоголя — результат воздействия образующихся в организме при его биотрансформации метаболитов (ацетальдегида, ацетата и др.), которые вызывают множество патологических реакций, ведущими из которых являются оксидативный стресс, цитокиновая атака и иммунное воспаление [1, 5, 10, 17, 24, 28].

Для определения тяжести алкогольного гепатита и прогноза его течения широко используются биохимические показатели. К числу наиболее распространенных относится коэффициент Мэддрей, который вычисляется по формуле: $4,6 \times (\text{разница между протромбиновым временем у больного и в контроле}) + \text{сывороточный билирубин в мкмоль/л} / 17$ [10, 28]. При его значении более 32 вероятность летального исхода в текущую госпитализацию превышает 50%, а величины, близкие и превышающие данное значение, являются косвенным показанием для использования *глюкокортикостероидов* (ГКС). Эта дискриминантная функция, в первую очередь, была предложена для оценки эффективности ГКС в клинических исследованиях. Однако вариабельность измерения протромбинового времени в различных медицинских центрах и высокая смертность у больных ОАГ с коэффициентом Мэддрей менее 32 заставляет искать другие альтернативные методы оценки выживаемости. Кроме этого, широкое применение данного показателя в повседневной клинической практике в большинстве стационаров России затруднено ввиду того, что лаборатории определяют *протромбиновый индекс* (ПТИ), а не протромбиновое время [3, 10, 28].

В плане выживаемости пациентов с ОАГ важен прогноз развития тяжелых осложнений, в частности ГРС [4, 18, 30]. Практикующие врачи до настоящего времени испытывают определен-

ные сложности при формировании подходов к диагностике и терапии последнего. По сути ГРС — это почечная недостаточность, ассоциированная с тяжелым поражением печени и гепатопривным синдромом. Данное осложнение известно также под названием гепатогенная «функциональная почечная недостаточность», которая характеризуется нормальной функцией почечных канальцев [18, 23, 26, 31, 32].

В отношении клинических проявлений у пациентов с ОАГ, у которых заболевание осложнилось ГРС, следует отметить, что классические симптомы уремии у них отсутствуют. В начальной, преазотемической стадии, когда уже имеются тяжелые нарушения функции печени, регистрируется недостаточное выделение мочи при водной нагрузке. По течению ГРС можно разделить на два типа. Для первого типа, наиболее часто развивающегося при ОАГ, характерно быстро прогрессирующее (менее чем за 2 нед) снижение функции почек. При втором типе почечная недостаточность развивается постепенно и клиническую картину крайне сложно дифференцировать с ПЭ. Больные жалуются на отсутствие аппетита, слабость и сильную утомляемость. На более поздней стадии появляются тошнота, рвота, жажда и заторможенность, артериальное давление падает, а диурез резко уменьшается [18, 31].

Уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови при развитии ГРС у пациентов с ОАГ прогрессивно нарастают. При нормальных показателях общего анализа мочи отмечается очень низкое выделение натрия с мочой. Терминальная гипонатриемия развивается за счет разведения крови (гипергидратация) и перераспределения натрия с накоплением его внутри клеток. В целом азотемия, гипонатриемия и артериальная гипотензия являются терминальными симптомами, резистентными ко всем вариантам терапии [18, 31].

Сложность диагностики ГРС у больных ОАГ затрудняется невозможностью разграничивать проявления печеночной и почечной недостаточности. При этом при наличии азотемии больные погибают еще до развития полной клинической картины почечной недостаточности.

Лечение ОАГ

Лечение ОАГ остается одной из важных и нерешенных проблем современной медицины. Бесспорно, доказанной по эффективности на сегодняшний день является необходимость отказа от алкоголя, применение же тех или иных препаратов вызывает споры и дискуссии [19, 20, 23, 28].

В число основных составляющих лечения ОАГ, кроме устранения алкоголя, входят режим и сбалансированная диета, отмена гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений, а также профилактика ПЭ и ГРС.

С учетом патогенеза заболевания предусматривается воздействие на гипериммунный ответ, уровень цитокинов и оксидативный стресс.

Для коррекции гипериммунного ответа препаратами выбора являются глюкокортикостероиды, хотя их назначение при ОАГ до сих пор активно обсуждается. Эффективность лечения достигается благодаря блокирующему действию на цитотоксические и воспалительные механизмы развития заболевания. ГКС снижают уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , и за короткий период приводят к гистологическому улучшению [4, 10, 28].

На сегодняшний день проанализировано 12 рандомизированных исследований по изучению эффективности ГКС. В 5 из них установлено уменьшение смертности от ОАГ, в 7 — таких данных не получено. Выявленные разночтения связаны с наличием различных критериев, касающихся включения, исключения из исследования, тяжести заболевания, режимов назначения и доз ГКС. В большинстве исследований исключение пациентов проводилось из-за развившихся осложнений — желудочно-кишечного кровотечения, инфекций, панкреатита. При этом в 2 из них были хорошо продуманные одинаковые критерии включения и схемы терапии ГКС. Полученные результаты продемонстрировали значительное повышение госпитальной выживаемости на 30-й день у больных с тяжелым течением ОАГ (коэффициент Мэддрея более 32). Метаанализ проведенных научных изысканий подтвердил, что назначение ГКС пациентам с тяжелой степенью заболевания снижает смертность независимо от наличия ПЭ [10, 27, 29].

То есть применение ГКС целесообразно при значениях коэффициента Мэддрея у больных ОАГ более 32 в случае отсутствия желудочно-кишечного кровотечения и инфекционных осложнений. Критерием эффективности лечения при этом является динамика снижения уровня билирубина на 25–50% и более после первой недели терапии, что позволяет избежать нежелательных осложнений и изменить лечебную схему при ее неэффективности. Преднизолон рекомендуется использовать в минимально эффективной индивидуальной дозе (40–60 мг ежедневно на протяжении 30 дней и более). Если на 7-й день уровень билирубина не снижается, следует прекратить прием ГКС и добавить к лечению пентоксифиллин [10, 27, 29].

Антицитокиновая терапия рассматривается с учетом значимого повышения при ОАГ содержания цитокинов, особенно TNF- α . В связи с этим при тяжелом гепатите к применению рекомендуется пентоксифиллин, который, являясь неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, угнетает синтез цитокинов, увеличивая внутриклеточное содержание цАМФ, снижает активность нейтро-

филов, подавляет пролиферацию моноцитов и лимфоцитов. Назначение пентоксифиллина по 400 мг 3 раза в сутки больным с тяжелым ОАГ (коэффициент Мэддрея более 32) в течение 28 дней было обусловлено достоверным уменьшением летальности и снижением проявлений ГРС по сравнению с группой плацебо. Независимыми предикторами выживаемости в этом исследовании были установлены возраст, уровень креатинина и лечение пентоксифиллином [10, 25].

Для терапии оксидативного стресса при атаке ОАГ используются урсодезоксихолевая и липоевая кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин и другие гепатопротекторы [4, 6–8, 10, 19].

В дополнение к указанным средствам мощным антиоксидантным эффектом обладает экстракт сока артишока, который применяется в виде лекарственного препарата — **хофитола**, представленного в парентеральной и пероральной формах. Способность хофитола оказывать гепатопротективное действие определяется в основном флавоноидами, которые стабилизируют мембраны гепатоцитов, блокируют транспорт токсинов, связывают свободные радикалы, оптимизируют количество глутатиона, стимулируют синтез белков и фосфолипидов, влияют на индукцию микросомальных систем гепатоцитов и в целом, что патогенетически важно, блокируют образование и токсическое действие ацетальдегида, увеличивая элиминацию токсичных продуктов [12, 14].

Каффеолихиновые кислоты обеспечивают холеритический эффект препарата, увеличивая использование холестерина в образовании желчных кислот, что, наряду со снижением его внутрипеченочного синтеза, способствует нормализации липидного обмена.

Флавоноиды, в том числе убикиноны, являясь неотъемлемыми компонентами клеток, принимают активное участие в обмене флавопротеинов, азотистом обмене, нормализуют состояние тиолдисульфидной системы, входят в состав оксиредуктаз, катализируя, таким образом, окислительно-восстановительные реакции. За счет флавоноидов хофитол увеличивает образование сульфгидрильных групп, оказывающих мощное антиоксидант-

ное действие и, как следствие, усиливает синтез белков, снижает образование конечных продуктов азотистого обмена (мочевины, креатинина, остаточного азота).

Секвитерпенлактон, входящий в состав хофитола, стимулирует почечную вазодилатацию и улучшает клубочковую фильтрацию, что обуславливает его нефропротективный и мягкий диуретический эффект. Кроме того, в препарате содержатся соединения, повышающие фильтрационную функцию почек, способствующие выведению продуктов печеночной детоксикации и обладающие гипоазотемическим действием, что представляет особую ценность в плане уменьшения риска ГРС [12, 14, 15].

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка клинической эффективности комплексной терапии, включающей хофитол, и влияния ее на выживаемость больных ОАГ.

Материал и методы исследования

В состав анализируемой выборки было привлечено 67 больных ОАГ без цирроза печени. Средний возраст обследуемых составил $42,4 \pm 7,6$ года, соотношение мужчины/женщины 48/19. Все пациенты от 3 до 20 дней, предшествующих госпитализации, употребляли разные алкогольные напитки, включая сочетание крепких и некрепких, — суммарно 12 и более порций этанола в сутки (в пересчете на водку не менее 500 г). Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включались только европеоиды. Всем на 1-й и 30-й день проведено комплексное обследование, а на 7-е сутки определялся уровень билирубина (табл. 1).

Методом свободной выборки больные были поделены на две группы: I (основная) — 33 человека и II (группа сравнения) — 34 человека. Пациенты II группы получали комплексное лечение, названное стандартным. Оно состояло из массивной инфузионной терапии, поливитаминового комплекса и при отсутствии противопоказаний — преднизолона в дозе 40 мг/сут. Если на 7-й день величина билирубина не снижалась

Таблица 1

Дизайн исследования

День исследования	Проводимые мероприятия
1-й	Клиническое обследование; общеклинический анализ крови + тромбоциты, ретикулоциты; биохимический анализ крови — <i>аланинаминотрансфераза</i> (АлАТ), <i>аспартатаминотрансфераза</i> (АсАТ), <i>щелочная фосфатаза</i> (ЩФ), <i>гамма-глутамил-транспептидаза</i> (ГГТП), билирубин, креатинин, мочевина, сывороточное железо, ПТИ, протромбиновое время, фибриноген, тимоловая проба, электролиты, маркеры вирусных гепатитов; УЗИ брюшной полости; фиброгастроуденоскопия; проба Реберга; содержание натрия и белка в моче
7-й	Уровень билирубина
30-й	Клинико-биохимический контроль

на 25% и более от исходной, преднизолон отменяли, а к терапии добавляли пентоксифиллин по 1200 мг/сут. В тех случаях когда у больных было затруднено глотание, препараты в аналогичной дозе (с пересчетом) вводились внутривенно. Программа лечения в I группе, помимо вышеуказанной схемы, включала дополнительное назначение хофитола. Препарат применялся по 10 мл внутривенно капельно в течение 30 дней в условиях стационара.

За время наблюдения был отменен преднизолон и назначен пентоксифиллин у 12 (36,4%) пациентов I группы и у 13 (38,2%) – II. Летальный исход в этих группах зарегистрирован у 3 (9,1%) и 11 (32,4%) человек соответственно.

Важное прогностическое значение в плане выживаемости представляла оценка коэффициента Мэддрея, величина которого колебалась у обследованных больных от 27 до 54. Так, в I группе его средние показатели составили $41,4 \pm 12,6$, а во II – $40,2 \pm 12,8$.

Все пациенты соблюдали режим отказа от приема алкоголя, контроль за которым осуществлялся в ходе врачебных обследований на основании данных клинического исследования и тестирования.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке динамики клинических проявлений в исследуемых группах были отмечены различия на фоне лечения (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что в ходе лечения у больных I группы значительно быстрее регрессировали астенические проявления. К моменту его

окончания астения сохранялась у 9,1% пациентов данной группы (в группе сравнения – у 23,5%). Встречаемость кожного зуда также прогрессивно убывала у всех больных. При этом у пациентов, дополнительно получавших хофитол, к концу периода наблюдения она была достоверно ниже (3%), чем в группе сравнения (15%). Частота иктеричности кожи и склер уменьшилась до 9,1% в основной группе и до 23,5% в группе сравнения.

Более наглядная динамика на фоне терапии выявлена при оценке биохимических показателей синдромов цитолиза и холестаза (табл. 3).

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о достоверном снижении активности АсАТ у больных, получавших хофитол, – к моменту окончания лечения до $56,4 \pm 14,7$ ЕД/л в отличие от группы сравнения, где она сохранялась повышенной до $93,4 \pm 22,8$ ЕД/л. При оценке показателя АлАТ также обнаружилось достоверное, близкое к нормальному, его снижение в I группе (до $58,4 \pm 12,3$ ЕД/л) и повышенная величина во II группе (до $107,2 \pm 25,7$ ЕД/л).

Параллельно динамике показателей синдрома цитолиза изменялись биохимические характеристики холестаза. Так, активность ГГТП к концу периода наблюдения была достоверно ниже в I группе по сравнению со II (соответственно $104,3 \pm 26,2$ и $168,8 \pm 33,7$ ЕД/л). При этом уровень прямого билирубина через месяц значимо снижался у пациентов, получавших хофитол (до $24,3 \pm 5,2$ мкмоль/л), в группе сравнения его среднее значение оставалось повышенным ($37,7 \pm 7,4$ мкмоль/л). Активность ЩФ уменьшалась в обеих группах с некоторым преобладанием в основной.

Таблица 2

Динамика клинических проявлений у больных ОАГ, абс. число (%)

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Астенический синдром	27 (81,8)	3 (9,1)*	26 (76,5)	8 (23,5)
Кожный зуд	11 (33,3)	1 (3,0)*	10 (29,4)	5 (14,7)
Иктеричность кожи и склер	15 (45,5)	3 (9,1)*	16 (47,1)	8 (23,5)

*Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика биохимических показателей цитолиза и холестаза у больных ОАГ, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
АсАТ, ЕД/л	$314,7 \pm 46,7$	$56,4 \pm 14,7^*$	$328,3 \pm 42,1$	$93,4 \pm 22,8$
АлАТ, ЕД/л	$276,2 \pm 23,7$	$58,4 \pm 12,3^*$	$267,7 \pm 20,2$	$107,2 \pm 25,7$
ГГТП, ЕД/л	$349,6 \pm 98,4$	$104,3 \pm 26,2^*$	$336,2 \pm 97,3$	$168,8 \pm 33,7$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$65,2 \pm 11,4$	$24,3 \pm 5,2^*$	$64,7 \pm 9,9$	$37,7 \pm 7,4$
ЩФ, ЕД/л	$516,4 \pm 85,4$	$315,4 \pm 53,2$	$498,2 \pm 71,9$	$347,6 \pm 72,2$

*Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4

Динамика показателей белкового обмена у больных ОАГ, $\bar{x} \pm m_x$

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Общий белок, г/л	48,7±3,3	65,4±3,9*	51,9±3,7	57,8±3,9
Альбумин, г/л	36,4±2,8	44,1±2,2*	37,1±2,7	38,3±2,3
ПТИ, %	54,3±14,3	91,4±7,8*	62,7±13,4	74,2±7,3

*Различия с группой сравнения достоверны (p<0,05).

Таблица 5

Динамика показателей азотистого обмена у больных ОАГ, $\bar{x} \pm m_x$

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Мочевина, ммоль/л	14,3±2,3	6,4±0,8*	15,1±2,4	10,5±1,1
Креатинин, мкмоль/л	132,4±10,1	75,7±8,3*	130,6±10,3	108,8±9,2
Клубочковая фильтрация (проба Реберга), мл/мин	54,2±17,4	81,3±9,9*	57,3±18,1	68,8±12,5
Натрий в моче, ммоль/л	12,7±4,3	25,2±3,9*	13,3±4,5	17,8±3,2

*Различия с группой сравнения достоверны (p<0,05).

Таблица 6

Частота осложнений и летальных исходов у больных ОАГ, абс. число (%)

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	Осложнение	Летальный исход	Осложнение	Летальный исход
Высокие градации ПЭ	7 (21,2)	2 (6,1)	12 (35,3)	5 (14,7)
ГРС	4 (12,1)	1 (3,0)*	6 (17,6)	6 (17,6)
В с е г о ...	11 (33,3)	3 (9,1)*	18 (52,9)	11 (32,4)

*Различия с группой сравнения достоверны (p<0,05).

При характеристике гепатопривного синдрома важным явилось определение показателей белково-синтетической функции печени (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что исходное содержание общего белка у пациентов обеих групп было ниже референтных величин — 48,7±3,3 и 51,9±3,7 г/л соответственно. Терапия с дополнительным использованием хофитола сопровождалась увеличением концентрации общего белка сыворотки крови до 65,4±3,9 г/л, что имело значимые различия с лицами, получавшими только стандартную терапию, у которых содержание белка увеличивалось до 57,8±3,9 г/л.

Наличие ПКН у больных ОАГ подтверждалось низким уровнем альбумина в сыворотке крови (до 36,4±2,8 и 37,1±2,7 г/л соответственно). Дополнение комплексной терапии хофитолом обеспечивало увеличение содержания альбумина до 44,1±2,2 г/л, что достоверно превышало аналогичный показатель у пациентов группы сравнения (38,3±2,3 г/л).

Значения ПТИ были снижены в обеих группах к началу лечения: до 54,3±14,3% — в I группе и до 62,7±13,4% — во II. Через месяц терапии у

пациентов I группы отмечалось достоверное увеличение ПТИ до 91,4±7,8%, а в группе сравнения только до 74,2±7,3%.

Большой интерес представляло воздействие хофитола на показатели, характеризующие азотистый обмен и функцию почек (табл. 5).

Как следует из табл. 5, гипоазотемическое действие хофитола проявлялось снижением содержания в сыворотке крови больных основной группы мочевины до 6,4±0,8 ммоль/л против 10,5±1,1 ммоль/л в группе сравнения. Концентрация креатинина также была достоверно ниже в I группе, где ее величина составила 75,7±8,3 мкмоль/л, а в группе сравнения 108,8±9,2 мкмоль/л.

Кроме того, в группе больных, получавших препарат артишока, дополнительно отмечалось достоверное улучшение почечной фильтрации — более 80 мл/мин по данным пробы Реберга и повышение содержания натрия в моче — более 25 ммоль/л. В группе сравнения клубочковая фильтрация сохранялась на уровне менее 70 мл/мин, содержание натрия в моче — менее 18 ммоль/л.

В целом результаты обследования после проведенной терапии в группе сравнения отличались

большей выраженностью гепатопривного синдрома, развитием ПЭ и функциональной почечной недостаточности в виде ухудшения азотистого обмена, снижения клубочковой фильтрации, уменьшения выведения натрия с мочой.

В соответствии с полученными данными, особенно в отношении почечных функций, у обследованных больных оценивалась частота развития осложнений, прежде всего ПЭ и ГРС (табл. 6).

Согласно данным табл. 6, ПЭ и печеночная кома как результат выраженной ПКН в основной группе были зарегистрированы у 7 (21,2%) человек, а в группе сравнения — у 12 (35,3%), умерли соответственно 2 (6,1%) и 5 (14,7%) пациентов. ГРС, в свою очередь, диагностирован у 4 (12,1%) человек в I группе и у 6 (17,6%) — во II. Летальный исход вследствие этого осложнения наступил у 1 (3%) и 6 (17,6%) больных.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что ОАГ как форма АБП имеет свои клинические особенности и характеризуется выраженными изменениями биохимических показателей. При этом важное прогностическое значение имеют проявления синдрома ПКН и ПЭ вплоть до печеночной комы, манифестация которой у данной категории больных была сопряжена с высокой летальностью. Достоверная прогностическая значимость выявлена и для коэффициента Мэддрей.

Не менее важным в плане выживаемости явилось развитие одного из тяжелейших осложнений заболевания — ГРС. К сожалению, в группе сравнения, несмотря на проводимую терапию, все случаи функциональной почечной недостаточности закончились фатально. Следует отметить, что верификация указанного вида осложнения требует ряда дополнительных исследований, и только своевременное их проведение позволяет диагностировать его на ранней стадии.

Хотя принципы лечения ОАГ не являются общепринятыми, в рамках настоящего открыто-

го сравнительного исследования, когда терапия больных ОАГ дополнялась хофитолом, было выявлено несколько позитивных характеристик этого лекарственного средства. Так, включение парентеральной формы препарата в состав комплексной терапии положительно влияло на клинические проявления заболевания, динамику цитолитического, холестатического и гепатопривного синдромов. Кроме того, дополненный вариант лечения оказывал у больных ОАГ гипоазотемическое действие и способствовал улучшению функции почек, что значимо снижало частоту развития ГРС и количество связанных с ним летальных исходов. Следует подчеркнуть, что указанный клинический эффект является уникальным и отсутствует у других гепатопротекторов.

По результатам проведенного исследования в качестве рабочей может быть предложена следующая схема терапии тяжелого ОАГ (коэффициент Мэддрей более 32):

- преднизолон (при отсутствии противопоказаний) *per os* 40–60 мг/сут, при падении на 7-й день терапии содержания билирубина на 25% и более продолжение терапии до 30 сут, при отсутствии такой динамики снижения уровня билирубина — отмена ГКС и назначение пентоксифиллина по 1200 мг/сут;

- хофитол 10 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 30 дней;

- дезинтоксикационная терапия;

- поливитаминные комплексы.

Таким образом, принципиальным отличием ОАГ от других форм АБП является изменение прогноза заболевания, который имеет достоверную взаимосвязь с коэффициентом Мэддрей. Если при стеатозе и стеатогепатите наибольшее значение имеет скорость трансформации в цирротическую стадию, то при ОАГ наиболее важным является развитие осложнений, сопряженных с высоким риском летального исхода. Одним из вариантов адекватного лечения и профилактики осложнений является дополнение терапевтического комплекса хофитолом.

Список литературы

1. Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев Л.Т. Острая интоксикация этиловым алкоголем. — СПб: Интермедика, 2002. — 96 с.
2. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. — Рига: Звайне, 1984. — 256 с.
3. Буеверов А.О. Алкогольная болезнь печени // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4, № 9. — С. 23–25.
4. Буеверов А.О. Общие принципы лечения острого алкогольного гепатита // *Рус. мед. журн.* — 2004. — Т. 12, № 1. — С. 34–36.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.
6. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // *Рус. мед. журн.* — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 61–64.
7. Винницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // *Фарматека. Гастроэнтерология.* — 2007. — № 13 (147). — С. 53–58.
8. Гундерманн К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2002. — № 3. — С. 21–24.
9. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А. Медико-социальные последствия злоупотребления алкоголем в России // *Алкогольная болезнь: Реферативный сборник ВИНТИ.* — М., 2000. — № 1. — С. 3–8.
10. Ильченко Л.Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // *Лечащий врач.* — 2007. — № 6. — С. 14–19.
11. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2001. — № 4. — С. 8–14.

12. *Конев Ю.В., Журавлева И.Г., Трубникова И.А.* Хофитол при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы у пожилых // *Клин. геронтол.* – 2007. – № 1.
13. *Кошкина Е.А.* Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе // *Consilium medicum.* – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 89–92.
14. *Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д.* Возможности применения экстракта артишока у больных хроническим алкогольным гепатитом // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 82–84.
15. *Махов В.М.* Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы // *Практикующий врач. Гастроэнтерология, гепатология.* – 2004. – № 1. – С. 22–26.
16. *Медведев В.Н., Кораблин Н.И.* Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита // *Consilium medicum.* – 2002. – Т. 4, № 7. – С. 28–34.
17. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И.* Имунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени // *Гепатологический форум.* – 2005. – № 4. – С. 8–11.
18. *Пиманов С.И.* Гепаторенальный синдром // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 21–23.
19. *Сухарева Г.В.* Алкогольная болезнь печени // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 26–27.
20. *Хазанов А.И.* Алкогольная болезнь печени // *Рос. мед. вести.* – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 18–23.
21. *Хазанов А.И.* Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения // *Рос. мед. вести.* – 2004. – Т. 9, № 3. – С. 4–12.
22. *Хазанов А.И.* Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 26–32.
23. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: *Практ. руководство: Пер. с англ.* / Под ред. *З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. – 864 с.
24. *Шукит М.* Алкоголизм // *Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: Пер. с англ.* – М.: Практика – Мак – Гроу – Хилл (совместное издание), 2002. – С. 3039–3045.
25. *Acriviadise A., Bolta R., Briggs W. et al.* Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119, N 6. – P. 1637–1648.
26. *Arroyo V., Gines P., Gerber A.L. et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23, N 1. – P. 164–176.
27. *Day C.* Alcoholic liver diseases // *Česka Slov. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 60, N 1. – P. 67–70.
28. *John H. Bloor.* Заболевания печени, связанные с приемом алкоголя, алкогольный синдром отмены // *Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ.* – М.: Бином, 1999. – С. 247–68.
29. *Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S. et al.* Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // *Gastroenterology.* – 1978. – Vol. 75, N 2. – P. 193–199.
30. *Messingham K.A., Faunce D., Kovacs E.J.* Alcohol, injury and cellular immunity // *Alcohol.* – 2002. – Vol. 28, N 3. – P. 137–149.
31. *Moreau R., Lebrec D.* Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (suppl. 3). – P. 24–28.
32. *Pessayre D.* Liver failure and mitochondrial disease / Eds. *W.F. Balisteri, K. Lindsay, S. Stucker.* – Dallas: AASLD Postgraduate Course, 1999. – P. 147–157.

УДК 616.36-006.6-02

Этиология предраковых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расширение группы риска

А.И. Павлов, А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, В.А. Игонин,
А.П. Васильев, С.В. Скворцов, А.Н. Бобров

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,
Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского,
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Etiology of premalignant diseases of liver in patients with hepatocellular carcinoma and some broadening of risk group

A.I. Pavlov, A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, V.A. Igonin, A.P. Vasilyev, S.V. Skvortsov, A.N. Bobrov

Цель исследования. Дать оценку этиологическим факторам гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и прогностическому значению уровня α -фетопротеина.

Материал и методы. Проведен анализ историй болезни 103 больных с ГЦК и 244 больных циррозом печени, прошедших обследование с помощью общепринятых лабораторных и инструментальных методов.

Результаты. Обследовано 103 больных с ГЦК: у 65 (63,1%) опухоль развилась на фоне цирроза печени (ЦП) и у 38 (36,9%) – на фоне нецирротических заболеваний. Этиология ЦП, предшественников ГЦК: HBV – 24,6%, HCV – 9,2%, алкоголь – 53,9%. По сравнению с прежде опубликованными нами данными отмечается уменьшение числа вирусных и рост алкогольных ЦП. Этиологическая структура нецирротических заболеваний печени, на фоне которых возникла ГЦК, близка к таковой при ЦП. Обследованы также 244 больных ЦП. Они наблюдались в течение 4,3 года. Из 55 человек с исходно повышенным содержанием α -фетопротеина ГЦК развилась у 11 (20,0%), из 189 больных с его нормальными показателями – у 3 (1,6%).

Выводы. Алкогольные ЦП и стеатогепатиты, как и аналогичные вирусные заболевания печени, являются факторами риска ГЦК и подлежат динамическому наблюдению с онкологической настроенностью. Больные ЦП с повышенным уровнем α -фетопротеина нуждаются в особенно тщательном наблюдении с целью выявления ГЦК на бессимптомной (ранней) стадии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, алкогольный и вирусный цирроз печени, хронический гепатит, алкогольный стеатогепатит, α -фетопротеин.

Aim of investigation. To assess etiological factors of hepatocellular carcinomas (HCC) and prognostic value of α -fetoprotein level in retrospective study.

Materials and methods. Case records of 103 HCC patients and 244 patients with liver cirrhosis, that underwent investigation by standard laboratory and instrumental methods were analyzed.

Results. 103 patients with HCC were investigated: in 65 (63,1 %) the tumor has developed on a background of liver cirrhosis (LC), in 38 (36,9%) – on a background of non-cirrhotic diseases. Etiology of LC, precursor of HCC included: HBV – 24,6%, HCV – 9,2%, alcohol – 53,9% of cases. In comparison to original data, published previously by same authors, decrease in number viral and increase of alcoholic LC was marked. The etiological spectrum of non-cirrhotic liver diseases as a background for HCC, was close to that in LC. 244 patients of the LC were investigated. Patients were monitored for 4,3 years. Of 55 cases with initially elevated level of β -fetoprotein HCC has developed in 11 (20,0%), of 189 patients with normal level – in 3 (1,6%).

Conclusions. Alcohol-induced LC and steatohepatites, as well as similar viral liver diseases, are risk factors of HCC and are subject to dynamic cancer surveillance. Patients of the LC with high β -fetoprotein level require especial careful observation for HCC screening at asymptomatic (early) stage.

Key words: hepatocellular carcinoma, alcoholic and viral liver cirrhosis, chronic hepatitis, alcoholic steatohepatitis, β -fetoprotein.

В последнее десятилетие в развитых странах несколько увеличилось число пациентов с *гепатоцеллюлярной карциномой* (ГЦК) [2, 3, 10, 13, 14]. В значительной степени это можно связать с ростом числа больных *циррозом печени* (ЦП) и хроническим гепатитом в 70–90-х годах прошлого столетия. Последнее обстоятельство, в свою очередь, вызвано повышением потребления алкоголя и ростом числа больных хронической HBV и HCV инфекцией [10–12].

С другой стороны, достигнуты явные успехи лечебно-профилактических мероприятий в отношении HBV и HCV гепатитов и циррозов печени. Результаты этих мероприятий особенно заметны в развивающихся странах, где в большинстве случаев ГЦК регистрировались на фоне вирусозависимых гепатопатий [1, 5, 14, 18]. В этих регионах число больных с ГЦК несколько уменьшается. Успехи, достигнутые в нашей стране, проявляются в уменьшении доли вирусозависимых ГЦК [4, 8].

В прежние десятилетия в развитых государствах ГЦК на фоне ЦП возникали в среднем в 80% наблюдений, в последнее десятилетие — в 70% [3, 7]. Сегодня в мире среди карцином различной локализации ГЦК занимает 5-е место по распространенности и 3-е — по числу летальных исходов [16]. Кроме того, в последние годы достигнуты некоторые успехи в ранней диагностике ГЦК. В группах риска (HBV и HCV инфицированных) при длительном динамическом наблюдении и обследовании удается выявить до 40% ГЦК на бессимптомной стадии, когда опухоль оказывалась малых размеров [15, 17]. Отсюда важное значение приобретает четкое оформление групп риска. Целенаправленные мероприятия по выявлению малых раков печени (3 см в диаметре и менее) проводятся, но не повсеместно, лишь в отношении HBV и HCV гепатитов и ЦП. Алкогольные гепатопатии пока не охватываются этими мероприятиями.

В уточнении объема групп риска определенную роль играет этиология предраковых заболеваний. Дополнительные прогностические данные о степени риска можно получить также с помощью α -фетопротеинового теста. Этим двум проблемам посвящено настоящее исследование.

Материал и методы исследования

Изучены истории болезни 103 больных с ГЦК, находившихся на лечении в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 2000–2005 гг. — основная группа. Используются также материалы наших прошлых публикаций — дополнительная группа, в которую вошли стационарные больные 1960–1975 гг. (65 человек), 1980–1989 гг. (30 человек) и 1992–1996 гг. (28 человек). Таким образом, суммарно в дополнительной группе представлены результаты обследования 123 больных гепатоцеллюлярным раком.

У всех пациентов основной и дополнительных подгрупп диагноз ГЦК подтвержден морфологически.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 указана этиологическая структура как цирротических, так и нецирротических заболеваний печени. Исходя из представленных материалов, у 65 (63,1%) больных ГЦК развилась на фоне ЦП, у 38 (36,9%) — на фоне стеатогепатитов и хронических вирусных гепатитов.

По нашим, совместно с В.А. Воронковой, данным (2004 г.), полученным в поликлинике, хронические гепатиты встречались в 10 раз чаще, чем циррозы печени. С учетом этих закономерностей можно предполагать, что циррозы печени, по крайней мере, в 20 раз чаще, чем хронические гепатиты, осложняются развитием ГЦК.

Циррозы печени и хронические гепатиты, на фоне которых возникала ГЦК, располагались в следующем порядке: алкогольные заболевания, затем HBV заболевания и несколько реже HCV заболевания. Число больных алкогольным ЦП в качестве предракового заболевания (см. табл. 1) превышало суммарное количество больных вирусными ЦП (HBV + HCV). При сравнении этиологических факторов в группах больных ЦП и пациентов с нецирротическими заболеваниями печени установлена близость общих закономерностей, но выявлены и некоторые различия. HCV факторы в группе нецирротических заболе-

Таблица 1

Этиологические факторы хронических заболеваний печени, на фоне которых развилась ГЦК

Этиологический фактор	ГЦК на фоне цирроза печени		ГЦК на фоне нецирротических заболеваний печени		Итого	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
HBV	16	24,6	5	13,2	21	20,4
HCV	6	9,2	6	15,8	12	11,6
Алкоголь	35	53,9	13	34,2	48	46,6
Прочие факторы (включая криптогенные)	8	12,3	14	36,8	22	21,4
В с е г о больных ...	65	100,0	38	100,0	103	100,0

Таблица 2

Этиологические факторы циррозов печени, на фоне которых развилась ГЦК

Этиологический фактор	Годы							
	1960–1975		1980–1984		1992–1996		2000–2005	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
HBV	24	37,0*	13	43,3	8	28,6	16	24,6
HCV	—	—	—	—	7	25,0	6	9,2
Алкоголь	19	29,1	—	—	6	21,4	35	53,9
Прочие факторы (включая криптогенные)	22	33,9	17	56,7	7	25,0	8	12,3
В с е г о больных ...	65	100,0	30	100,0	28	100,0	65	100,0

*Среди 24 больных у части были обнаружены HBsAg, у части в анамнезе наблюдалась циклическая желтуха с соответствующими клиническими и эпидемиологическими данными в пользу острого вирусного гепатита.

Таблица 3

Основные этиологические факторы циррозов печени у стационарных больных, включая больных с летальным исходом, а также цирроз-раком

Этиологический фактор	Все стационарные больные ЦП (ГВКГ)		Умершие больные ЦП (ЦВКГ)		Умершие больные цирроз-раком (ГВКГ и ЦВКГ)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
HCV	67	25,5	5	8,0	16	24,6
HBV	45	17,1	8	12,9	6	9,3
Алкоголь	112	42,6	35	56,4	35	53,8
Прочие факторы	24	9,1	4	6,4	—	—
Не установлен (криптогенный)	15	5,7	10	16,1	8	12,3
В с е г о больных ...	263	100,0	62	100,0	65	100,0

ваний встречались чаще, чем в группе больных ЦП, а частота заболеваний HBV- и алкогольной этиологии была меньшей, чем в группе больных ЦП.

Таким образом, хронический HCV гепатит несколько чаще становится базой для развития ГЦК, чем хронический HBV гепатит и алкогольный стеатогепатит, но при этом, как указывалось выше, у больных хроническими гепатитами ГЦК развивается в 20 раз реже, чем при ЦП.

При многолетних наблюдениях (1960–2005) за больными ЦП, отраженных в табл. 2, видно некоторое уменьшение доли вирусзависимых и увеличение числа алкогользависимых ГЦК. Суммируя все вышеизложенное, имеются основания включить алкогольные ЦП в число заболеваний, составляющих группу риска ГЦК.

Остановимся на этиологической структуре ГЦК сравнительно с аналогичными данными по различным группам ЦП без злокачественного перерождения. Материалы табл. 3 показывают, что этиологический профиль циррозов, послуживших базой для развития ГЦК, несколько ближе к этиологическому профилю, установленному у всех стационарных больных ЦП, у которых преобладали заболевания класса А по Чайльд–Пью, по сравнению с таковым у больных ЦП с летальным исходом, у которых преобладали заболевания классов В и С. Следовательно, чаще ГЦК

развивается на фоне неосложненных, в большинстве своем малоактивных, форм ЦП.

При оценке α -фетопротеинового теста [6, 9] установлено (табл. 4), что наибольшее диагностическое значение α -фетопротеин (АФП) имеет в группе HBVзависимых ГЦК (нормальный результат – 6,7%, более 8 норм – 46,7%), меньшее – при HCVзависимых ГЦК (нормальный результат – 20,0%) и особенно при алкогользависимых ГЦК (нормальный результат – 55,2%, более 8 норм – 6,9%).

Проведенное сравнение результатов исследования АФП в период 1977–1986 гг. с аналогичными данными за 2000–2005 гг. (табл. 5) выявило некоторое уменьшение диагностической эффективности этого теста у больных с ГЦК: в 1977–1986 гг. нормальный показатель наблюдался у 9,4% обследованных, а увеличенный (более 8 норм) – у 65,6%, в 2000–2005 гг. – соответственно у 25,9 и 20,4%. Относительно небольшое число обследованных дает основание рассматривать полученные результаты как предварительные. Частично подобные изменения можно связать с ростом числа алкогользависимых карцином, при которых (см. табл. 4) получены наиболее низкие в диагностическом плане показатели АФП-теста.

В табл. 6 представлены данные по уровню АФП у больных с ГЦК без цирротических изменений печени.

Таблица 4

Оценка уровня α -фетопротеина
в различных этиологических группах больных с ГЦК на фоне цирроза печени

Этиологический фактор	Число обследованных	Норма (до 10 ед/мл)	1,1–4 нормы	4–8 норм	Более 8 норм	Среднее значение АФП, ед/мл
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
HBV	15 (100,0)	1 (6,7)	2 (13,3)	5 (33,3)	7 (46,7)	101,92±96,04
HCV	5 (100,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	–	45,84±28,45
Алкоголь	29 (100,0)	10 (34,5)	10 (34,5)	7 (24,1)	2 (6,9)	32,13±49,07
Прочие факторы (включая криптогенные)	5 (100,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	–	2 (40,0)	46,92±58,04
В с е г о больных ...	54 (100,0)	14 (25,9)	14 (25,9)	15 (27,8)	11 (20,4)	54,15±70,33

Таблица 5

Оценка уровня α -фетопротеина у больных с ГЦК на фоне цирроза печени в период 1977–2005 гг.

Результаты исследования АФП	1977–1986 гг.		2000–2005 гг.	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Норма	6	9,4	14	25,9
1,1–4 нормы	5	7,8	14	25,9
4–8 норм	11	17,2	15	27,8
Более 8 норм	42	65,6	11	20,4
В с е г о больных ...	64	100,0	54	100,0

Таблица 6

Оценка уровня α -фетопротеина
в различных этиологических группах больных с ГЦК без цирротических изменений печени

Этиологический фактор	Число обследованных	Норма (до 10 ед/мл)	1,1–4 нормы	4–8 норм	Более 8 норм	Среднее значение АФП, ед/мл
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
HBV	4 (100,0)	1 (25,0)	–	–	3 (75,0)	147,95±118,61
HCV	3 (100,0)	–	2 (66,7)	1 (33,3)	–	49,78±23,04
Алкоголь*	12 (100,0)	4 (33,3)	5 (41,7)	–	3 (25,0)	186,08±404,94
Прочие факторы (включая криптогенные)	12 (100,0)	6 (50,0)	5 (41,7)	–	1 (8,3)	22,47±56,04
В с е г о больных ...	31 (100,0)	11 (35,5)	12 (38,7)	1 (3,2)	7 (22,6)	104,63±261,96

*Высокое среднее значение АФП-теста при алкогользависимых ГЦК частично объясняется результатом исследования одного больного с очень высоким уровнем АФП (1212 ед/мл). При исключении этого больного среднее значение концентрации АФП в данной группе – 92,81±256,03.

Общая закономерность результатов исследования АФП близка к данным, полученным у больных ЦП. Но имеются и некоторые различия. У лиц с нецирротическими заболеваниями печени чаще наблюдались нормальные результаты теста (35,5 и 25,9% соответственно), реже повышение более 4–8 норм (25,8 и 48,2%). У единичных пациентов с ГЦК при отсутствии цирротических изменений печени отмечались очень высокие цифры АФП (1212 ед/мл).

Материалы по прогностическому значению АФП-теста при наблюдении за 244 больными ЦП в течение 4,3 года приведены в табл. 7, из кото-

рой видно, что у больных с 4-кратным и более повышением АФП по сравнению с малым повышением (1,1–2 нормы) ГЦК развивается в 4 раза чаще и в 25 раз чаще по сравнению с нормальным уровнем АФП. Таким образом, АФП-тест имеет явное прогностическое значение.

Больные ЦП с незначительным и умеренно повышенным уровнем АФП представляют наиболее тревожную часть группы риска ГЦК. В этиологическом плане в группу риска в смысле возможности развития ГЦК, в первую очередь, входят алкогольные и вирусные ЦП, а также гемохроматоз. Пристального внимания заслужи-

Таблица 7

Прогностическое значение АФП-теста
у больных циррозом печени при наблюдении в течение 4,3 года

Результаты исследования АФП	Количество больных ЦП		В том числе с позднее развившейся ГЦК	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Норма	189	100,0	3	1,6±0,9
1,1–2 нормы	29	100,0	3	10,3±5,7
2,1–4 нормы	16	100,0	4	25,0±11,2
Более 4 норм	10	100,0	4	40,0±16,3
В с е г о больных ...	244	100,0	14	5,7±3,5

вают малоактивные ЦП, особенно с развитием гиперальфафетопротеинемии. В группу риска должны быть включены также больные хроническими вирусными гепатитами и алкогольным стеатогепатитом. Общепринято, что эти больные нуждаются в обязательном обследовании дважды в год. Им проводится УЗИ брюшной полости, а также исследуются билирубин, аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза, протромбиновый индекс, холинэстераза, тимоловая проба, а также α -фетопротеин. В случае появления динамических изменений этих тестов проводится спиральная КТ, магнитно-резонансная холангиография, а при сохраняющихся диагностических сомнениях и позитронная эмиссионная томография.

Выводы

Вирусные хронические гепатиты и ЦП традиционно рассматриваются врачами как предшественники гепатоцеллюлярной карциномы, что находит соответствующее отражение при выделении групп риска развития ГЦК. К группе риска также следует относить и больных с алкогольными заболеваниями печени, число которых значительно увеличилось в последние два десятилетия.

Наряду с развитием ГЦК на фоне ЦП полученные результаты указывают на некоторый

рост вирусных хронических гепатитов, особенно алкогольных стеатогепатитов, явившихся предшественниками ГЦК. Пока эти заболевания, как правило, в группу риска ГЦК не включаются и больные не подвергаются динамическому наблюдению в онкологическом плане. По-видимому, данное положение нуждается в некоторой коррекции. Несмотря на то, что при хронических гепатитах ГЦК развивается в 20 раз реже, чем при ЦП, пациенты с нецирротическими заболеваниями печени, у которых выявлена гиперальфафетопротеинемия, нуждаются в динамическом наблюдении, аналогичном таковому у больных ЦП, включая двухразовое в течение года проведение УЗИ, исследование функциональных проб печени, α -фетопротеина и др. Именно таким путем возможна диагностика ГЦК на ранних бессимптомных стадиях заболевания, когда опухоль оказывается курабельной.

Частота гиперальфафетопротеинемий у больных циррозом-раком в сравнении с прежними десятилетиями, особенно при алкогользависимых ГЦК, несколько уменьшилась. На первый план в диагностике вышли инструментальные методы — УЗИ, КТ, магнитно-резонансная холангиография и позитронная эмиссионная томография. Но прогностическое значение гиперальфафетопротеинемии у больных алкогольными и вирусными ЦП сохраняется.

Список литературы

1. Блюм Х.Е. Гепатоцеллюлярная карцинома: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 33–41.
2. Блюм Х.Е. Новое в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 11–15.
3. Буеверов А.О. Злокачественные опухоли печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — Изд. 2-е., испр. и доп. — М.: Изд. «М-Вести», 2005. — С. 405–411.
4. Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюснин С.В. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома и этиология фоновых заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 45–48.
5. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить

- риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 16–23.
6. Скворцов С.В., Калинин А.В. Рак печени и опухолевые маркеры // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 5 (прил. 4). — С. 159.
7. Хазанов А.И. К взаимоотношениям цирроза и циррозора печени // Клин. мед. — 1977. — Т. 55, № 4. — С. 76–81.
8. Хазанов А.И. Первичный рак печени и циррозы печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 1. — С. 83–88.
9. Хазанов А.И., Герасимов Г.М. Диагностическое и прогностическое значение АФП-теста при раке и циррозе печени // Клин. мед. — 1986. — Т. 64, № 4. — С. 80–85.

10. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Павлов А.И.* и др. Различие в этиологической структуре циррозов и цирроз-раков печени, включая заболевания с летальным исходом у стационарных больных // Рос. мед. вести. — 2005. — Т. 10, № 3. — С. 21–27.
11. *Bruix J., Sherman M., Lovet J.M.* et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona — 2000/ EASL Conference // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35, N 3 — P. 421–430.
12. *Durr R., Caselmann W.H.* Carcinogenesis of primary liver malignancies // Langenbecks Arch. Chir. — 2000. — Vol. 385. — P. 154–161.
13. *El-Seray H.B.* Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 36. (suppl. 5). — P. 74–83.
14. *Forner A., Rodriguez de Lope C., Varela M., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. In chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune / Eds. *A.M. Diehl* et al. — Dordrecht: Springer, 2007. — P. 229–242.
15. *Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.* The Barcelona approach: diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma // Liver Transplant. — 2004. — Vol. 10. — P. 115–120.
16. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J.* et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 74–108.
17. *Sangiovani A., Prati G.M., Fasani P.* et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 43. — P. 1303–1310.
18. *Sypsa V., Touloumi G., Papatheodiridis G.V.* et al. Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under currently available treatments // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40 (suppl. 1). — P. 84.

УДК 616.36-002.12-072

Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков

С.Г. Шаповальянц¹, А.Г. Паньков², А.Г. Мыльников¹,
С.А. Будзинский², С.Ю. Орлов²

¹ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава,

² Городская клиническая больница № 31, Москва)

Potentials of endoscopic bilioduodenal stenting in treatment of neoplastic and fibrotic strictures of extrahepatic bile ducts

S.G. Shapoval'yants, A.G. Pan'kov, A.G. Mylnikov, S.A. Budzinsky, S.Yu. Orlov

Цель исследования. Оценить эффективность эндоскопического билиодуоденального стентирования в лечении больных с опухолевой и послеоперационной рубцовой стриктурой внепеченочных желчных протоков.

Материал и методы. В исследование включены 372 пациента. В 98,6% наблюдений ведущим клиническим симптомом заболевания явилась механическая желтуха. У всех больных после верификации диагноза предпринята попытка эндоскопического билиодуоденального протезирования.

Результаты. Из 42 пациентов с послеоперационной стриктурой желчных протоков у 31 (73,8%) эндоскопически удалось устранить нарушение желчеоттока. Осложнения отмечены в 7,1% случаев, летальный исход – в 2,4%. Хорошие отдаленные результаты получены в 95,6% наблюдений. Из 330 больных с опухолевой окклюзией билиарного тракта у 234 (70,9%) удалось выполнить стентирование желчного протока. Осложнения отмечены у 38 (11,5%) пациентов, летальность составила 14,1%.

Выводы. Эффективность билиодуоденального протезирования в лечении механической желтухи достигает 73,1%. При рубцовых послеоперационных стриктурах данный метод может служить альтернативой хирургической операции, а при опухолевых как средство подготовки к ней или как окончательный вариант терапии.

Ключевые слова: механическая желтуха, послеоперационная стриктура, рак органов билиопанкреатодуоденальной зоны, транспапиллярные методы лечения, билиодуоденальное протезирование.

Aim of investigation. To estimate efficacy of endoscopic bilioduodenal stenting in treatment of patients with neoplastic and postoperative scar stricture of extrahepatic bile ducts.

Materials and methods. Overall 372 patients have been included in the study. In 98,6% of the cases obstructive jaundice was the leading clinical sign of the disease. After verification of the diagnosis in all cases endoscopic bilioduodenal stenting was attempted.

Results. Of 42 patients with postoperative bile ducts stricture in 31 (73,8%) cases obstruction of bile outflow was possible to remove endoscopically. Complications have developed in 7,1% of cases, mortality was 2,4%. Good long-term results were obtained in 95,6% of cases. From 330 patients with neoplastic biliary occlusion in 234 (70,9%) stenting of bile duct was possible to execute. Complications have occurred in 38 (11,5%) of patients, mortality – was 14,1%.

Conclusions. Efficacy of bilioduodenal stenting in treatment of obstructive jaundice is up to 73,1%. At fibrotic postoperative strictures this method can be an alternative to surgery, at neoplastic strictures it can be applied for preparation for surgery or as final treatment.

Key words: obstructive jaundice, postoperative stricture, cancer of biliopancreatoduodenal organs, transpapillary methods of treatment, bilioduodenal prosthetics.

Лечение больных с *механической желтухой* (МЖ) остается актуальной проблемой хирургической гепатологии [2, 3, 11, 15]. Это связано с неуклонным ростом числа операций по поводу желчнокаменной болезни в различных ее проявлениях, а вследствие этого с увеличением послеоперационных осложнений, в том числе развитием послеоперационных стриктур желчных протоков. Кроме того, несмотря на бурное развитие онкологии, отсутствует тенденция к уменьшению количества больных со злокачественными новообразованиями периампулярной зоны, причем желтуха часто является первым признаком болезни, заставляющим обратиться за медицинской помощью, в 80–90% она свидетельствует о нерезектабельности опухоли [4, 7, 8, 13]. Радикальные операции при опухолях этой локализации в лучших специализированных клиниках выполняются лишь в 5–15% наблюдений [2, 4].

Наличие механической желтухи, чаще носящей при стриктурах и опухолях длительный характер и сопровождающейся холангитом и печеночной недостаточностью, значительно ухудшает результаты лечения данной категории больных [4, 7, 11].

Большинством хирургов в настоящее время признан этапный метод лечения этой патологии. Задачей первого этапа являются декомпрессия билиарного тракта и разрешение МЖ одним из минимально инвазивных методов: дренирование желчного пузыря под контролем ультрасонографии, чрескожно-чреспеченочная холангиостомия либо эндоскопическое ретроградное назобилиарное или дуоденобилиарное дренирование [1, 5, 7, 8, 10]. Вторым этапом, в «холодном» периоде, выполняются радикальные или паллиативные операции при злокачественных опухолях или реконструктивно-восстановительные вмешательства при стриктурах желчных протоков [2, 3, 8, 12]. Имеются отдельные публикации [15] о значительно большем количестве гнойно-септических осложнений при подобной тактике лечения, однако выводы этих авторов малоубедительны.

Накопление опыта, совершенствование материально-технической базы позволили ряду хирургических клиник использовать малоинвазивные методики декомпрессии не только в качестве подготовительного этапа, но и как окончательный вариант лечения [4, 5, 6, 9]. Поводом к этому послужили следующие обстоятельства: *во-первых*, данные методы дают возможность обеспечить адекватный внутренний желчеотток у инкурабельных онкологических больных с небольшой прогнозируемой продолжительностью жизни, делая ее максимально комфортной; *во-вторых*, при использовании хирургических способов лечения с применением прецизионной техники формирования анастомозов, различных способов каркасного дренирования в лечении

послеоперационных стриктур желчных протоков не получено ожидаемых результатов. Летальность при реконструктивно-восстановительных операциях достигает 8–40% [2, 4, 8, 12, 15], а частота рецидивов стриктур – 10–14,2% [2, 3, 15].

Впервые эндоскопическое стентирование с целью разрешения МЖ осуществлено в 1979 г. N. Soehendra из Германии у пациента с опухолью головки поджелудочной железы. Пионером аналогичного вмешательства при доброкачественной стриктуре явился немецкий исследователь D. Muller – 1982 г. Дальнейшими работами отечественных и зарубежных специалистов [1, 4–6, 9, 10] уточнены показания к выполнению таких операций, усовершенствованы методики их проведения, предложены разнообразные по форме конструкции дренажи-катетеры из специальных малоадсорбирующих материалов.

Наша клиника имеет более чем десятилетний опыт билиодуоденального протезирования при рубцовых стриктурах и опухолях желчных протоков, которым мы хотели бы поделиться в настоящей публикации.

Материал и методы исследования

В клинике госпитальной хирургии № 2 с ПНИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ на базе городской клинической больницы № 31 г. Москвы с 01.1997 г. по 01.2007 г. на лечении по поводу опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков находились 372 пациента (195 женщин и 177 мужчин) в возрасте от 34 до 93 лет (средний – 62,9±28,9 года). Злокачественные опухоли панкреатобилиарной зоны (сюда же включены метастатические поражения гепатодуоденальной связки и ворот печени при других первичных источниках) выявлены у 330 (88,7%) больных, рубцовые послеоперационные стриктуры – у 42 (11,3%).

При опухолевых поражениях длительность заболевания до поступления пациентов составила от 5 до 45 дней. Часть больных была переведена с верифицированным диагнозом из других лечебных учреждений из-за невозможности выполнения декомпрессии билиарного тракта в условиях данного стационара. Механическая желтуха имела место во всех случаях, уровень общего билирубина находился в пределах 49–720 ммоль/л, в 47 (14,3%) наблюдениях имелась клиника гнойного холангита.

Стриктуры развились после традиционной холецистэктомии у 12 (28,6%) пациентов, после холецистэктомии с холедохолитотомией и наружного дренирования холедоха – у 18 (42,8%), после лапароскопической холецистэктомии – у 6 (14,3%), после холецистэктомии из минилапаротомного доступа и гемигепатэктомии – по 1 (по 2,4%) наблюдению и после повреждения стен-

ки дистального отдела общего желчного протока при эндоскопической экстракции крупных конкрементов — в 4 (9,5%) случаях. Ранее у 4 (9,5%) пациентов уже выполнялись хирургические вмешательства по поводу рубцовых стриктур желчных протоков: у 3 проведена холедоходуоденостомия и у одного после иссечения рубцовых тканей наложен холедохо-холедохеальный анастомоз. В первых 3 наблюдениях отмечено рубцевание области анастомоза, в последнем — рецидив стриктуры.

Клинические симптомы от момента операции появлялись в сроки от 3 нед до 15 лет: в течение первого года — у 22 (54,4%) больных, в период до 5 лет — у 12 (28,6%), до 10 лет — у 4 (9,5%), более 10 лет — у 4 (9,5%).

Наиболее частым проявлением стриктуры желчных протоков была механическая желтуха — у 37 (88,1%) пациентов, сопровождавшаяся клиникой холангита у 16 (38,1%). Кроме того, у 2 (4,8%) больных в процессе обследования выявлены холангиогенные абсцессы печени, у 3 (7,1%) течение патологического процесса осложнилось формированием наружного желчного свища, у 5 (11,9%) наблюдались постоянные умеренные боли в правом подреберье.

Диагностическая программа включала: традиционное лабораторное исследование (при подозрении на опухолевый процесс исследовались онкомаркеры СА-19-9 и раково-эмбриональный антиген), ультразвуковое исследование, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, эндоскопическую ультрасонографию, эндоскопическую *ретроградную холангиопанкреатографию* (РХПГ), чрескожно-чреспеченочную холангиографию (табл. 1).

Диагностические методы позволили выявить причину обструкции желчного дерева, уровень и степень окклюзии, при опухолевом поражении — стадию онкологического процесса (отдаленное и регионарное метастазирование, инвазию в сосудистые структуры). Причины и уровень окклюзии желчных протоков представлены в табл. 2.

Таблица 1
Методы обследования (n = 372)

Метод обследования	Частота применения, абс. число (%)
Исследование онкомаркеров	106 (28,5)
Традиционная ультрасонография	372 (100,0)
Компьютерная или магнитно-резонансная томография	130 (34,2)
Эндоскопическая ультрасонография	182 (48,9)
Эндоскопическая РХПГ	305 (82,0)
Чрескожно-чреспеченочная холангиография (при неудаче РХПГ)	61 (16,4)

При опухолевой обструкции желчевыводящих путей (330 больных) генерализация онкологического процесса диагностирована в 119 (36,1%) случаях, из них в 54 (16,4%) выявлен асцит. Кроме того, у 51 (15,5%) пациента имела обструкция двенадцатиперстной кишки с нарушением желудочной эвакуации.

Послеоперационные стриктуры (42 больных) протяженностью до 5 мм обнаружены в 10 (23,8%) случаях, от 5 до 10 мм — в 15 (35,7%), от 10 до 20 мм — в 14 (33,3%) и от 20 до 30 мм — в 3 (7,1%).

Одним из наиболее значимых показателей, определяющим прогноз лечения больных с рубцовыми стриктурами желчного дерева, являлась степень сужения его просвета в области рубцового поражения. Нитевидный ход стриктуры при ее диаметре менее 1 мм был отмечен в 25 (59,5%) наблюдениях. В 16 (38,1%) случаях зафиксировано сужение желчных путей на $\frac{2}{3}$ просвета, а в 1 (2,4%) — лишь на $\frac{1}{3}$.

Техника эндоскопического билиодуоденального протезирования практически не отличалась от таковой при доброкачественных и бластоматозных стриктурах билиарного тракта и заключалась в следующем. Осуществляли глубокую катетеризацию супрастенотических отделов желчного протока при помощи диагностического катетера со струной (как правило, результативность данного этапа является ключевым моментом). После этого по установленному проводнику-направителю стент проводили за стриктуру: проксимальная часть дренажа находилась выше стриктуры не менее чем на 1 см, а дистальная часть эндопротеза с крылом-фиксатором выступала в кишку на 1–1,5 см.

Среди основных недостатков билиодуоденального протезирования в отдаленном периоде следует выделить рецидивы МЖ и иногда холангита, вызванные окклюзией стента. Это характерно для любых марок билиарных стентов и не зависит от способа их установки. Средний срок функционирования протезов диаметром 10–12 French (3–4 мм), по данным разных авторов, колеблется от 4 до 6 мес. Даже максимальный диаметр билиодуоденального дренажа, который имеет место при установке металлического саморасширяющегося протеза, не гарантирует от возможной обструкции последнего. Средний срок функционирования металлического стента составляет примерно 1 год.

При этапном лечении рубцовых послеоперационных сужений желчного дерева через 3 мес после первичного стентирования проводили замену дренажа-каркаса на более широкий или на несколько (2–4) стентов (см. рисунок). Последние оставались в просвете холедоха на срок не менее 12–18 мес с их периодической санацией (1 раз в 3 мес) либо репротезированием дренажами сход-

Таблица 2

Причины и уровень окклюзии желчных протоков (n = 372)

Уровень окклюзии	Опухолевые поражения, n=330	Абс. число	Послеоперационные стриктуры, n=42	Абс. число	Всего
Проксимальный блок	Общий печеночный проток	56	Гепатикохоледох:		126 (33,9%)
	Желчный пузырь с инвазией в проток	31	тип 0	2	
	MTS-поражение ворот печени	9	тип I	14	
			тип II	14	
Дистальный блок	Головка поджелудочной железы	148	Отдел холедоха:		246 (66,1%)
	Фатеров сосок	54	супрадуоденальный	9	
	Дистальный отдел холедоха	32	ретродуоденальный	2	
интрапанкреатический			1		



Двойное билиодуоденальное протезирование

ного диаметра с такой же периодичностью. За больными осуществлялось динамическое наблюдение и при отсутствии клинических проявлений желтухи и холангита в течение указанного выше времени протез удаляли и оценивали эффективность комплекса лечения по клиническим и рентгенологическим данным.

При опухолях панкреатобилиарной зоны тактика ведения больных после ликвидации желтухи определялась стадией онкологического процесса и степенью операционно-анестезиологического риска. Пациентам выполняли радикальные хирургические вмешательства и паллиативные операции — внутреннее желчеотведение, при компрессии двенадцатиперстной кишки формировали гастроэнтероанастомоз. В случае невозможности выполнения таких вмешательств билиодуоденальное стентирование оставалось окончательным методом лечения. При развитии обструкции дренажей, что оценивалось по кли-

нико-лабораторным данным, проводили их санацию или рестентирование.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 42 пациентов с **послеоперационными рубцовыми стриктурами** лечебные манипуляции начинали с выполнения *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ). У 29 (69%) больных билиодуоденальные протезы выше стриктуры проведены после предварительного бужирования области окклюзии, которое в 13 (30,9%) случаях сочеталось с баллонной дилатацией.

У 9 (21,4%) пациентов эндоскопические вмешательства были ограничены бужированием стриктуры без последующего протезирования. Среди них у 2 человек при незначительном сужении, выраженной деформации протока и супрастенотическом холедохолитиазе достаточным объемом

вмешательства для нормализации желчеоттока явилось бужирование области рубцового поражения с последующим удалением конкрементов (стентирование не проводилось преднамеренно в связи с очевидным восстановлением адекватного желчеоттока). При наблюдении в отдаленном периоде (от 2 до 6 лет) желчеотделение у этих больных было не нарушено. У 7 других после ЭПСТ и бужирования стриктуры провести стент выше области окклюзии не удалось, но осуществленные манипуляции позволили устранить желтуху и холангит, что дало возможность выполнить хирургическое вмешательство (билиодигестивный анастомоз) при благоприятных условиях.

У 4 пациентов ЭПСТ явилась единственно возможной эндоскопической манипуляцией (провести инструменты для выполнения бужирования, баллонной дилатации не удалось из-за выраженности стриктуры). Троице из них пришлось накладывать билиодигестивный анастомоз на фоне МЖ и холангита, а у одной пациентки развилось тяжелое кровотечение из области папиллотомии, рецидивировавшее после эндоскопического гемостаза и приведшее на фоне желтухи и печеночно-клеточной недостаточности к смерти. Осложнения, кроме вышепредставленного, имели место еще у 2 больных: у одного — кровотечение из области папиллотомии, которое было остановлено консервативными мерами, включавшими эндоскопический гемостаз, у другого — острый отечный панкреатит. Общее число осложнений — 3 (7,1%), летальный исход — один (2,4%).

Отдаленные результаты в сроки от 1 года до 11 лет (в среднем 5,3 года) прослежены у 23 (74,2%) пациентов. Хорошими они определены у 22 (95,6%). У одного (4,3%) пациента результат расценен как удовлетворительный. На второй год после завершения лечения у него развилась механическая желтуха. При обследовании выявлен рецидивный холедохолитиаз над зоной деформации холедоха. Проведена эндоскопическая литэкстракция, желтуха разрешилась.

Эндоскопическое лечение продолжается у 5 (16,2%) больных в сроки от 1 до 17 мес. Выбыли из наблюдения из-за недоступности 2 (6,4%) человека.

Из 330 пациентов с **опухолевой окклюзией желчных протоков** у 234 (70,9%) удалось выполнить протезирование билиарного тракта. У 66 (28,2%) больных в связи с наличием клинико-эндоскопической картины гнойного холангита в качестве первого этапа декомпрессии и для санации желчных путей осуществлено назобилиарное дренирование. В последующем назобилиарные дренажи заменены на билиодуоденальные стенты. Для проведения стентирования в 213 случаях вначале была выполнена ЭПСТ.

ЭПСТ стремились проводить типичным способом после предварительной селективной канюля-

ции общего желчного протока, поскольку при этом наблюдалось меньшее количество осложнений. В то же время при опухолях *большого дуоденального сосочка* (БДС), наличии парапапиллярных дивертикулов, протяженных стенозов терминального отдела холедоха, после оперативных вмешательств на верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (резекция желудка по Бильрот II), а также при дуоденальной обструкции вследствие опухолевого процесса ЭПСТ выполняли атипичным способом — с помощью папиллотомов типа «pre-cut» и игольчатых папиллотомов. В ряде случаев формировали супрапапиллярную холедоходуоденостому (табл. 3).

Таблица 3
Способы выполнения ЭПСТ (n = 213)

Способ	Количество больных, абс. число (%)
Стандартная (канюляционная) ЭПСТ	167 (78,4)
Атипичная ЭПСТ	38 (17,8)
Супрапапиллярная холедоходуоденостомия	8 (3,8)
В с е г о ...	213 (100,0)

Следует отметить, что в 14 (5,9%) наблюдениях стент был установлен без предварительно выполненной ЭПСТ: в 11 — при опухоли фатерова соска непосредственно через опухолевую ткань и в 3 — при опухоли головки поджелудочной железы после баллонной дилатации БДС. Стандартное билиодуоденальное протезирование выполнено у 220 больных, у 4 из них протезы проведены через супрапапиллярную холедоходуоденостому, формируемую эндоскопическим путем. Еще у 4 больных с опухолью общего печеночного протока с переходом на бифуркацию осуществлено дренирование правого и левого долевых печеночных протоков двумя протезами (билатеральное стентирование), в 10 случаях для достижения адекватного дренирования желчных путей потребовалась одновременная установка двух протезов в гепатикохоледох (двойное протезирование).

У 96 (29,16%) пациентов попытка эндоскопического дренирования желчных путей была безуспешной. Причинами неудачи преимущественно являлись протяженная и извитая опухолевая деформация желчного протока, локализация новообразования на уровне конfluence, сужение вертикальной ветви двенадцатиперстной кишки за счет опухолевой инвазии, а также интрадивертикулярное расположение фатерова соска.

Осложнения после эндоскопических вмешательств при опухолевой окклюзии желчных протоков отмечены у 38 (11,5%) человек из 330 (табл. 4). Кровотечение из области папиллотомии

Таблица 4
Осложнения эндоскопических вмешательств
при опухолевых стриктурах

Вид осложнения	Количество больных
Кровотечение из области ЭПСТ	10
Острый отечный панкреатит	12
Панкреонекроз	2
Ретродуоденальная перфорация	2
Миграция стента в холедох	4
Острый холецистит	8
В с е г о ...	38

у всех 10 больных было остановлено при повторных эндоскопиях путем прицельной моноактивной электрокоагуляции или инъекционно-инfiltrативным методом. Тем не менее у 3 человек оно привело к декомпенсации функции печени и летальному исходу. У 12 больных с острым отечным панкреатитом проведена успешная консервативная терапия. Оба пациента с развившимся панкреонекрозом умерли. Ретродуоденальные перфорации были диагностированы непосредственно во время вмешательства: этим больным (2) проведены лапаротомия, ушивание перфорационного отверстия, дренирование холедоха по Керру, отключение желудка с гастроэнтероанастомозом (один из них умер). Восемьмым больным с острым калькулезным холециститом выполнено дренирование желчного пузыря под контролем сонографии, трое из них умерли. У 4 пациентов произошла миграция стентов в желчный проток. Клинически в 2 случаях это проявилось рецидивом желтухи, в 2 – усугублением ее и присоединением холангита (в 2 последних наблюдениях наступил летальный исход).

Таким образом, развившиеся в 38 (11,5%) случаях осложнения явились причиной смерти у 11 (3,3%) больных.

После билиодуоденального протезирования у всех 234 пациентов желтуха имела явную тенденцию к разрешению. У 185 (79%) из этого числа эндоскопическое пособие явилось окончательным методом лечения вследствие запущенности опухолевого процесса и/или крайней степени выраженности сопутствующих заболеваний, 22 (11,9%) из них умерли от раковой интоксикации. У выживших прослежены отдаленные результаты – средний срок функционирования протезов без клинических проявлений их обтурации составил 3,5 мес (от 1 до 18 мес). При рецидиве желтухи осуществляли эндоскопическую санацию стента либо его замену в стационарных условиях. Средняя продолжительность жизни составила 7,9 мес (от 3 нед до 22 мес).

У остальных 49 больных после разрешения механической желтухи выполнены отсроченные

хирургические вмешательства: у 23 – радикальные в объеме панкреатодуоденальной резекции (19) и резекции гепатикохоледоха (4) и у 26 – паллиативные, заключающиеся в формировании билиодигестивного анастомоза, в 10 случаях дополненного гастроэнтероанастомозом с целью профилактики или лечения сопутствующего опухолевого дуоденального стеноза. Послеоперационные осложнения наблюдались у 14 (28,6%) пациентов, умерли трое (6,1%).

Среди 96 больных, у которых ликвидировать желтуху эндоскопическим путем не удалось, 63 (65,6%) были оперированы в неотложном порядке. У 2 из них выполнены радикальные вмешательства (панкреатодуоденальная резекция и резекция гепатикохоледоха) и у 61 – паллиативные (38 операций в виде билиодигестивных анастомозов, в 16 наблюдениях дополненных гастроэнтеростомией, и 23 операции, направленные на наружное желчеотведение: УЗИ-дренирование желчного пузыря – 5 и чрескожно-чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование – 18). Послеоперационные осложнения и летальные исходы в этой группе наблюдались значительно чаще, чем в предыдущей, – у 27 (42,9%) и 19 (30,2%) пациентов соответственно.

Наконец, 33 (34,4%) больным с неразрешенной эндоскопическим способом желтухой проводили лишь симптоматическую терапию в связи с предельной степенью операционно-анестезиологического риска либо вследствие отказа пациента от операции, умерли 11 (33,3%) больных. Остальные 22 пациента были выписаны на амбулаторное лечение.

Выводы

1. Эндоскопическое билиодуоденальное протезирование – надежный метод разрешения механической желтухи у больных с окклюзионными поражениями внепеченочных желчных протоков при отсутствии органических препятствий для выполнения ретроградных вмешательств. По нашим наблюдениям, эффективность этого метода лечения при данной патологии составляет 73,1%.

2. Указанные вмешательства при соблюдении техники их выполнения сопровождаются невысоким уровнем послеоперационных осложнений (10,8%) и летальных исходов (3,2%).

3. После ликвидации желтухи появляется возможность для углубленного обследования пациента и индивидуального решения вопроса о способе завершения лечения (эндопротезирование, плановое хирургическое радикальное или паллиативное вмешательство).

4. У больных с распространенными опухолевыми поражениями панкреатобилиарной зоны, сопровождающимися механической желтухой, эндоскопическое билиодуоденальное протезиро-

вание вправе являться окончательным методом лечения при невозможности выполнения хирургического вмешательства.

5. Эндоскопическое этапное билиодуоденальное протезирование при рубцовых послеоперационных структурах желчных протоков может

служить альтернативой оперативным вмешательствам. По нашим данным, у 69% больных этот вид лечения явился окончательным и позволил ликвидировать окклюзию внепеченочных желчных протоков.

Список литературы

1. *Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В., Биктагиров Ю.И.* Эндоскопическое транспапиллярное введение эндопротезов в желчные и панкреатические протоки // *Анналы НЦХ РАМН.* — 1993. — Вып. 2. — С. 55–59.
2. *Данилов М.В., Глабай В.П., Кустов А.Е.* и др. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии // *Анналы хир. гепатол.* — 1997. — Т. 2. — С. 110–116.
3. *Ланкин К.В., Малярчук В.И., Иванов В.А.* и др. Основные направления в снижении риска при хирургическом лечении билиопанкреатического рака // *Тез. докл. Первого Московского международного конгресса хирургов.* — М., 1995. — С. 264–266.
4. *Маады А.С.* Обоснование применения эндоскопических способов дренирования желчных путей при злокачественных новообразованиях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
5. *Хрусталева М.В.* Современные эндоскопические транспапиллярные методы лечения механической желтухи // *Анналы НЦХ РАМН.* — 1997. — Вып. 6. — С. 39–42.
6. *O'Brien S., Hatfield A.R.W., Craig P.I., Williams S.P.* A three year follow-up of self-expanding metal stents in the endoscopic palliation of longterm survivors with malignant biliary obstruction // *Gut.* — 1995. — Vol. 36. — P. 618–621.
7. *Brugge W.R., Lee M.J., Kelsey P.B.* et al. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer // *Gastrointest. Endosc.* — 1996. — Vol. 43. — P. 561–567.
8. *Cotton P.B.* Management of malignant bile duct obstruction // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1990. — Vol. 5 (suppl. 1). — P. 63–77.
9. *Luman W., Cull A., Palmer K.R.* Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 481–484.
10. *Matsuda Y., Shimakura Akamatsu T.* Factors affecting the patency of stents in malignant biliary obstructions disease: univariate and multivariate analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 86. — P. 843–849.
11. *Sherman S., Lehman G., Earle D.* et al. Endoscopic palliation of malignant bile duct obstructions: improvement in quality of life // *Gastrointest. Endosc.* — 1997. — Vol. 45. — P. 417.
12. *Tio T.L., Sie L.N., Kallimanis G.* et al. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery // *Gastrointest. Endosc.* — 1996. — Vol. 44, N 6. — P. 706–713.
13. *Watanapa P., Wiliamson R.C.N.* Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades // *Br. J. Surg.* — 1992. — Vol. 79, N 1. — P. 8–20.
14. *Yamaguchi K., Enjoji M.* Ampullary carcinoma in patients under 50 years of ages with a poor prognosis // *J. Surg. Oncol.* — 1990. — Vol. 45. — P. 201–206.
15. *Yasuda K.* (eds.) *The handbook of endoscopic endosonography in digestive tract* // *Tokio: Blackwell Science Japan, 2000.*

УДК 616.34-008.314.4:613.692

Современные подходы к лечению диареи путешественников

А.А. Шептулин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Modern approach to travellers diarrhea treatment

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Показать этиологические факторы, особенности клинической картины и современные подходы к лечению диареи путешественников.

Основные положения обзора. Диарея путешественников чаще всего возникает при поездках в тропические страны. К ее возникновению предрасполагает низкий санитарно-гигиенический уровень в стране пребывания, а возбудителем в большинстве случаев служат энтеротоксигенные штаммы *E. coli*. Основное место в лечении отводится регидратационной терапии, а также назначению антибиотиков. При этом невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин) обладают целым рядом преимуществ по сравнению с системно действующими антибиотиками.

Заключение. Соблюдение мер профилактики позволяет снизить риск возникновения диареи путешественников, а регидратационная терапия с назначением невсасывающихся антибиотиков помогает быстрее купировать клинические симптомы заболевания.

Ключевые слова: диарея путешественников, факторы риска, рифаксимин.

The aim of review. To define etiological factors, features of clinical pattern and up-to-date approaches to treatment of travellers diarrhea.

Original positions of the review. Travellers diarrhea most often develops at visits to tropical countries. In the majority of cases low sanitary-and-hygienic level in host country contributes to its development, and etiological agent is enterotoxigenic strains *E. coli*. The basic role in treatment is given to rehydration therapy, and prescription of antibiotics. Thus nonabsorbable antibiotics (rifaximin) have a lot of advantages in comparison to systemically acting antibiotics.

Conclusion. Keeping of prophylactic measures allows to decrease the risk of development of travellers diarrhea, and rehydration therapy with prescription of nonabsorbable antibiotics helps to stop clinical signs of disease faster.

Key words: travellers diarrhea, risk factors, rifaximin.

Диарея путешественников (*travelers' diarrhea*) представляет собой вариант острой инфекционной диареи, возникающей обычно при поездках за пределы своей страны и несколько отличающейся по подходам к лечению от другого варианта острой инфекционной диареи — *диареи резидентов* (*residents' diarrhea*), наблюдающейся у лиц, постоянно проживающих в данной местности.

Эпидемиология. Более 50 млн человек из индустриально развитых государств ежегодно отправляются в путешествия в страны с теплым клима-

том. При этом у 40% возникает острая диарея, которая заставляет значительную часть пациентов изменять программу пребывания за рубежом. Так, 30% заболевших бывают вынуждены соблюдать домашний режим и не покидать гостиничный номер [3].

Диарея путешественников, несмотря на ее в большинстве случаев сравнительно легкое течение, не является тем не менее столь безобидным расстройством. Например, во время проведения операции «Щит пустыни» при переброске американского воинского контингента численностью

2000 человек через Саудовскую Аравию острая диарея возникла у 57% личного состава, что существенно осложнило выполнение боевой задачи [10].

Частота возникновения диареи путешественников колеблется в широких пределах и зависит главным образом от страны, в которую совершается поездка. Наиболее часто (34–50%) она встречается при поездках в страны Азии, Африки, Латинской Америки, Среднего Востока, реже (10–20%) – при путешествиях в государства Южной Европы и Карибского бассейна, наиболее редко (менее 8%) – при поездках в США, Канаду, страны Северной Европы, Австралию.

К факторам риска возникновения диареи путешественников относится, в первую очередь, низкий санитарно-гигиенический уровень в стране пребывания (особенно в тропических регионах), способствующий контаминации пищевых продуктов. Другими (индивидуальными) факторами являются иммунодефицитные состояния, низкая секреция соляной кислоты или же прием антисекреторных препаратов. Дополнительное неблагоприятное влияние могут оказывать такие факторы, как смена характера питания, климатические особенности, стрессы.

Этиология. В большинстве случаев (50–80%) возбудителем диареи путешественников оказываются различные штаммы кишечной палочки (чаще всего – энтеротоксигенные [ETEC], реже – энтеропатогенные [EPEC], энтерогеоморфические [EHEC] и энтероинвазивные [EIEC] штаммы *E. coli*). В качестве этиологических факторов могут выступать и другие бактерии (*Aeromonas*, *C. jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*), а также вирусы (ротавирусы, аденовирусы, вирус Норфолк), простейшие (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *E. histolytica*) [5].

Попадание возбудителя в желудочно-кишечный тракт происходит через пищу и напитки. Особый риск представляют сырые овощи и неочищенные фрукты, морские продукты, сырая вода, мороженое, непастеризованное молоко и молочные продукты.

Патофизиологические механизмы диареи путешественников включают в себя прежде всего выработку бактериями, колонизирующими слизистую оболочку тонкой кишки, энтеротоксина, который повышает активность аденилатциклазы и стимулирует таким образом секрецию воды и электролитов энтероцитами. Такой путь характерен, например, для случаев заболевания, вызываемых энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки. В развитии диареи путешественников могут принимать участие и другие механизмы: повышение осмолярности кишечного содержимого (при ротавирусной этиологии диареи), прямая инвазия бактерий в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника с последующим повре-

ждением последних и развитием воспалительной реакции (при шигеллезной инфекции и инфекции, вызванной энтероинвазивными штаммами кишечной палочки) [5].

Клиника. Инкубационный период зависит от вида возбудителя и может колебаться от нескольких часов (при диарее, вызванной энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки и бактериями *Vibrio parahemolyticus*) до 7–10 и даже 40 дней (при диарее, обусловленной соответственно аденовирусами и *Giardia lamblia*).

Клинические симптомы появляются обычно через 3–4 дня после начала путешествия, хотя возможен и второй пик развития заболевания (на 10-й день). Примерно в 12% случаев диарея возникает в последние дни путешествия и больные обращаются за медицинской помощью уже после возвращения из поездки.

У большинства пациентов частота стула не превышает 3–5 раз в сутки, однако у 20% она может достигать 6–15 раз. Кишечным расстройствам сопутствуют боли в животе (55–65% случаев), лихорадка (50–60%). Кровь в испражнениях отмечается сравнительно редко (10%).

Выраженность клинической картины зависит и от вида возбудителя. У больных, у которых основной механизм развития заболевания оказывается секреторным (в частности, при диарее, вызванной энтеротоксигенными штаммами *E. coli*), частота стула возрастает незначительно, однако объем каловых масс существенно увеличивается, что может обусловить развитие дегидратации. Напротив, диарея шигеллезной природы протекает с частыми актами дефекации, сопровождающимися лихорадкой, тенезмами и появлением крови в кале. Более тяжелое течение заболевания с возможным развитием дегидратации характерно для пациентов с ослабленным иммунитетом, больных сахарным диабетом, а также для детей и пожилых лиц. Последнее обстоятельство следует считать немаловажным, учитывая тот факт, что в некоторых странах пожилые люди составляют значительную долю среди путешественников (в Швеции, например, 22%).

Длительность диареи путешественников у большинства больных не превышает 3–5 дней, но иногда затягивается до 14 дней и более. У ряда пациентов (по разным данным, от 2 до 12%) жалобы на боли в животе и неустойчивый стул сохраняются в течение нескольких месяцев и формируется постинфекционный синдром раздраженного кишечника.

Лечение диареи путешественников, как и любой острой инфекционной диареи, должно быть направлено, в первую очередь, на борьбу с обезвоживанием. *Регидратационная терапия* сама по себе не уменьшает частоту стула, не укорачивает продолжительность заболевания, однако позволяет предотвратить (особенно у детей и

лиц пожилого возраста) тяжелые последствия, обусловленные дегидратацией. Важность этого вопроса связана еще и с тем, что, как показали опросы туристических групп, лишь 5% лиц, совершающих путешествия, знают о необходимости увеличивать прием жидкости при возникновении диареи [1].

В легких случаях заболевания регидратационная терапия сводится к достаточному приему жидкости (чай, минеральная вода и др.), содержащей глюкозу и электролиты. Самый простой регидратационный раствор, приготовленный из «подручных средств» («home-made»), включает сахар (20 г, или 5 чайных ложек), натрия хлорид (3,5 г, или 1 кофейную ложечку), калия хлорид (1,5 г, содержащиеся в пакетике апельсинового сока), разведенные кипяченой водой до объема 1 л [1].

При более выраженном обезвоживании показаны специальные регидратационные растворы, имеющие электролитный состав, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (90 ммоль/л Na^+ , 20 ммоль/л K^+ , 80 ммоль/л Cl^- , 30 ммоль/л глюкозы). В педиатрической практике для борьбы с обезвоживанием при диарее используют препарат регидрон, содержащий в 1 пакетике 3,5 г натрия хлорида, 2,9 г натрия цитрата, 2,5 г калия хлорида и 10 г декстрозы. После растворения содержимого пакетика в 1 л теплой кипяченой воды больному дают пить полученный раствор исходя из предполагаемой потери массы тела (обычно 40–50 мл/кг в сутки).

В течение 2–3 дней рекомендуется легкая диета с включением в нее таких продуктов, как слизистые супы, рис, подсушенный хлеб, подсоленный крекер, печеный картофель, яйца и др. Следует избегать приема пищи, богатой растительной клетчаткой, молочных продуктов, кофе и алкоголя. Голодание — как временная мера — показано при сочетании острой диареи с такими симптомами, как тошнота и рвота.

С целью *симптоматической терапии* могут использоваться различные лекарственные препараты. Лоперамид, назначаемый в виде монотерапии или (лучше) в комбинации с антибактериальными средствами, способствует, как правило, быстрому купированию диареи. Однако его можно применять только при отсутствии высокой лихорадки и крови в кале. Во избежание развития кишечной непроходимости не рекомендуется также назначать лоперамид детям раннего возраста [1, 11]. В легких случаях заболевания могут также использоваться препараты висмута (субсалицилат висмута, коллоидный субцитрат висмута).

В последние годы при лечении острой диареи (в том числе диареи путешественников) хорошо зарекомендовал себя ингибитор энкефалиназы рацекатодрил, антидиарейный эффект которого обусловлен всецело антисекреторным действием.

Препарат не влияет на моторику кишечника и, таким образом, лишен присущего лоперамиду побочного эффекта в виде «феномена рикошета». Рацекатодрил не оказывает отрицательного влияния на центральную нервную систему и безопасен при применении у детей [1, 4].

Что касается *антибактериальных препаратов*, то, как известно, с учетом самоизлечения, наблюдающегося в большинстве случаев острой диареи, назначения антибиотиков при диарее резидентов обычно не требуется. Напротив, диарея путешественников входит в перечень показаний к использованию антибиотиков. Их применение способствует уменьшению выраженности клинических симптомов, уменьшению продолжительности заболевания, снижению частоты осложнений, прекращению выделения возбудителя и предупреждению распространения инфекции [11].

Еще несколько лет назад котримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм) рассматривался как препарат первой очереди при лечении острой инфекционной диареи (в том числе диареи путешественников). Однако отмечен значительный рост частоты штаммов микроорганизмов, устойчивых к данному антибактериальному средству, в результате чего его применение в США признано не очень желательным [1, 10].

Сказанное относится и к доксициклину. Широкое применение этого антибиотика, пользовавшегося большой популярностью в 70–80-е годы прошлого столетия, привело к формированию устойчивых штаммов бактерий и, кроме того, нередко сопровождалось нежелательными побочными эффектами (кандидоз, аллергические реакции), в связи с чем он не рассматривается сейчас как препарат первого выбора [1].

Наряду с котримоксазолом длительное время препаратами первого выбора в лечении диареи путешественников считались фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.). Но их применение также привело к росту частоты штаммов, устойчивых к указанной группе антибиотиков. Кроме того, назначение этих препаратов не рекомендовано детям и беременным женщинам. В качестве альтернативы рассматривалось назначение макролидов (азитромицина). Однако их использование оказалась не столь эффективным и к тому же сопровождалось побочными реакциями (поражение печени, нарушение слуха) [1, 10].

В настоящее время возрос интерес к применению при лечении диареи путешественников невосстанавливающих (кишечных) антибиотиков. К их преимуществам относятся возможность непосредственного воздействия на очаг инфекции, низкая частота системных побочных эффектов, отсутствие лекарственного взаимодействия, низкий риск развития резистентных штаммов [10]. Представителем препаратов данной группы служит рифаксимин (Альфа Нормикс), синте-

зированный на основе системно действующего антибиотика рифамицина с сохранением при этом высокой антибактериальной активности.

Рифаксимин не абсорбируется после перорального приема благодаря наличию пиридоимидазогруппы, препятствующей всасыванию препарата, в связи с чем содержание его в крови остается ниже порогового (менее 2,5 нг/мл) [8].

Минимальная ингибирующая концентрация рифаксимина в отношении энтеротоксигенных штаммов *E. coli*, сальмонелл и шигелл составляет 1,25–200 мкг/мл, тогда как в кале на фоне лечения она достигает 4000–8000 мкг/мл, что определяет выраженную антибактериальную активность препарата. Резистентность микрофлоры при применении рифаксимина развивается редко и уменьшается после прекращения терапии, при этом препарат оказывает минимальное действие на нормальную кишечную микрофлору [6].

В последние годы была продемонстрирована высокая эффективность рифаксимина в лечении диареи путешественников. Так, при назначении в дозах 200, 400 и 600 мг 3 раза в сутки диарея исчезала через 48 ч соответственно у 83, 78 и 89% больных, тогда как у пациентов, получавших сульфаметоксазол/триметоприм, — лишь в 76% случаев [2]. У 399 больных, у которых во время путешествия в Мексику, Гватемалу и Индию возникла острая инфекционная диарея, ее продолжительность после применения рифаксимина в дозе 200 мг 3 раза в сутки (32 ч) оказалась практически такой же, как после применения ципрофлоксацина (29 ч), и была в 2 раза меньше продолжительности диареи при применении плацебо (65 ч) [10].

По данным многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включав-

шего 3380 больных, у которых во время поездки в Мексику, Гватемалу и Кению возникла острая инфекционная диарея, ее продолжительность после приема рифаксимина в дозах 600 и 1200 мг в сутки составила соответственно 32,5 ч и 32,9 ч, а при применении плацебо — 60 ч [9].

В США рифаксимин официально одобрен FDA для использования при лечении диареи путешественников и может рассматриваться как препарат первой линии [1, 3, 7].

Профилактика диареи путешественников предполагает тщательное соблюдение известных санитарно-гигиенических правил. В поездках не рекомендуется употреблять некипяченую воду (или чистить зубы с использованием сырой воды), есть сырые овощи и фрукты, мороженое. Во всем следует придерживаться принципа — «boil it, cook it, peel it or forget it» («вскипяти это, свари это, очисти это или забудь про это»).

Целесообразность применения антибактериальных препаратов для профилактики диареи путешественников остается спорной. Тем не менее, было показано, что назначение с указанной целью рифаксимина дает хороший эффект. Так, 210 американских студентов, совершавших поездку в Гвадалахару (Мексика), принимали в течение 2 нед либо рифаксимин в дозе 200 мг 1–3 раза в день, либо плацебо. При этом диарея возникла соответственно в 14,7 и 53,7% случаев [3].

Таким образом, своевременное выявление и устранение факторов, способствующих возникновению диареи путешественников, помогает предотвратить появление данного осложнения, а знание современных мер борьбы с ним дает возможность быстрее избавиться от этого нежелательного «попутчика».

Список литературы

1. Castelli F., Saleri N., Tomasoni L.R., Carosi G. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. Focus on antimicrobial agents // Bacterial flora in digestive disease. Focus on Rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 174–190.
2. DuPont H.L., Ericsson C.D., Mathewson J.J. et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea // Digestion. — 1998. — Vol. 59. — P. 708–714.
3. DuPont H.L., Zhi-Dong Jiang, Okhuysen P.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 142. — P. 805–812.
4. Farthing M.J.G. Antisecretory drugs for diarrheal disease // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C. Scarpignato, F. Di Mario. — Basel: Karger, 2006. — P. 74–94.
5. Gascon J. Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveler's diarrhea // Bacterial flora in digestive disease. Focus on Rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 162–173.
6. Jiang Z.D., DuPont H.L. Rifaximin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity — a review // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51. (suppl. 1). — P. 67–72.
7. Johnson S., Schriever Ch., Galang M. Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Brief report // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44. — P. 1–3.
8. Scarpignato C., Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // Bacterial flora in digestive disease. Focus on Rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 15–39.
9. Steffen R., Sack D.A., Riopel L. et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 1073–1078.
10. Taylor D.N., Bourgeois A.L., Ericsson C.D. et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — Vol. 74. — P. 1060–1066.
11. Wingate D., Phillips S.E., Lewis S.J. et al. — Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 773–782.

УДК 616.34-002-092

Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника

Е.Ю. Валуйских¹, И.О. Светлова^{1,3}, С.А. Курилович^{2,3}, М.Ф. Осипенко³,
В.Н. Максимов², М.И. Воевода²

¹НИИ физиологии Сибирского отделения РАН,

²НИИ терапии Сибирского отделения РАН,

³Новосибирский государственный медицинский университет)

Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases

Ye.Yu. Valuyskikh, I.O. Svetlova, S.A. Kurilovich, M.F. Osipenko, V.N. Maximov, M.I. Voyevoda

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические особенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и их связь с полиморфизмом генов TNF- α , и CD14 в новосибирской популяции.

Материал и методы. По обращаемости и архивным документам собраны сведения о 680 больных с ВЗК: 375 – с язвенным колитом (ЯК), 277 – с болезнью Крона (БК) и 28 – с «неклассифицируемым» колитом. Клинический анализ проведен по форме и течению заболевания, локализации и распространенности процесса. У 120 больных (57 – с БК, 63 – с ЯК) изучена частота полиморфизма генов TNF- α (–G308A) и CD14 (–C260T) по сравнению с популяционными данными.

Результаты. Клинико-эпидемиологические характеристики больных с ВЗК в Новосибирске принципиально не отличаются от показателей, полученных в других регионах России. Частота полиморфизма –G308A гена TNF- α среди жителей города, страдающих ВЗК, достоверно отличается от популяционной: генотип А/А при ВЗК регистрируется в 4,7, а при БК – в 7,7 раза чаще, чем в популяции, носительство А аллеля было соответственно в 1,7 и 2,2 раза выше. Частота полиморфизма –C260T гена CD14 при ВЗК также достоверно отличается от популяционной: генотип С/С при ВЗК встречается в 1,8, а при ЯК – в 2,2 раза чаще, чем в популяции, частота генотипа Т/Т была в 2,5 раза выше при БК, чем в популяции.

Вывод. Вклад выявленного полиморфизма двух изученных генов в предрасположенность к ВЗК у жителей Новосибирска достаточно высок. Требуется дальнейшие исследования.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, полиморфизм генов TNF- α и CD14.

Aim of investigation. To study clinical and epidemiologic features of *inflammatory bowel diseases* (IBD) and their relation to TNF- α , and CD14 genes polymorphism in Novosibirsk population.

Materials and methods. According to medical appealability and archival documents, data for 527 IBD patients were obtained: 375 had ulcerative colitis (UC), 277 – Crohn's disease (CD) and 28 – «indeterminate» colitis. Clinical analysis was carried out by type and course of disease, localization and prevalence of process. In 120 patients (57 – with CD, 63 – with UC) frequency of TNF- α (–G308A) and CD14 (–C260T) genes polymorphism was studied in comparison to population data.

Results. Clinical and epidemiologic characteristics of patients with IBD in Novosibirsk essentially do not differ from the scores obtained in other regions of Russia. Frequency of TNF- α gene –G308A polymorphism in city inhabitants with IBD, significantly differed from population data: genotype A/A at IBD was detected 4,7 times, and at CD – 7,7 times is more frequently, than in general population, A allele carriage was 1,7 and 2,2 times more frequent respectively. Frequency of CD14 gene –C260T polymorphism at IBD also significantly differed from population: C/C genotype at IBD is revealed 1,8, and at UC – 2,2 times more frequently, than in general population, frequency of T/T genotype is 2,5 times higher at CD, than in general population.

Conclusion. Contribution of the revealed gene polymorphism to IBD predisposition at Novosibirsk inhabitants is quite high. Further studies are necessary.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, polymorphism of TNF- α and CD14 genes.

Одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии являются хронические *воспалительные заболевания кишечника* (ВЗК), в том числе *болезнь Крона* (БК) и *язвенный колит* (ЯК). В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза ВЗК, однако на сегодняшний день этиология их не установлена. Как следствие этого — не всегда успешное лечение, формирование резистентности к базисным средствам терапии, присоединение тяжелых, опасных для жизни осложнений [1]. Социальная значимость проблемы ВЗК определяется существенным снижением качества жизни больных, частой утратой трудоспособности и выходом на инвалидность лиц молодого возраста, высокими экономическими затратами.

Такой эпидемиологический показатель, как распространенность, при ВЗК установить трудно. Организация скрининговых исследований при этом сложна, трудоемка и требует больших финансовых вложений. Большинство авторов исходят из того, что практически у всех больных отмечаются клинические симптомы заболевания, вынуждающие обращаться за медицинской помощью. Таким образом, регистрация подобных обращений адекватно отражает истинную частоту воспалительных заболеваний кишечника.

По данным, приведенным в различных источниках, распространенность ВЗК в различных регионах мира колеблется в широких пределах. Число больных ЯК составляет 30–240, а БК 10–150 случаев на 100 000 населения [3, 9]. В последние годы во всем мире, особенно в промышленно развитых странах с высоким уровнем жизни, наблюдается тенденция к росту заболеваемости ВЗК. Ожидается «эпидемия» ВЗК в странах Восточной Европы и России [10, 20].

Воспалительные заболевания кишечника характеризуются неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки. При ЯК воспаление, как правило, не покидает пределов слизистой оболочки, распространяется непрерывно по толстой кишке на разном протяжении (от прямой кишки в проксимальном направлении), лишь иногда с ретроградным вовлечением дистального отдела подвздошной кишки. При БК воспаление трансмуральное, гранулематозное, с сегментарным поражением любого отдела *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [22]. Язвенный колит и болезнь Крона в значительной степени схожи между собой по патогенезу, морфологической картине, ряду клинических проявлений и подходам к лечению, однако между ними имеется ряд различий.

Причины развития ВЗК до настоящего времени окончательно не установлены. В основе патогенеза лежат грубые повреждения иммунных механизмов, но антигены, вызывающие эти изменения, на сегодняшний день неизвестны. Обсуждаются 4 основные этиологические гипотезы ВЗК.

1. Наличие специфического неидентифицированного инфекционного возбудителя. Однако многократные попытки доказать инфекционную природу ЯК и БК успехом не увенчались. Тем не менее, кишечный микробиоз рассматривается как один из главных стимулов, приводящих к извращенному иммунному ответу.

2. Повышенная проницаемость кишечного барьера и последующая избыточная активация постэпителиальных иммунных механизмов нормальным внутрипросветным антигеном (скорее всего — микробным).

3. Приобретенный срыв (отмена) иммунологической толерантности к нормальному внутрипросветному антигену (пищевому или микробному).

4. Генетически обусловленная аномалия местного иммунного ответа на нормальный внутрипросветный антиген (или антигены).

Возможно также сочетание этих факторов (наследуемое несовершенство механизмов контроля иммунологической толерантности и интенсивности иммунного ответа в сочетании с повышенной проницаемостью кишечных барьеров). В результате формируется каскад иммунных и аутоиммунных реакций в стенке кишки и организме в целом. Основными средствами терапии при этом являются стероидные гормоны и иммуносупрессоры, направленные на его подавление [2, 5, 6, 8, 24].

Детальное изучение звеньев патогенеза воспаления при ВЗК позволит идентифицировать конкретные причины, вызывающие активацию той или иной субпопуляции лимфоцитов, и определить специфические подходы к лечению. Перспективным представляется исследование генетического полиморфизма, определяющего особенности экспрессии регуляторных цитокинов при ВЗК [4].

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к ВЗК, активно изучаются гены *фактора некроза опухоли α* (TNF- α), рецепторов моноцитов CD14. Защита на местном уровне после попадания в ткани патогена создается путем развития типичной воспалительной реакции с ее классическими проявлениями — гиперемия, отек, болевой синдром, нарушение функций. Начало этой реакции связано с первичным распознаванием клетками миеломоноцитарного ряда сходных структурных компонентов различных патогенов, называемых молекулярными паттернами — РAMP (*pathogen-associated molecular patterns*).

Примером молекулярного паттерна служат *липополисахариды* (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Кишечник является их главным источником в организме человека. Небольшие дозы ЛПС считаются полезными вследствие их способности повышать неспецифическую резистентность к инфекциям и опухолям [12, 21]. Барьерная функция кишечника предотвращает проникнове-

ние потенциально-патогенной флоры в кровоток, однако нарушение этого барьера (что имеет место при инфекционных заболеваниях, геморрагическом шоке и других стрессовых ситуациях) приводит к транслокации ЛПС, а иногда и целых бактерий, из кишечника в близлежащие лимфоузлы и кровь [11, 13, 16, 19].

Установлено, что и позитивные, и негативные эффекты ЛПС опосредуются эндогенными клеточными медиаторами. В транспорте и связывании ЛПС участвуют гликопротеины CD14 – растворимая форма, локализованная в плазме и обеспечивающая взаимодействие ЛПС с немиелоидными клетками (эндотелиальными и эпителиальными), и мембраносвязанная, функционирующая в качестве рецептора ЛПС на миелоидных клетках, в том числе моноцитах (макрофагах). Клеточный рецепторный комплекс для ЛПС состоит из нескольких молекул: основной компонент данного комплекса TLR-4 обеспечивает распознавание ЛПС, мембранная рецепторная молекула CD14 повышает аффинность комплекса к ЛПС, адаптерная молекула MD2 стабилизирует весь комплекс. Рецептор CD14 не имеет внутриклеточной части, нужной для проведения активационного сигнала. Его функция сводится к связыванию ЛПС и формированию высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR-4. Несмотря на отсутствие функции непосредственного проведения сигнала, без молекулы CD14 не формируется высокоаффинный рецепторный комплекс и распознавание ЛПС нарушается. Кроме того, CD14 связывает компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR-2 [12, 20].

Ген рецептора моноцитов CD14 локализован в длинном плече 5-й хромосомы. В настоящее время изучается связь генетического полиморфизма указанного гена с ВЗК, но данные немногочисленны и часто неоднозначны для разных популяций. Две группы ученых недавно продемонстрировали, что –С260Т полиморфизм промотора липополисахаридного рецептора CD14, возможно, является фактором риска болезни Крона [15, 23]. При наличии Т-аллеля увеличивается экспрессия рецептора CD14, что может способствовать формированию гранулемы.

TNF- α – провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, синтезируемый моноцитами, макрофагами и Т-клетками. Он участвует в индукции лихорадки, обладает цитотоксической функцией против опухолей и клеток, инфицированных бактериями и вирусами. Наряду с другими цитокинами (например, ИЛ-1, ИЛ-6), TNF- α опосредует симптомы эндотоксемии, лихорадку, лейкоцитоз и индукцию синтеза острофазных белков печенью, а также резистентность к инсулину, остеопороз, анемию, активацию гранулоцитов и Т-клеток [14].

Ген TNF- α , секвенированный и клонированный в 1985 г., локализован на коротком плече 6-й хромосомы, состоит из четырех экзонов. Продукт гена – белок из 157 аминокислот, многофункциональный провоспалительный цитокин. Одним из самых мощных индукторов TNF- α считают бактериальные липополисахариды, которые в избытке находятся в просвете кишки как при ЯК, так и при БК, поэтому нарушение микрофлоры, сопутствующее ВЗК, может быть причиной его избыточной экспрессии. При ЯК и БК установлены различные отклонения в содержании TNF- α в крови и собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки. Полиморфизм промоторной части гена T/A определяет интенсивность экспрессии TNF- α [3]. Показана связь полиморфизма с индивидуальными особенностями воспаления, предрасположенностью к различным заболеваниям (например, хронической обструктивной болезни легких, сахарному диабету I типа, псориазу и др.) и к тяжести их течения. Получены данные о влиянии генетического полиморфизма гена TNF- α на клиническое течение ВЗК, но результаты исследований противоречивы [3, 7, 17].

Целью работы было изучение клинико-эпидемиологических особенностей ВЗК и их связи с полиморфизмом генов TNF- α и CD14 в новосибирской популяции.

Материал и методы исследования

С 2003 г. в Новосибирске проводится регистрация больных, страдающих язвенным колитом и болезнью Крона. К настоящему времени разными способами (по обращаемости, архивным документам) выявлено 680 больных с ВЗК: 375 – с ЯК, 277 – с БК и 27 – с «неклассифицируемым» колитом. Соотношение ЯК:БК составило 1,4:1, что очень близко к эпидемиологическим показателям Дании, Норвегии. Средний возраст заболевших 33 года для ЯК и 36 лет для БК, однако время дебюта болезни широко варьирует. Установлено 2 пика заболеваемости: 21–25 и 50 лет. Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой.

На базе клиники НИИ физиологии СО РАМН из числа выявленных больных проведено клиническое обследование 147 человек, страдающих язвенным колитом и 88 – болезнью Крона. Диагноз был поставлен на основании общепринятых критериев ВЗК. Обследование включало сбор семейного анамнеза и клинико-лабораторные и инструментальные исследования по показаниям. Клинический анализ изучавшейся группы осуществлялся по форме и характеру течения заболевания, локализации и распространенности воспалительного процесса.

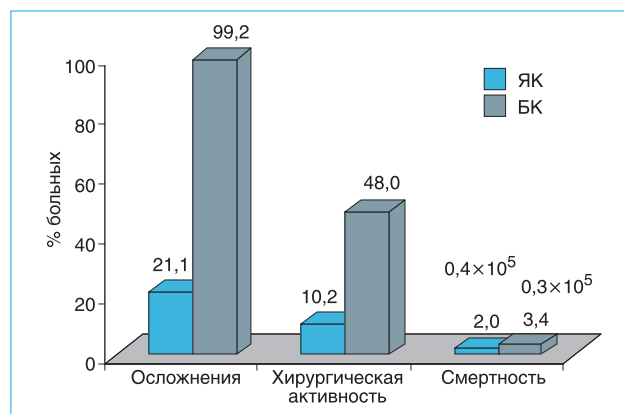
Генетический анализ проведен у 120 человек (57 с БК и 63 – с ЯК). ДНК из крови выде-

ляли методом фенол-хлороформной экстракции (К. Смит, 1990). Генотипирование выполняли в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН. Полиморфизм генов тестировали с помощью опубликованных методик, основанных на полимеразной цепной реакции. В настоящей работе мы исследовали возможную связь между полиморфизмом гена фактора некроза опухоли α – TNF- α (–G308A) и гена рецепторов моноцитов CD14 (–C260T) с наличием ВЗК и отдельных нозологических форм – ЯК и БК. Проведено сравнение частот полиморфизмов указанных генов в группе больных с ВЗК и популяционными данными, полученными ранее в лаборатории медицинской генетики НИИ терапии СО РАМН. Распределение частот генотипов –C260T гена CD14 и гена –G308A TNF- α в популяции Новосибирска находится в равновесии Харди–Вайнберга (С/С – 27,7, С/Т – 52,2 и Т/Т – 20,1%, $n=452$ и G/G – 67,7, G/A – 23,3, A/A – 9,2%, $n=444$ соответственно).

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство исследователей отмечает, что ЯК и БК трудны для диагностики и часто между первыми симптомами и сроком установления диагноза проходит значительное время. Анализ наших наблюдений показал, что у лиц с БК этот показатель в среднем составляет 6,5 года, а для ЯК 2,7 года. Непрерывное течение заболевания отмечено у 34,5% больных, часто рецидивирующее – у 15,5%, редко рецидивирующее – у 50%. Социальная значимость заболевания высока: в Новосибирске среди обследованных пациентов с ЯК оказалось 25,6% инвалидов, а с БК – 29,6%, т. е. примерно четверть больных находится на государственном обеспечении. Клиническая картина язвенного колита обусловлена распространенностью заболевания и степенью тяжести воспаления. Среди 147 обследованных пациентов с ЯК тотальный колит диагностирован у 28,5%, субтотальный – у 5%, левостороннее поражение толстой кишки – у 32%, проктосигмоидит – у 27% и проктит – у 7,5% больных.

По локализации воспалительного очага пациенты с БК ($n=88$) распределились следующим образом: илеоцекальный отдел поражен у 12%, только подвздошная кишка (терминальный илеит) – у 19%, толстая кишка (в том числе прямая) – у 53% (только аноректальная область у 6%), тонкая кишка – у 5%. Сочетанное поражение ЖКТ выявлено у 6% и поражение желудка у 3% обследованных. Воспалительно-инфильтративная форма (согласно Венской классификации 1998 г. не стенозирующая и не пенетрирующая) имела у 62,9% больных, стенозирующая (с образованием стриктур) – у 33,4% и пенетрирующая (перфора-



Показатели осложнений, хирургической активности и смертности* при ВЗК в Новосибирске (2005–2006 гг.)

*Показатель смертности в процентах и на 10^5 от популяции.

тивная), приводящая к образованию абдоминальных инфильтратов, межкишечных свищей и абсцессов, – у 3,7%. Аналогичные данные получены в европейских и американских исследованиях. Показатели осложнений, хирургической активности и смертности представлены на рисунке.

Лечение ВЗК предусматривает 3 основных направления: базисную терапию, дополнительные методы и симптоматические средства. Базисная терапия включает 3 группы лекарственных препаратов: препараты 5'-аминосалициловой кислоты, кортикостероидные гормоны и иммуносупрессоры. С учетом патогенеза терапия обоснована, но она далеко не всегда успешна. По данным литературы, частота стероидозависимых форм ВЗК (когда невозможно снизить без реактивации процесса дозу преднизолона менее 10 мг/сут или будесонида менее 3 мг/сут при достаточной продолжительности терапии или обострении заболевания спустя 3 мес после прекращения приема кортикостероидов) составляет 22–36% случаев. Стероидорезистентность (отсутствие улучшения на фоне лечения адекватной дозой кортикостероидами в течение 7–21 дня в зависимости от тяжести обострения) развивается у 20–50% больных [18]. В этих случаях в качестве препаратов резерва применяют иммуносупрессоры. Но и эти лекарственные средства часто не дают желаемого результата. Практически альтернативным методом лечения больных с резистентным течением ЯК и БК является хирургическое вмешательство. В нашем исследовании при язвенном колите восприимчивыми к базисной терапии оказались 76% пациентов, при этом стероидорезистентность отмечена у 8%, а стероидозависимость у 16%. Хуже картина при болезни Крона: среди получавших базисную терапию стероидозависимых оказалось 33% и стероидорезистентных – 12% больных, что заставляет применять новые методы в терапии ВЗК – иммуномодуляцию с использованием анти-

Таблица 1

Частота генотипов – G308A гена TNF- α у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Показатель	Популяция (n=444)		ВЗК (n=119)			БК (n=56)			ЯК (n=63)		
	абс. число	%	абс. число	%	p	абс. число	%	p	абс. число	%	p
Генотипы:											
G/G	353	79,5	82	68,9	0,01	35	62,5	0,002	47	74,6	0,373
G/A	84	18,9	28	23,5	0,283	14	25,0	0,313	14	22,2	0,535
A/A	7	1,6	9	7,6	0,001	7	12,5	0,000	2	3,2	0,369
Носители генотипа G/G	353	79,5	82	68,9	0,009	35	62,5	0,002	47	74,6	0,4
Носители других генотипов	91	20,5	37	31,1	0,016	21	37,5	0,005	16	25,4	0,3
OR (95% CI)	0,57 (0,36–0,90)					0,43 (0,24–0,77)			NS		

Таблица 2

Аллельная частота – G308A гена TNF- α у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Аллели	Популяция		ВЗК			БК			ЯК		
	абс. число	%	абс. число	%	p	абс. число	%	p	абс. число	%	p
G	790	89,0	192	80,0	0,01	84	73,7	0,001	108	85,7	0,449
A	98	11,0	46	20,0	0,018	28	26,3	0,004	18	14,3	0,449

Таблица 3

Частота генотипов – C260T гена CD14 у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Показатель	Популяция (n=452)		ВЗК (n=119)			БК (n=56)			ЯК (n=63)		
	абс. число	%	абс. число	%	p	абс. число	%	p	абс. число	%	p
Генотипы:											
C/C	125	27,7	59	49,6	0,000	21	37,5	0,149	38	60,3	0,000
C/T	236	52,2	27	22,7	0,000	13	23,2	0,000	14	22,2	0,000
T/T	91	20,1	33	27,7	0,082	22	39,3	0,002	11	17,5	0,618
Носители генотипа C/C	125	27,7	59	49,5	0,000	21	37,5	0,14	38	60,3	0,000
Носители других генотипов	327	72,3	60	50,5	0,000	35	62,5	0,08	25	39,7	0,000
OR (95% CI)	2,57 (1,70–3,89)					NS			3,98 (2,31–6,86)		

цитокиновой стратегии, направленной на блокаду отдельных медиаторов воспаления.

Распределение генотипов –G308A полиморфизма гена TNF- α у пациентов с ВЗК было следующим: G/G – 68,9%, G/A – 23,5%, A/A – 7,6%, n=120, при этом частота генотипов и аллелей A и G в группе пациентов с ЯК не отличалась от популяционной. Статистически значимые отличия в распределении генотипов и аллелей гена TNF- α по сравнению с популяцией выявлены лишь при БК. У больных с БК генотип A/A встречается в 7,7 и аллель A в 2,2 раза чаще, чем в популяции (p=0,000 и p=0,004 соответственно), что дает основания предположить вклад именно этого генотипа в развитие заболевания (табл. 1). За счет группы

пациентов с БК у больных с ВЗК в целом частота аллеля –308A оказалась в 1,7 раза выше, чем в популяции (p=0,018). Носительство генотипа G/G, наоборот, является протективным в отношении БК: OR=0,43 (95% CI 0,24–0,77, p=0,01) – табл. 2. Таким образом, при анализе –G308A полиморфизма гена TNF- α у больных с ВЗК в Новосибирске выявлено увеличение частоты генотипа A/A и аллеля A при болезни Крона.

Что касается полиморфизма гена рецепторов моноцитов CD14, то среди пациентов, страдающих ВЗК, распределение генотипов было следующим: C/C – 49,6, C/T – 22,7 и T/T – 27,7%, n=120. Гомозиготное состояние C/C у больных ВЗК встречается в 1,7 раза чаще (p=0,00,

Таблица 4

Аллельная частота – С260Т гена CD14 у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Аллели	Популяция		ВЗК			БК			ЯК		
	абс. число	%	абс. число	%	р	абс. число	%	р	абс. число	%	р
С	486	53,8	145	60,4	0,222	55	48,2	0,509	90	71,4	0,008
Т	418	46,2	93	39,6	0,122	57	51,8	0,681	36	28,6	0,008

OR=2,57, 95% CI 1,70–3,89), чем в популяции. В группе больных ЯК носители генотипа С/С выявляются в 2,2 раза чаще по сравнению с популяцией ($p=0,000$, OR=3,98, 95% CI 2,31–6,86), достигая уровня статистической значимости. Возможно, этот полиморфизм (С/С) вносит свой вклад в развитие ЯК у жителей Новосибирска. Увеличение частоты генотипа Т/Т зарегистрировано только при болезни Крона ($p=0,002$). При этом значимых различий в частоте генотипа С/С и аллелей С и Т у этих больных не найдено (табл. 3). Изменение частоты аллелей С (чаще) и Т (реже) по сравнению с популяцией оказалось статистически значимым ($p=0,008$) только при ЯК (табл. 4). Таким образом, при анализе полиморфизма –С260Т гена рецепторов моноцитов CD14 в популяции Новосибирска выявлены различия в распределении частоты генотипов и аллелей при язвенном колите и болезни Крона: в первой группе – увеличение частоты генотипа С/С, во второй – генотипа Т/Т.

Выводы

1. Клинико-эпидемиологические характеристики больных с ВЗК в Новосибирске принципиаль-

но не отличаются от показателей, полученных в других регионах России.

2. Частота полиморфизма –G308А гена TNF- α среди жителей Новосибирска с ВЗК достоверно отличается от популяционной:

– генотип А/А при ВЗК встречается в 4,7, а при БК в 7,7 раза чаще, чем в популяции;

– число носителей аллеля А при ВЗК в 1,7, а при БК в 2,2 раза выше, чем в популяции.

3. Частота полиморфизма –С260Т гена CD14 также достоверно отличается от популяционной:

– генотип С/С при ВЗК встречается в 1,8, а при ЯК в 2,2 раза чаще, чем в популяции;

– частота генотипа Т/Т в 2,5 раза выше при БК по сравнению с аналогичным показателем в популяции;

– частота аллеля С при ЯК достоверно выше, а аллеля Т – ниже, чем в популяции.

4. Вероятность вклада выявленного полиморфизма двух изученных генов в предрасположенность к ВЗК у жителей Новосибирска достаточно высока и требует дальнейших исследований, в том числе определения влияния на эффективность лечения.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2001. – 500 с.
2. Белоусова Е.А. Имунные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и принципы селективной иммунокоррекции (По материалам 15-й сессии «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», Пушкино-на-Оке 5–8 апреля 1999 г.) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 4. – С. 48–57.
3. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
4. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С.12–17.
5. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Генетика иммунного ответа // Иммунология. – 1998. – № 5. – С. 11–15.
6. Ahmad T., Satsangi J. et al. The genetics of inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15, N 6. – P. 731–748.
7. Cantor M.J., Nickerson P., Bernstein C.N. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, N 5. – P. 1134–1142.
8. Dalton H.R., Jewell D.P. The immunology of inflammatory bowel disease // Inflammatory bowel disease / G. Jamerot, ed. – 1992. – P. 125–147.
9. Dombal. Epidemiology of inflammatory bowel disease. – Oxford medical publications, 1993. – P. 96–127.
10. Ekbohm A. The IBD epidemiology // A report from the 1st International meeting on chronic inflammatory bowel disease. – Madrid, 2000. – May 4–5.
11. Gibson P.R. Future directions in Crohn's disease: changing the paradigm by enhancing mucosal barrier function // World Gastroenterol. News. – 2005. – N 10. – P. 51–53.
12. Henderson B., Poole S., Wilson M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis // Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 60, N 2. – P. 316–341.
13. Hinshaw L.B. Cellular and molecular aspects of endotoxin reactions // Elsevier Sci. Publ. – 1990. – P. 509–519.
14. Holmes C.L., Russell J.A., Walley K.R. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 1103–1115.
15. Klein W., Tromm A., Griga T. et al. Interaction of polymorphisms in the CARD15 and CD14 genes in patients with Crohn disease // Scand. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38, N 8. – P. 834–836.

16. *Mathison J.C., Ulevitch R.J.* The clearance, tissue distribution and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits // *J. Immunol.* – 1979. – Vol. 123. – P. 2133–2143.
17. *Mittal R.D., Manchanda P.K., Bid H.K., Ghoshal U.C.* Analysis of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in inflammatory bowel disease: study from northern India // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 920–924.
18. *Sanborn W.* Steroid-dependent Crohn's disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 38, N 14 (suppl. 100).
19. *Schoeffel U., Pelz K., Haring, R.U.* et al. Inflammatory consequences of the translocation of bacteria and endotoxin to mesenteric lymph nodes // *Am. J. Surg.* – 2000. – Vol. 180, N 1. – P. 65–72.
20. *Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R.* et al. Incidence of inflammatory bowel diseases across Europe: is there a difference between north and south? Results of the collaborative study on inflammatory bowel diseases (EC-IBD) // *Gut.* – 1996. – Vol. 39, N 5. – P. 690–697.
21. *Ulmer A.J., Flad H., Rietschel T.* et al. Induction of proliferation and cytokine production in human T-lymphocytes by lipopolysaccharide (LPS) // *Toxicology.* – 2000. – Vol. 152, N 1–3. – P. 37–45.
22. *Van Deventer S.J.* Tumor necrosis factor and Crohn's disease // *Gut.* – 1997. – Vol. 40, N 4. – P. 443–448.
23. *Wang F., Tahara T., Arisawa T.* et al. Genetic polymorphisms of CD14 and Toll-like receptor-2 (TLR2) in patients with ulcerative colitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 925–929.
24. *Zeitl M.* Role of immunological mechanisms in inflammatory bowel disease // *Innovative concepts in inflammatory bowel diseases. Falk Symposium N 105, 1998.* – P. 33.

УДК 616.233-002.2-007.271/.272-06:616.33-002]-092(045)

Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики

И.В. Козлова, Е.П. Чумак

(Кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов Саратовского государственного медицинского университета, ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»)

Diseases of the stomach and duodenum at chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis, clinical presentation and diagnostics

I.V. Kozlova, Ye.P. Chumak

Цель исследования. Проанализировать клинико-диагностические особенности и некоторые механизмы развития поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Обследованы 100 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Применены клинический, эндоскопический, морфологический, рентгенологический, иммунологический методы, пульсоксиметрия.

Результаты. Более высокий индекс курящего (38,81 пачки/лет) отмечался по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ и усугубления воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК (34,18 пачки/лет). Эрозивно-язвенные поражения данной области достоверно чаще регистрировались при нарастании дыхательной недостаточности (ДН): у 27,3% пациентов – при ДН I степени, у 41,5% – при ДН II степени ($p < 0,05$). В свою очередь, степень ДН коррелировала с индексом курящего ($r = 0,535$).

Выводы. Выявлена взаимосвязь между выраженностью поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, индексом курящего, проводимой базисной терапией. Продемонстрирована значимая роль нарушений иммунного, аутоиммунного и цитокинового гомеостаза в развитии указанных поражений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, индекс курящего, глюкокортикоиды, клеточный иммунитет, противоорганные антитела, цитокины.

Aim of investigation. To analyze clinical, diagnostic features and some mechanisms of development of the stomach and duodenum lesions on a background of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. One hundred of patients with chronic obstructive disease of lungs were investigated. Clinical, endoscopic, morphological, roentgenological, immunologic methods, pulse-oximetry were applied.

Results. Higher smoking index (38,81 packs /years) was found at increase of COPD severity stage and aggravation of inflammatory and atrophic changes of gastric and duodenal mucosa (34,18 packs /years). Erosive and ulcerative lesions of this area were significantly more frequently found at increase of respiratory failure (RF): in 27,3% of patients – at the I stage of RF, in 41,5% – at the II stage of RF ($p < 0,05$). In turn, the stage of RF correlated to smoking index ($r = 0,535$).

Conclusions. Interrelation between severity of lesions of the stomach and duodenum in patients with chronic obstructive pulmonary disease, smoking index and baseline therapy was revealed. The significant role of disorders of immune, autoimmune and cytokine homeostasis in development of these lesions is demonstrated.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, lesions of the stomach and duodenum, smoking index, glucocorticosteroids, cellular immunodefence, anti-organ antibodies, cytokines.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест в структуре терапевтической патологии. На фоне тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний аналогичный показатель при ХОБЛ неуклонно возрастает. В настоящее время по уровню смертности ХОБЛ занимает 4-е место в мире. Болезнь приводит к значительному и постоянно растущему экономическому и социальному ущербу [8, 10]. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием патологических процессов в различных органах, что ухудшает качество жизни пациентов и имеет важное прогностическое значение [7].

Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) часто встречаются у больных ХОБЛ. К механизмам повреждения слизистой оболочки *гастродуоденальной зоны* (ГДЗ) на фоне ХОБЛ относят тканевую гипоксию, гиперкапнию, нарушения микроциркуляции, эндокринный дисбаланс [4, 7]. Важным фактором, влияющим на состояние слизистой оболочки желудка и ДПК, становится гормональная терапия обострений ХОБЛ [8, 10]. Воздействие ингаляционных форм *глюкокортикоидов* (ГКС) на слизистую оболочку изучено недостаточно. ХОБЛ сопровождается каскадом иммунных реакций, но их связь с состоянием ГДЗ мало исследована, а имеющиеся сведения противоречивы [11, 13, 14]. Требуется дальнейшего уточнения роль *H. pylori* в развитии патологии желудка и ДПК при ХОБЛ [7]. Значительное число случаев бессимптомного течения эрозивно-язвенных поражений в указанной зоне при ХОБЛ, а также трудности эндоскопического исследования у пациентов с *дыхательной недостаточностью* (ДН) затрудняют своевременную диагностику острых эрозий и пептических язв, увеличивая риск развития тяжелых осложнений (кровотечение, перфорация).

Все изложенное определило **цель исследования** – анализ клинико-диагностических особенностей и некоторых механизмов развития поражений желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне ХОБЛ.

Материал и методы исследования

Обследованы 100 пациентов с ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения, находившихся на стационарном лечении по поводу обострения заболевания. Группа сравнения была представлена 50 больными *язвенной болезнью* (ЯБ). Контролем служили 20 практически здоровых лиц.

Наряду со стандартным комплексом клинико-лабораторных и инструментальных тестов при ХОБЛ обследование включало *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС), морфологический анализ биоптатов из антрального отдела желудка, изучение иммунологических показателей. *H. pylori*

определяли бактериоскопически в мазках-отпечатках с биоптатов антрального отдела желудка, окрашенных по Романовскому–Гимзе [1] и быстрым уреазным тестом с помощью тест-системы «ХЕЛПИЛ» («Ассоциация медицины и аналитики», Санкт-Петербург). Морфологическая оценка состояния слизистой оболочки желудка проводилась по критериям, представляющим модификацию Сиднейской системы (1996) [1].

Иммунологические исследования предусматривали фенотипирование лимфоцитов непрямым иммунофлуоресцентным методом с помощью моноклональных антител по CD-рецепторам производства «Sorbent Ltd» Института иммунологии МЗ России и «Медбиосервис» на люминесцентном микроскопе «Люминал Р-8» [6]. Для определения органоспецифических антител в сыворотке крови применялся микрометод РНГА с использованием приоритетных противоорганных эритроцитарных диагностикумов «Step-test». Для изучения состояния антигенов ДПК применен эритроцитарный диагностикум с использованием криотехнологии и γ -квантового излучения, разработанный Н.Ю. Шаниной и В.Ю. Шаниным (2000) [9]. Концентрацию фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10) в сыворотке крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов реактивов «ИФА-Бест» (Россия), «DyaSys» (Германия) для количественного определения цитокинов в образцах с помощью иммуноферментного анализатора «Униплан». Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава».

По результатам клинико-эндоскопического обследования пациенты с ХОБЛ были разделены на две группы: в *первую* (основную) группу включен 71 пациент с сочетанием ХОБЛ и *хронического гастрита* (ХГ), во *вторую* – 29 больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК. Возраст обследованных основной группы находился в пределах 37–70 лет (средний – $60,09 \pm 2,95$ года), 87% пациентов из них были мужчины. В группе сравнения средний возраст пациентов составлял $58,14 \pm 2,02$ года, мужчин было 98%.

Большинство пациентов с ХОБЛ (88%) получали базисную терапию на догоспитальном этапе: 48% – ингаляционные бронхолитические препараты, 21% больных сочетали их прием с топическими ГКС, 19% принимали системные ГКС. В стационаре в связи с обострением заболевания системные ГКС были назначены 75% пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести и 96,9% – с тяжелым течением болезни.

Критериями исключения из исследования служили тяжелые соматические заболевания, опухоли любой локализации, анамнестические сведения

о наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта, хроническая обструктивная болезнь легких крайне тяжелого течения, отказ больного от обследования.

Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ «Excel» и «Statistica».

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ анамнестических данных подтвердил важную роль курения как фактора риска развития ХОБЛ и патологии желудка и ДПК. Более высокий индекс курящего (38,81 пачки/лет) отмечался по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ и с усугублением воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки ГДЗ (34,18 пачки/лет).

Помимо проявлений основного заболевания у части больных ХОБЛ регистрировались симптомы поражения желудка и ДПК — «желудочный дискомфорт» (14%), боли в эпигастрии (9%), тошнота (5%), отрыжка воздухом (11%), изжога (11%), снижение аппетита (7%). Указанные симптомы достоверно чаще обнаруживались при эрозивно-язвенных изменениях ГДЗ (41,4%), чем при гастрите (8,3%). В 91,5% случаев ХГ и в 58,6% случаев эрозивно-язвенные поражения на фоне ХОБЛ протекали бессимптомно. При сравнении клинических проявлений установлено, что боли в эпигастрии достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись при ЯБ (68%), чем при эрозивно-язвенных изменениях желудка и ДПК на фоне ХОБЛ (20,7%).

Эрозивно-язвенные поражения достоверно чаще возникали по мере нарастания ДН: у 27,3% больных — при ДН I степени, у 41,5% — при ДН II степени. В свою очередь, степень ДН коррелировала с индексом курящего ($r = 0,535$).

При ФГДС эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки выявлены у 29% пациентов с ХОБЛ. В этой группе у 51,7% больных диагностированы язвы желудка, у 20,7% — язвы ДПК. Острые эрозии указанной локализации на фоне ХОБЛ обнаруживались одинаково часто и составили 37,9%. Сравнительный анализ показал, что при ХОБЛ существенно чаще, чем при ЯБ, выявлялась желудочная локализация язв (51,7 и 30% соответственно), чаще диагностировались острые эрозии (37,9 и 10%) и язвы больших размеров — диаметром более 2 см обнаружены у 19% пациентов с ХОБЛ и у 4% — при ЯБ ($p < 0,05$).

Хронический гастрит при ХОБЛ выявлен в 100% случаев. Атрофические изменения диагностировались чаще при тяжелом (81,2%), чем при среднетяжелом (35,3%) течении заболевания. Тяжелое течение ХОБЛ сопровождалось очаговыми (50%) и распространенными (26,8%)

атрофическими изменениями слизистой оболочки. При среднетяжелом течении болезни в 62,6% случаев регистрировалась очаговая атрофия. Морфологическое исследование биоптатов подтвердило значительно более высокую частоту атрофического гастрита при ХОБЛ (50%), чем при ЯБ (22%). Выявлена прямая корреляционная связь между распространенностью атрофии и индексом курящего человека ($r = 0,534$).

Обнаружены достоверные отличия степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке при различной тяжести ХОБЛ: при тяжелом течении болезни чаще, чем при среднетяжелом, выявлялся гастрит III степени активности, который в основном был ассоциирован с острыми эрозиями и пептическими язвами желудка и ДПК. Дисплазия желудочного эпителия была выявлена только у 10,3% больных с сочетанием ХОБЛ и эрозивно-язвенных поражений.

У пациентов с ХОБЛ при наличии эрозивно-язвенных изменений желудка и ДПК частота обнаружения *H. pylori* была достоверно меньше (48,3%), чем в группе больных ЯБ (80%). В то же время инфекция выявлялась чаще при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК, чем при сочетании ХОБЛ и ХГ (48,3 и 26,8% соответственно).

Проводился анализ состояния слизистой оболочки ГДЗ в зависимости от базисной терапии ХОБЛ. На фоне применения системных ГКС чаще, чем при изолированном назначении бронхолитических препаратов, диагностировались эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК. Результаты нашего исследования подтвердили значимую роль системных ГКС в формировании указанных поражений. Кроме того, найдена связь между выраженностью атрофических изменений и приемом как системных, так и ингаляционных форм ГКС. Сходное действие топических и системных ГКС в отношении слизистой оболочки желудка и ДПК позволяет предположить, что топические стероиды не обладают абсолютной безопасностью.

Нами исследованы показатели клеточного иммунитета у больных с поражением ГДЗ на фоне ХОБЛ (табл. 1). У всех пациентов с ХОБЛ регистрировалась относительная и абсолютная лимфопения со снижением уровня *естественных киллеров* (ЕК) и преобладанием CD_8 -лимфоцитов над CD_4 . Повышение уровня CD_8 -лимфоцитов и снижение иммунорегуляторного индекса при ХОБЛ — признаки иммуносупрессии. Уменьшение иммунорегуляторного индекса коррелировало со снижением сатурации кислорода ($r = 0,624$). В группе больных ХОБЛ с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и ДПК обнаруживались более значительные нарушения клеточного иммунитета, чем при сочетании ХОБЛ и ХГ. У всех пациентов с ХОБЛ изменения кле-

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у обследованных больных

Показатели клеточного иммунитета	Пациенты		
	с ЯБ желудка и ДПК (n=50)	с ХОБЛ и ХГ (n=71)	с ХОБЛ и эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК (n=29)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,78 \pm 0,15	9,21 \pm 0,16*	9,37 \pm 0,27*
Лимфоциты:			
%	27,30 \pm 0,41	24,28 \pm 0,35*	22,10 \pm 0,51*#
кл/мкл	2135,40 \pm 39,04	2232,18 \pm 47,40	2069,62 \pm 52,12#
CD ₃ (T):			
%	56,54 \pm 0,47	54,25 \pm 0,37*	50,28 \pm 0,60*#
кл/мкл	1215,64 \pm 40,57	1213,67 \pm 28,93	1041,70 \pm 43,16*#
CD ₄ (X):			
%	43,14 \pm 0,44	41,27 \pm 0,30*	39,55 \pm 0,41*#
кл/мкл	923,54 \pm 28,80	926,01 \pm 24,02	822,82 \pm 36,55*#
CD ₈ (C):			
%	25,34 \pm 0,37	26,06 \pm 0,25	28,17 \pm 0,32*#
кл/мкл	541,05 \pm 16,89	584,03 \pm 14,97	585,14 \pm 25,04
CD ₄ /CD ₈	1,72 \pm 0,03	1,59 \pm 0,02*	1,41 \pm 0,04*#
CD ₁₆ (ЕК):			
%	24,56 \pm 0,35	21,18 \pm 0,43*	18,90 \pm 0,45*#
кл/мкл	531,95 \pm 20,54	478,27 \pm 16,43*	391,52 \pm 18,07*#

*Показатели в группе пациентов с ХОБЛ и патологией гастродуоденальной зоны имеют достоверные различия со значениями в группе больных ЯБ.

#Показатели в группе пациентов с ХОБЛ и эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК имеют достоверные различия со значениями у больных ХОБЛ и ХГ ($p < 0,05$).

точного иммунитета были выражены в большей степени, чем в группе сравнения.

Результаты исследования уровня цитокинов в сыворотке крови приведены в табл. 2. Обнаружено повышение концентрации как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α), так и противовоспалительного ИЛ-10 у всех больных ХОБЛ по сравнению с пациентами, страдающими ЯБ. Сочетание ХОБЛ и эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК сопровождалось достоверно более выраженным цитокиновым дисбалансом, чем ассоциация ХОБЛ и ХГ.

Титры противоорганных антител отражены в табл. 3. Выявлено достоверное повышение продукции аутоантител к желудку, двенадцатиперстной и толстой кишке у пациентов с ХОБЛ при сопоставлении с группой сравнения. Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК сопровождались гиперпродукцией противоорганных антител. Их уровень при тяжелом течении ХОБЛ был достоверно выше, чем при среднетяжелом.

Таким образом, по нашим данным, у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ различные клиничко-морфологические варианты ХГ диагностируются в 100% случаев, эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК – в 29%.

Для изменений ГДЗ на фоне ХОБЛ характерно частое бессимптомное течение, меньшая частота болевого синдрома в эпигастрии, чем при ЯБ, на что указывают и другие авторы [2, 5]. При ХОБЛ изменяется соотношение между желудочными и дуоденальными язвами в сторону увеличения желудочной локализации, отмечаются большие размеры язвенного дефекта в желудке и ДПК, чем при эссенциальной ЯБ. Выраженность эрозивно-язвенных поражений и атрофических изменений слизистой оболочки ГДЗ ассоциирована с индексом курящего и степенью ДН.

У пациентов с ХОБЛ при наличии эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК выявлена достоверно меньшая частота обнаружения *H. pylori* по сравнению с больными, страдающими ЯБ. Более низкая инфицированность пациентов с ХОБЛ, вероятно, связана с периодическим применением антибактериальных препаратов, в том числе макролидов и амоксициллина, при обострениях основного заболевания.

Развитие поражений ГДЗ на фоне ХОБЛ обусловлено относительной и абсолютной лимфопенией с признаками иммуносупрессии, которая является следствием основного заболевания и может усугубляться при присоединении пора-

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови у обследованных больных, пг/мл

Цитокин	Пациенты		
	с ЯБ желудка и ДПК (n=50)	с ХОБЛ и ХГ (n=71)	с ХОБЛ и эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК (n=29)
ИЛ-1	249,50±10,28	363,93±15,95*	673,55±44,00*#
ИЛ-8	93,54±6,04	159,56±5,95*	274,03±15,84*#
ФНО- α	19,78±2,23	35,46±2,19*	53,38±5,87*#
ИЛ-10	88,50±5,36	111,41±3,83*	124,00±4,31*#

*Показатели в группе пациентов с ХОБЛ и поражениями желудка и ДПК имеют достоверные различия со значениями в группе больных ЯБ.

#Показатели в группе пациентов с ХОБЛ и эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК имеют достоверные различия со значениями у больных ХОБЛ и ХГ (p<0,05).

Таблица 3

Титры противоорганных антител при поражениях желудка и ДПК на фоне ХОБЛ, абс. число (%)

Спектр исследованных аутоантител — величина титров	Пациенты		
	с ЯБ желудка и ДПК (n=50)	с ХОБЛ и ХГ (n=71)	с ХОБЛ и эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК (n=29)
Желудок			
Низкий — менее $1/8$	18 (36,0)	10 (14,1)*	1 (3,4)*
Средний — $1/8-1/16$	14 (28,0)	45 (63,4)*	17 (58,7)*
Высокий — более $1/16$	0	12 (16,9)	11 (37,9)#
Двенадцатиперстная кишка			
Низкий — менее $1/8$	20 (40,0)	9 (12,7)*	1 (3,4)*
Средний — $1/8-1/16$	11 (22,0)	40 (56,3)*	16 (55,2)*
Высокий — более $1/16$	0	14 (19,7)	12 (41,4)#
Толстая кишка			
Низкий — менее $1/8$	16 (32,0)	8 (11,3)*	2 (6,9)*
Средний — $1/8-1/16$	9 (18,0)	38 (53,5)*	18 (62,1)*
Высокий — более $1/16$	0	9 (12,7)	9 (31,0)#

*Показатели в группе пациентов с ХОБЛ имеют достоверные различия со значениями в группе больных ЯБ.

#Показатели в группе пациентов с ХОБЛ и эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК имеют достоверные различия со значениями у больных ХОБЛ и ХГ (p<0,05).

жения желудка и ДПК. Лимфопения, в свою очередь, связана с миграцией лимфоцитов в зону воспаления — легочную паренхиму, дыхательные пути, слизистую оболочку желудка и ДПК [3, 12]. Выявленное нарастание титра противоорганных антител у пациентов с поражением ГДЗ на фоне ХОБЛ подтверждает имеющиеся сведения об извращении гуморального иммунитета при этом заболевании [7, 13]. Гиперпродукция противоорганных антител становится дополнительным фактором повреждения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. У пациентов с комбинированной патологией в крови отмечается нарастание уровня как провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α), так и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов. Это, вероятно, указывает на одновре-

менное инициирование при поражениях желудка и ДПК на фоне ХОБЛ воспалительного процесса и механизмов репарации.

У всех больных ХОБЛ изменения иммунного и аутоиммунного гомеостаза были достоверно более значимы, чем в группе пациентов с ЯБ. Более выраженные нарушения обнаруживались при сочетании ХОБЛ и эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, чем в группе больных ХОБЛ с ХГ.

Данные нашего исследования свидетельствуют о значимости при ХОБЛ таких факторов формирования эрозивно-язвенных поражений и атрофических изменений слизистой оболочки, как системная гипоксия, прием ингаляционных и системных ГКС. Эрозивно-язвенные поражения

желудка и ДПК на фоне ХОБЛ являются не только результатом повреждения слизистой оболочки на фоне дисбаланса локальных факторов «агрессии» и «защиты», но и следствием «срыва» адаптации, изменений системного иммунного и аутоиммунного гомеостаза. При ослаблении клеточного иммунитета и повышении уровня провоспалительных цитокинов на фоне тканевой гипоксии снижаются регенераторные способности слизистой оболочки, поддерживается активный воспалительный процесс, что служит основой формирования эрозий и язв.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 483 с.
2. Бернаржевская Т.В. Система внешнего дыхания и патология желудочно-кишечного тракта у больных хроническим бронхитом // Материалы 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1995. — 1302 с.
3. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
4. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клини. мед. — 2000. — Т.78, № 1. — С. 56–58.
5. Липатова Т.Е. Особенности поражения желудка при хроническом бронхите: клинико-биохимические и морфологические аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1996. — 26 с.
6. Хавинсон В.Х., Карачунова Т.Н., Морозов В.Г., Кожемякин Л.А. Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в человеческой крови методом иммунофлюоресценции // Лаб. дело. — 1989. — № 9. — С. 58–61.
7. Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Андреев В.Г., Кириллов В.Г. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких. — М.: Экономика и информатика, 2005. — 192 с.
8. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. — М.: Атмосфера, 2005. — 96 с.
9. Шанина Н.Ю. Клиническая эффективность и влияние на аутоиммунные процессы энтеросгеля при эндотоксикозах различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2000. — 20 с.
10. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М., 2003. — 112 с.
11. Barnes P.J., Shapiro D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 672–688.
12. Leckie M.J. Sputum T-lymphocytes in asthma, COPD and healthy subjects have the phenotype of activated intraepithelial T-cells // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 23–29.
13. Pilette C. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited // Eur. Respir. J. — 2001. — Vol. 18. — P. 571–588.
14. Prieto A. Defective natural killer and phagocytes in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoprophosphopeptical (immunoferon) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1578–1583.

Выводы

1. Пациенты с ХОБЛ при индексе курящего ≥ 10 пачки/лет, принимающие топические и системные глюкокортикостероиды, относятся к группе повышенного риска развития поражений желудка и ДПК. Они должны быть обследованы эндоскопически, даже при отсутствии значимых клинических признаков патологии в указанной зоне.
2. Показатели иммунного, аутоиммунного и цитокинового гомеостаза в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования развития эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК на фоне ХОБЛ при невозможности проведения фиброгастроуденоскопии.

УДК 616.33-006.363-07/.08

Современные подходы к диагностике и лечению лейомиом желудка: данные литературы и описание собственного наблюдения

Ю.В. Дуболазова, В.Т. Ивашкин, Н.Н. Напалкова, Т.Л. Лапина, И.М. Шулейкина, С.Б. Кашеваров, А.А. Шептулин, З.А. Лемешко, М.Ю. Коньков, И.А. Соколова, О.А. Склианская

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Up-to-date approach to diagnostics and treatment of stomach leiomyomas: literature data and original case presentation

Yu.V. Dubolazova, V.T. Ivashkin, N.N. Napalkova, T.L. Lapina, I.M. Shuleykina, S.B. Kashevarov, A.A. Sheptulin, Z.A. Lemeshko, M.Yu. Kon'kov, I.A. Sokolova, O.A. Sklyanskaya

Цель представления клинического наблюдения. На примере собственного наблюдения продемонстрировать особенности диагностики и лечения лейомиом желудка.

Особенности клинического наблюдения. У больной отмечалось бессимптомное течение лейомиомы желудка больших размеров. Новообразование было выявлено случайно при плановом динамическом эндоскопическом контроле в связи с имевшимся в анамнезе полипом желудка. Лейомиома была удалена не в результате открытой полостной операции, а с помощью лапароскопической резекции желудка.

Заключение. В настоящее время существует комплекс инструментальных методов исследования, позволяющих точно верифицировать диагноз лейомиомы желудка. В лечении этой опухоли могут с успехом применяться методы малоинвазивной хирургии.

Ключевые слова: лейомиома желудка, эндоскопия, резекция.

The aim of clinical case presentation. To show diagnostics and treatment features of stomach leiomyomas at the example of original case presentation.

Features of clinical observation. Patient had asymptomatic course of large gastric leiomyoma. The neoplasm has been revealed accidentally at planned dynamic endoscopic control due to polyp of the stomach in past history of the patient. Leiomyoma has been removed not by major surgery with laparotomic access, but with the help of laparoscopic stomach resection.

Conclusion. Nowadays there is a complex of instrumental diagnostic methods that allows to verify precisely the diagnosis of stomach leiomyoma. In treatment of this tumor noninvasive surgery can be successfully applied.

Key words: leiomyoma of the stomach, endoscopy, tumor.

Лейомиома (опухоль, состоящая из гладкомышечных веретенообразных клеток) представляет собой основную форму доброкачественных неэпителиальных новообразований желудка.

Эпидемиология. Принято считать, что лейомиома желудка (как, впрочем, и все неэпители-

альные опухоли) встречается сравнительно редко (приблизительно в 2% случаев всех опухолей этого органа). Из 82 лейомиом, обнаруженных в желудочно-кишечном тракте, лишь дважды была отмечена их локализация в желудке, в остальных случаях опухоль располагалась в толстой и прямой кишке или пищеводе [7]. Однако последние

работы дают основание пересмотреть это положение. Так, лейомиомы в области пищеводно-желудочного перехода были выявлены у 46% больных, подвергшихся оперативному лечению по поводу рака пищевода [6], а в биоптатах, взятых из ткани желудка после его удаления по поводу рака, сопутствующая лейомиома обнаруживалась в 3,5–28% случаев [8, 11]. Средний возраст пациентов с лейомиомами желудка около 60 лет.

Лейомиомы желудка имеют вид одиночных или множественных, хорошо отграниченных плотных узлов. Их диаметр не превышает обычно 2 см, но они могут достигать иногда и достаточно крупных размеров (5 см и более) [3]. Данные о преимущественной локализации лейомиом в том или ином отделе желудка расходятся. Некоторые авторы указывают на то, что они располагаются, как правило, в области его тела [12], другие отмечают более частую локализацию в области кардии [13], третьи — более или менее равномерное распределение в различных отделах — кардии (10%), в области свода (12%), в средней трети тела (39%), антральном отделе (20%), области привратника (12%) [2].

Патологическая анатомия. При макроскопическом исследовании лейомиомы желудка характеризуются плотноэластической консистенцией и гладкой поверхностью. Прилегающая к опухоли слизистая оболочка внешне остается неизменной, на разрезе опухоль имеет бледно-розовый цвет и волокнистое строение [2]. По данным микроскопического исследования, лейомиома исходит из мышечной пластинки слизистой оболочки или гипертрофированной мышечной оболочки. При этом бывает представлена пучками перпендикулярно ориентированных веретенообразных клеток с сигароподобными ядрами, имеющими тупые концы, а иногда и околядерные вакуоли. При гистохимическом исследовании обнаруживается положительная реакция на деспин, кальпонин, кальдесмон и отрицательная — на CD117 и протеин S-100 [14].

Клиника. Лейомиомы желудка часто протекают бессимптомно и выявляются случайно при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании [1, 3, 4, 10]. В других случаях (обычно при опухолях размером более 2 см в диаметре) возможны тупые, ноющие боли в подложечной области, усиливающиеся после приема пищи, тошнота.

Клинические проявления лейомиом зависят также от того, в каком отделе располагается опухоль. При ее локализации в выходном отделе желудка могут появиться симптомы, свидетельствующие о нарушении эвакуаторной функции последнего (чувство переполнения и раннего насыщения, рвота пищей, съеденной накануне, и др.). При локализации в области кардии отмечается дисфагия.

Если течение лейомиомы осложняется ее изъязвлением, то нередко наблюдаются симптомы, характерные для обострения язвенной болезни («голодные» и ночные боли, боли, возникающие через 30 мин–1 ч после приема пищи, и пр.). В свою очередь, при изъязвленных формах опухоли могут возникать желудочно-кишечные кровотечения, проявляющиеся меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи». Чаще эти кровотечения бывают скрытыми и тогда на первый план в клинической картине могут выступать проявления хронической железодефицитной анемии (общая слабость, утомляемость, бледность кожных покровов и т. д.) [1, 4, 10].

Диагностика. Поскольку в силу небольших размеров пропальпировать лейомиому обычно не удается, основное место в ее распознавании отводится инструментальным методам.

При рентгенологическом исследовании лейомиомы желудка выглядят как округлые или овальные дефекты наполнения с гладкими, четкими контурами. Слизистая оболочка над опухолью обычно не изменена или может быть несколько растянута, при этом инфильтрация или обрыв складок слизистой оболочки отсутствует. При наличии изъязвления в соответствующем участке выявляется депо бариевой взвеси. Иногда лейомиомы желудка могут обывестиваться. В настоящее время эти опухоли хорошо диагностируются с помощью компьютерной томографии в виде гомогенных контрастируемых образований [12, 13].

В процессе гастродуоденоскопии лейомиома обнаруживается в виде шаровидного или овального выпухания с округлыми и гладкими контурами, причем покрывающая ее слизистая оболочка легко смещается и не отличается от окружающей слизистой оболочки желудка. При распаде части опухоли отмечается изъязвление слизистой оболочки. Диагноз можно подтвердить с помощью биопсии или электроэксцизии участка опухоли с последующим гистологическим исследованием.

При трансабдоминальном ультразвуковом исследовании и эндосонографии желудка лейомиомы выглядят как анэхогенные образования, исходящие из четвертого (иногда из второго) анэхогенного слоя стенки желудка [5, 12].

Дифференциальная диагностика в случаях лейомиомы желудка осуществляется, в первую очередь, с лейомиосаркомами. Злокачественное перерождение лейомиом отмечается в 1,4–10% случаев, в основном при опухолях размером более 2–3 см в диаметре [2, 12]. При этом провести разграничение диагноза по данным рентгенологического и эндоскопического исследований часто бывает достаточно сложно. Более информативными следует считать результаты гистологического исследования биоптатов, но и выполнение биопсии у ряда больных может быть сопряжено с

определенными трудностями из-за подслизистого расположения опухоли [4].

Кроме того, лейомиому следует дифференцировать с GIST-опухолями (стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта), что точнее всего удастся сделать с помощью иммуногистохимического исследования: GIST-опухоли дают положительную реакцию на CD117 и отрицательную — на десмин [14].

Лечение. Больные с лейомиомами желудка (особенно больших размеров) подлежат хирургическому лечению, что диктуется опасностью различных осложнений (прежде всего кровотечений и озлокачествления). При небольших опухолях проводится энуклеация, в том числе без вскрытия просвета желудка, при значительных размерах выполняется его резекция [4]. В последние годы широкое распространение получило удаление лейомиомы с помощью лапароскопической резекции желудка, которое может рассматриваться как альтернатива открытой резекции [15]. Отдаленный послеоперационный прогноз при рассматриваемой патологии вполне благоприятный, рецидивы опухоли возникают редко [9].

Представляем собственное наблюдение успешного лечения больной с лейомиомой желудка.

Больная Ц., 59 лет, поступила в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в январе 2008 г. с жалобами на постоянные, ноющие боли в эпигастрии умеренной интенсивности, возникающие иногда сразу после еды, иногда не связанные с приемом пищи, ноющие боли в правом подреберье.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение 10 лет больная наблюдалась гастроэнтерологом по месту жительства в г. Ржеве с диагнозом хронического гастродуоденита, но тщательно не обследовалась. Летом 2007 г. упала с лестницы, в результате чего получила перелом ребер слева.

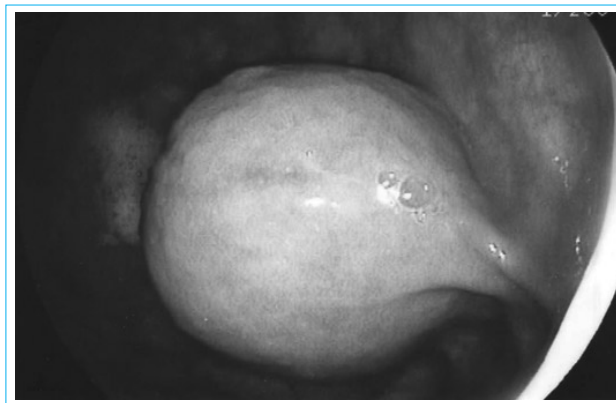


Рис. 1. Эндоскопическая картина лейомиомы в области свода желудка (описания этого и последующих рисунков даны в тексте)

В связи с этим ограничивала себя в еде (отсутствовал аппетит), позднее появились жгучие боли в эпигастрии, левом подреберье, усиливающиеся после еды. По месту жительства была проведена *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), при которой обнаружено небольшое полиповидное подслизистое образование в области свода желудка. По результатам биопсии — подслизистый аденоматозный полип. Рекомендовано динамическое наблюдение.

В декабре 2007 г. амбулаторно в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова проведена ЭГДС. В своде желудка выявлено подслизистое эластичное образование до 3,5 см на ножке (рис. 1). Взят материал для морфологического исследования, по данным которого в слизистой оболочке желудка определялась картина резко выраженного хронического воспаления с явлениями умеренного обострения и атрофией, очагами кишечной метаплазии. В одном из 3 биоптатов обнаружено утолщение мышечной пластинки слизистой оболочки с образованием

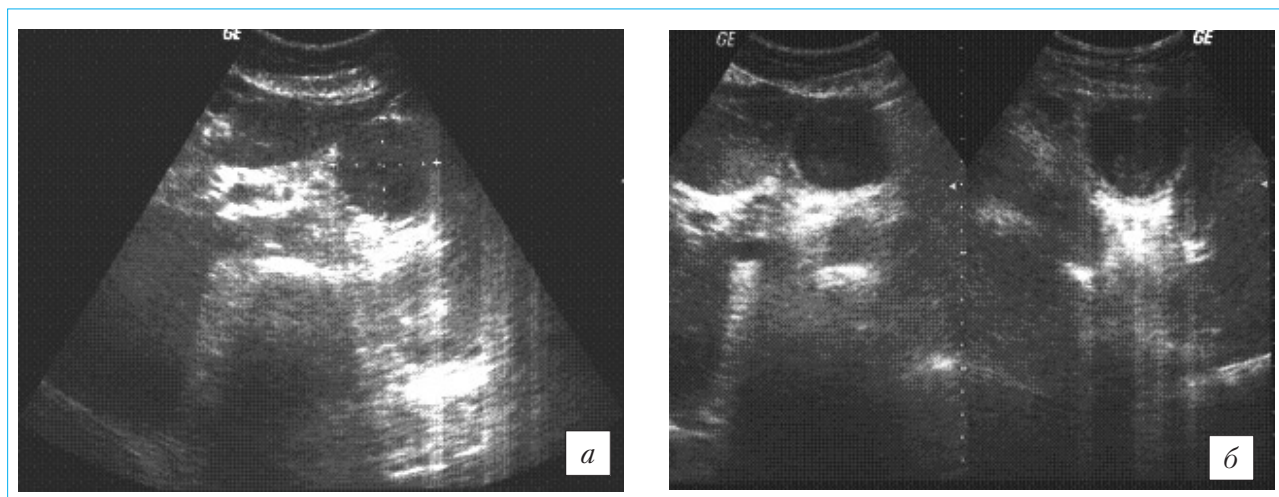


Рис. 2. Лейомиома желудка при ультразвуковом исследовании



Рис. 3. Рентгенологическая картина лейомиомы желудка

очажка из хаотично расположенных мышечных волокон неравномерной толщины — лейомиома. Для дальнейшего лечения госпитализирована в указанную клинику.

При поступлении: состояние больной относительно удовлетворительное.

Кожа обычной окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Частота дыхания 16 в минуту. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент II тона над аортой, систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мяг-

кий, болезненный в эпигастрии, правом и левом подреберьях. Печень у края реберной дуги по *lin. medioclavicularis dextra*.

Селезенка не пальпируется. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют.

По данным лабораторных исследований патологии не выявлено. При повторной ЭГДС на границе верхней трети тела желудка и субкардиального отдела по большой кривизне ближе к задней стенке определялась плотная, шаровидная опухоль размером не менее 4 см в диаметре. На вершине — очаги гиперемии и изъязвление до 8 мм, покрытое белым налетом. Слизистая оболочка эластичная, неравномерно окрашена. Привратник и луковица не изменены, свободно проходимы.

При УЗИ органов брюшной полости (рис. 2 а, б) также обнаружено образование по задней стенке желудка, ближе к своду, округлой формы, размером 40×38 мм, с четкими, достаточно ровными контурами. При цветном доплеровском картировании кровотока не зарегистрировано. По периферии образования видны слизистый слой стенки желудка, собственная мышечная пластинка слизистой оболочки и подслизистый слой. Само образование расположено преимущественно в мышечном слое стенки желудка.

В ходе рентгенологического исследования (рис. 3 а, б, в, г) в верхней трети желудка с распространением на субкардиальный отдел выявлялся крупный дефект наполнения округлой формы до 3,5–4,0 см в диаметре (занимал весь просвет желудка), обусловленный образованием. В горизонтальном положении отмечалось смещение образования в сторону дна желудка. На его фоне рельеф слизистой оболочки не прослеживался, ниже образования видны продольные, эластичные складки. Опорожнение желудка не нарушено.

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (рис. 4) в области дна и свода желудка определялось подслизистое мягкотканное образование, исходящее из стенки желудка, расположенное экзофитно. Образование имело



Рис. 4. Лейомиома желудка при компьютерно-томографическом исследовании

четкие, ровные контуры, умеренно накапливало контрастный препарат, структура его неоднородная за счет наличия вакуолей газа (по-видимому, вследствие биопсии). Стенка желудка заметно не утолщена. При полипозиционном исследовании признаков ригидности не выявлено. Окружающая клетчатка структурна, регионарные лимфоузлы не увеличены.

На основании данных обследования поставлен клинический диагноз: лейомиома желудка; хронический гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori*. Назначены квамател 20 мг 2 раза в сутки, панкреатин 1 табл. 4 раза в сутки, ренни 1 табл. 4 раза в сутки, дюспаталин 200 мг 3 раза в сутки. Проведена эрадикационная терапия, включавшая париет 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. На фоне лечения состояние улучшилось: боли в животе и диспептические жалобы исчезли.

Больная проконсультирована хирургом, рекомендовавшим оперативное лечение. В клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова 28.01.2008 г. была выполнена операция. Под эндотрахеальным наркозом через разрез над пупком введен первый троакар (10 мм) и наложен карбоксиперитонеум. Дополнительно введены троакары в эпигастрии (5 мм), правом подреберье (5 мм), левом подреберье (10 мм), по левой среднеключичной линии (12 мм).

При ревизии: печень несколько увеличена за счет обеих долей, макроскопически не изменена. Желчный пузырь без патологии. В проксимальном отделе желудка (верхняя треть на границе с дном желудка) по большой кривизне определяется округлая опухоль размером 5×5 см, исходящая из стенки желудка, не прорастающая серозный покров.

Осуществлена мобилизация верхней трети желудка по большой кривизне с пересечением двух коротких сосудов желудка гармоническим скальпелем и дополнительным клипированием.

Над опухолью рассечены серозная и мышечная оболочки. Выполнена частичная энуклеация опухоли (на $1\frac{1}{2}$). Произведены вывихивание опухоли из просвета желудка, а затем атипичная резекция большой кривизны, несущая данное образование, с использованием аппарата EndoGIA-30. Линия скрепочного шва состоятельна, протяженность 8 см. Механический шов дополнительно укрыт серо-серозными швами. Осуществлены контроль гемостаза и дренирование левого поддиафрагмального пространства (дренаж 10 мм). Препарат погружен в пластиковый контейнер и извлечен через минилапаротомную (4 см) рану в левом подреберье в месте расположения троакара (10 мм).

Макропрепарат (рис. 5 а, б): удаленная опухоль, исходящая из стенки желудка, линия резекции прошла на 2–3 см от питающей ножки, опухоль на разрезе белесоватого цвета.

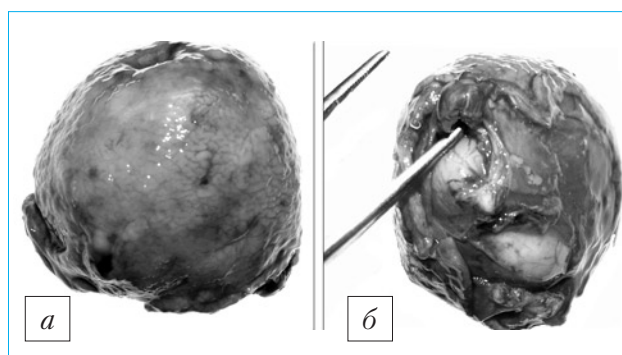


Рис. 5. Макропрепарат удаленной опухоли (а); опухоль на разрезе (б)

Микропрепарат: опухоль построена из хаотично расположенных мышечных волокон различной толщины, между ними тонкие прослойки соединительной ткани (рис. 6 а); опухоль располагается в подслизистом слое, заключена в капсулу (рис. 6 б); при окраске пикрофуксином по Ван-Гизону прослойки соединительной ткани и капсула окрашиваются в красный цвет, а мышечные волокна — в желтый, что подтверждает происхождение опухоли из мышечной ткани (рис. 6 в). Представленная лейомиома отличается большим количеством клеток (клеточная лейомиома); атипичные митозы, свидетельствующие о злокачественном характере опухоли, отсутствуют (рис. 6 г); видны многочисленные очаги, где опухоль построена из кровеносных сосудов. Поскольку в равной мере имеются и мышечный, и сосудистый компоненты, опухоль можно назвать ангиолейомиомой (рис. 6 д). Слизистая оболочка над опухолью местами резко истончена, с диффузной воспалительной инфильтрацией — картина выраженного хронического атрофического гастрита (рис. 6 е). Кроме того, имеются участки кишечной метаплазии: кишечный эпителий

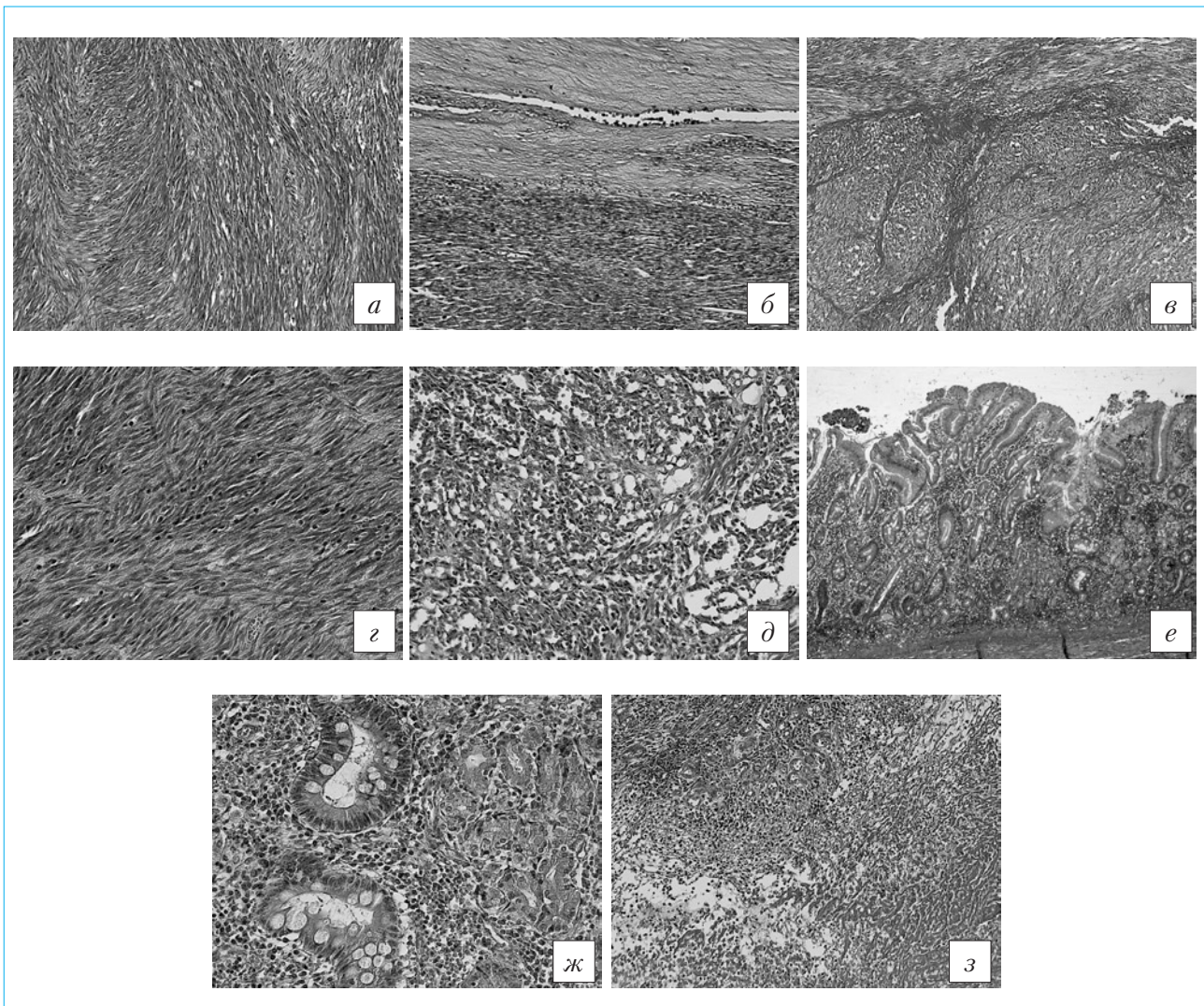


Рис. 6. Микропрепарат лейомиомы желудка: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а, б, г, е, з), гематоксилином и эозином, $\times 400$ (ж), пикрофуксином по Ван-Гизону, $\times 100$ (в)

с бокаловидными клетками слева, париетальные клетки справа (рис. 6 ж). Слизистая оболочка над опухолью изъязвлена, некротизирована: справа внизу — участок некроза, слева вверху — грануляционная ткань (рис. 6 з).

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, представленное наблюдение

свидетельствует о том, что в диагностике лейомиом желудка достаточно информативными могут оказаться различные инструментальные методы — рентгенологический (включая КТ), эндоскопический, ультразвуковой, гистологический. При лечении больных с лейомиомами желудка вместо традиционной полостной операции может с успехом применяться лапароскопическая резекция желудка.

Список литературы

1. *Василенко В.Х., Гребенев А.Л.* Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: Медицина, 1981. — 344 с.
2. *Василенко В.Х., Рапопорт С.И., Сальман М.М.* и др. Опухоли желудка. — М.: Медицина, 1989. — 288 с.
3. *Золотаревский В.Б., Берестова А.В.* Патологическая анатомия доброкачественных опухолей желудка: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. — Т. 1. — М.: Медицина, 1995. — С. 562–570.
4. *Кузин Н.М.* Доброкачественные опухоли желудка: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. — Т. 1. — М.: Медицина, 1995. — С. 562–570.
5. *Лемешко З.А., Расулов М.И., Османова З.М.* Трансабдоминальное УЗИ в диагностике лейомиом желудка // Клин. мед. — 2006. — № 12. — С. 57–59.

6. *Abraham S.C., Krasinskas A.M., Hofstetter W.L.* et al. «Seedling» mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1629–1635.
7. *Agaimy A., Wunsch P.H.* True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 75 cases from a single institute // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 392. – P. 75–81.
8. *Chang F.Y., Shih C.Y., Lee S.D., Tsay S.H.* The incidentally found leiomyoma that was in a resected stomach and its follow-up // *Hepatogastroenterology.* – 1998. – Vol. 45. – P. 563–566.
9. *Chou F.F., Eng H.L., Sheen-Chen S.M.* Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors // *Surgery.* – 1996. – Vol. 119. – P. 171–177.
10. *Hotz J.* Tumoren des Magens // *Gastroenterologie / Hrsg. H. Goebell.* – München–Wien–Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1992. – S. 454–465.
11. *Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S.* et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // *Hum. Pathol.* – 2006. – Vol. 37. – P. 1527–1535.
12. *Klinische Gastroenterologie / Hrsg. E.G. Hahn, J.F. Rie- mann.* – Bd. 1–2. – Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 2000. – 2189 s.
13. *Lee M.J., Lim J.S., Kwon J.E.* et al. Gastric true leiomyoma: computed tomographic findings and pathological correlation // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2007. – Vol. 31. – P. 204–208.
14. *Montgomery E., Fisher C.* Gastrointestinal mesenchymal tumors // *Gastrointestinal and liver pathology / Eds. Ch.A. Iacobuzio-Donahue, E.A. Montgomery.* – Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2005. – P. 204–234.
15. *Tarcoveanu E., Bradea C., Dimofte G.* et al. Laparoscopic wedge resection of gastric leiomyoma // *J. Soc. Laparoendosc. Surg. Publ.* – 2006. – Vol. 10. – P. 368–374.

Перечень статей, опубликованных в XVIII томе за 2008 г.

Редакционная

- Ивашкин В.Т.** Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии..... 4,4
- Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 1,4

Лекции и обзоры

- Гарбузенко Д.В.** Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение 6,14
- Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В.** Скрытая инфекция вирусом гепатита В 2,4
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.** Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника 5,12
- Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В.** Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения 2,12
- Исаева Г.Ш.** Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний 4,14
- Корочина И.Э.** Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (Обзор литературы) 1,26
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А.** Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь? 3,4
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.** Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 при геликобактериозе 5,4
- Маммаев С.Н., Каримова А.М.** Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы 6,4
- Шептулин А.А.** Новая система оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 4,23
- Шептулин А.А., Торрес Э.А.** Современные возможности применения рифаксимина в гастроэнтерологии 5,17

Оригинальные исследования

- Александрова И.В., Первакова Э.И., Донова Л.В., Артамонов В.В.** Продленная вено-венозная гемофильтрация в лечении гепаторенального синдрома у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени 4,38

- Базикян Э.А., Маев И.В., Николаева Е.Н., Лукина Г.И., Мухина Е.В.** Сравнение инвазивных и неинвазивных методов выявления *Helicobacter pylori* в желудке и полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями 4,32
- Бахмет А.А.** Влияние некоторых олигопептидов на иммунные структуры лимфоидных бляшек тонкой кишки (Экспериментальное исследование) 5,38
- Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Арутюнов А.Г., Шипова Т.М.** Влияние антисекреторной терапии омепразолом на ночные симптомы бронхиальной астмы при ее сочетании с ГЭРБ 4,28
- Галеев Ю.М., Лишманов Ю.Б., Апарцин К.А., Попов М.В., Салато О.В., Коваль Е.В., Лепехова С.А., Гольдберг О.А.** Морфофункциональная оценка тонкой кишки при механической непроходимости кишечника 5,45
- Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В.** Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С 6,38
- Дегтярева А.В., Туманова Е.Л., Разумовский А.Ю., Таширова Е.А., Албегова М.Б., Мухина Ю.Г., Володин Н.Н.** Морфологическая диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков 5,54
- Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю.** Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов 6,22
- Завикторина Т.Г., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., Кириллов В.И., Шумейко Н.К., Солдатский Ю.Л., Стрыгина Ю.В.** Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани 3,34
- Кардашева С.С., Трухманов А.С., Демура Т.А., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.** Клиническая картина, факторы риска и иммуногистохимические маркеры при пищеводе Баррета 3,15
- Картавенко И.М., Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Копривица Н.Б., Ивашкин В.Т.** Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией 5,23

- Коротчаева Ю.В., Самоходская Л.М., Сперанский А.И., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Павленко А.В., Мухин Н.А., Ткачук В.А.** Прогностическое значение определения Ил-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С.....2,42
- Костин П.А., Генерозов Э.В., Захаржевская Н.Б., Говорун В.М., Лапина Т.Л., Юрьева Е.Ю., Склянская О.А., Ивашкин В.Т., Маев И.В., Любезнова И.Ю., Голубев Н.Н., Кучерявый Ю.А.** Спектр соматических мутаций в генах APC, k-Ras и TP53 у российских пациентов с колоректальным раком и предраковыми заболеваниями толстой кишки4,53
- Маев И.В., Момыналиев К.Т., Говорун В.М., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Селезнева О.В.** Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1 β -5116,27
- Макарчук П.А., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Головенко О.В.** Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками1,45
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Карпов С.В., Широких А.В.** Острый алкогольный гепатит: прогноз и подходы к терапии6,43
- Михалев А.И., Федоров Е.Д., Чернякевич С.А., Юдин О.И., Тубашов В.В.** Результаты лапароскопического ушивания перфоративных дуоденальных язв5,33
- Ондос Ш.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т.** Комбинированное противовирусное лечение пегилированным интерфероном- α -2a и рибавирином больных хроническим гепатитом С, принимающих умеренные дозы алкоголя2,35
- Осадчук А.М., Детюченко В.П., Милова-Филиппова Л.А., Кветной И.М.** Влияние антигеликобактерной терапии на показатели клеточного гомеостаза (Ki-67, Vcl-2 и апоптоз) эпителиоцитов желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки3,41
- Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В., Кветной И.М.** Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов1,38
- Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Ивлев А.С., Игонин В.А., Домникова А.А., Пасько А.И., Онуфриевич А.Д.** Клинические значения выявления HBsAg и anti-HCV у больных многопрофильного стационара и доноров крови2,28
- Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюснин С.В., Игонин В.А., Васильев А.П., Скворцов С.В., Бобров А.Н.** Этиология предраковых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расширение группы риска....6,51
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.** Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени4,43
- Пирогов С.С., Кувшинов Ю.П., Стилиди И.С., Поддубный Б.К., Ивашкин В.Т., Малихова О.А., Трухманов А.С., Захарова Т.И., Чистякова О.В.** Новый взгляд на проблему пищевода Баррета...3,25
- Фёдоров Е.Д., Юдин О.И., Петров Д.Ю., Степнов М.В., Иванова Е.В.** Эффективность применения эндоскопической аргонеплазменной коагуляции в сравнении с биполярной диатермокоагуляцией при язвенных гастродуоденальных кровотечениях6,33
- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Павлов А.И., Семенов П.Н., Штерн Р.Д., Пехташев С.Г., Хорошилов С.Е., Пономарев С.Л.** Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы2,18
- Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Мыльников А.Г., Будзинский С.А., Орлов С.Ю.** Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков6,57
- Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**
- Калинин А.В.** Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия?.....1,59
- Маев И.В., Трухманов А.С., Доронин В.А., Кучерявый Ю.А.** Первичная панкреатическая лимфома3,48
- Самсонов А.А.** Антибиотики схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов?4,63
- Симон А.** Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни2,55
- Шептулин А.А.** Алкогольные поражения слизистой оболочки желудка5,62
- Шептулин А.А.** Новые возможности лечения хронической диареи3,62
- Шептулин А.А.** Современные подходы к лечению диареи путешественников6,64
- Новости колопроктологии**
- Благодарный Л.А., Фролов С.А., Капуллер Л.Л., Орлова Л.П., Костарев И.В.** Особенности морфологических изменений в геморроидальных узлах и характер распространения лекарственного препарата после склерозирующего лечения геморроя3,66
- Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И.** Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника6,68
- Воробьев Г.И., Жученко А.П., Филон А.Ф., Китчиева Г.М.** Колит отключенной толстой кишки (Обзор литературы)5,65

- Коплатадзе А.М., Назаров В.А., Белоусова С.В., Болквадзе Э.Э., Егоркин М.А., Кожин Д.Г.** Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке анального канала при геморрое, осложненном кровотечением и анемией, у больных, оперированных в различные сроки..... 1,52
- Кузьмин-Крутецкий М.И., Беляев А.М., Дегтерев Д.Б., Дворецкий С.Ю.** Возможности эндоскопии в диагностике и лечении толстокишечной непроходимости опухолевого генеза 3,73
- Лягина И.А., Корнева Т.К., Головенко О.В., Веселов А.В.** Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом..... 2,48
- Помазкин В.И., Мансуров Ю.В.** Хирургическая реабилитация пациентов с двустольными кишечными стомами 4,69
- Хожаев А.А.** Тотальная мезоректумэктомия в органосохраняющей хирургии рака прямой кишки (Экспериментально-клиническое исследование)..... 1,56
- Обмен опытом**
- Агапов М.Ю., Таран Н.А., Рыжков Е.Ф., Барсуков А.С.** Эндоскопическая резекция слизистой оболочки при неполипозидных образованиях толстой кишки 4,77
- Губергриц Н.Б., Сняченко О.В., Белоконь Т.М., Файнерман В.Б.** Новые неинвазивные тесты для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*..... 3,77
- Губергриц Н.Б., Федорченко О.А., Василенко И.В., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А.** Поражение желудка при СПИДе 5,86
- Дуболазова Ю.В., Ивашкин В.Т., Напалкова Н.Н., Лапина Т.Л., Шулейкина И.М., Кашеваров С.Б., Шептулин А.А., Лемешко З.А., Коньков М.Ю., Соколова И.А., Склянская О.А.** Современные подходы к диагностике и лечению лейомиом желудка: данные литературы и описание собственного наблюдения 6,81
- Ивашкин В.Т., Буеверова Е.Л., Драпкина О.М.** Абдоминальная боль в практике врача-интерниста 2,59
- Климушева Т.А.** Синдром раздраженного кишечника глазами психиатра 4,82
- Козлова И.В., Чумак Е.П.** Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики .. 6,75
- Креймер В.Д., Коган Е.А., Тюрин В.П.** Об эндоскопической визуализации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при различной хронической патологии 4,74
- Лапшин А.В., Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.** Нестандартные ситуации в лечении больных хроническим гепатитом С.... 2,72
- Лемешко З.А.** Показания к ультразвуковому исследованию брюшной полости 1,69
- Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Суханова Г.А., Галстян Г.М., Гржимоловский А.В., Карагюлян С.Р., Франк Г.А.** Атипичный лимфогранулематоз или типичный ANCA-ассоциированный васкулит с поражением печени и кишечника?.... 5,71
- Маев И.В., Жилиев Е.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А., Березутская О.Е., Головкина Н.Л.** Болезнь Уиппла..... 5,80
- Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.** Патогенетическое обоснование применения полиферментных препаратов при лечении болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом 2,65
- Хазанов А.И., Калинин А.В., Буторова Л.И., Долинский А.Г., Дзюба К.В., Пехташев С.Г., Жуков С.А.** Успешное лечение тяжелой формы острого алкогольного гепатита и спонтанного бактериального перитонита..... 2,79
- Дискуссия**
- Лукина Е.А.** Отзыв на статью Л.В. Тарасовой и А.А. Евдокимовой «Ксантогранулема с поражением тонкой, толстой кишки и брюшины – редкая форма злокачественного гистиоцитоза» . 3,85
- Информация**
- Шептулин А.А., Дуболазова Ю.В.** Обсуждение проблемы хронического гепатита С в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007) 2,84
- Шептулин А.А., Курбатова А.А.** Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007)..... 1,73
- Резолюция 2-го Всероссийского съезда колопроктологов 1,78
- Резюме диссертаций:
информация из ВАК России 1,82; 2,88; 3,87; 4,87; 5,91
- Правила для авторов 1,92; 3,91
- Перечень статей, опубликованных в XVIII томе за 2008 г. 6,88
- Список авторов..... 6,91

Список авторов

- Агапов М.Ю.4,77
 Албегова М.Б.5,54
 Александрова И.В.4,38
 Алексеева Е.П.4,28
 Апарцин К.А.5,45
 Артамонов В.В.4,38
 Арутюнов А.Г.4,28
- Базикян Э.А.4,32
 Балашов А.В.1,38
 Барсуков А.С.4,77
 Бахмет А.А.5,38
 Белоконь Т.М.3,77
 Белоусова С.В.1,52
 Беляев А.М.3,73
 Березутская О.Е.5,80
 Благодарный Л.А.3,66
 Бобров А.Н.6,51
 Болквадзе Э.Э.1,52
 Будзинский С.А.6,57
 Буеверов А.О.2,72
 Буеверова Е.Л.2,59
 Бурагина Т.А.5,80
 Бурков С.Г.4,28
 Буторова Л.И.2,79
- Валуйских Е.Ю.6,68
 Василенко И.В.5,86
 Васильев А.П.2,18,28; 6,51
 Веселов А.В.2,48
 Воевода М.И.6,68
 Володин Н.Н.5,54
 Воробьев Г.И.5,65
- Галеев Ю.М.5,45
 Галстян Г.М.5,71
 Гарбузенко Д.В.6,14
 Гейвандова Н.И.6,38
 Генерозов Э.В.4,53
 Герман Е.Н.2,4
 Глушенков Д.В.4,43
 Говорун В.М.4,53; 6,27
 Головенко О.В.1,45; 2,48
 Головкина Н.Л.5,80
 Голофеевский В.Ю.6,22
 Голубев Н.Н.4,53
 Гольдберг О.А.5,45
 Гордовская Н.Б.2,42
 Гржимоловский А.В.5,71
 Гриневич В.Б.6,43
 Губергриц Н.Б.3,77; 5,86
 Гудзовская Д.А.6,38
- Дворецкий С.Ю.3,73
 Дегтерев Д.Б.3,73
- Дегтярева А.В.5,54
 Демура Т.А.3,15
 Денисов Н.Л.6,22
 Детюченко В.П.3,41
 Дзюба К.В.2,79
 Дичева Д.Т.5,80
 Долинский А.Г.2,79
 Домникова А.А.2,28
 Донова Л.В.4,38
 Доронин В.А.3,48
 Драпкина О.М.2,59; 5,12
 Дуболазова Ю.В.2,84; 6,81
- Егоркин М.А.1,52
- Жиляев Е.В.5,80
 Жуков С.А.2,79
 Жученко А.П.5,65
- Завикторина Т.Г.3,34
 Загоренко Ю.А.5,86
 Захаржевская Н.Б.4,53
 Захарова Т.И.3,25
- Иванова Е.В.6,33
 Ивашкин В.Т.2,4,12,35,59,72;
 3,15,25; 4,4,43,53;
 5,12,23; 6,22,81
- Ивлев А.С.2,28
 Игонин В.А.2,28; 6,51
 Исаева Г.Ш.4,14
- Калинин А.В.1,59; 2,79
 Капуллер Л.Л.3,66
 Караголян С.Р.5,71
 Кардашева С.С.3,15
 Каримова А.М.6,4
 Карпов С.В.6,43
 Картавенко И.М.5,23
 Кашеваров С.Б.6,81
 Кветной И.М.1,38; 3,41
 Кириллов В.И.3,34
 Китчиева Г.М.5,65
 Климушева Т.А.4,82
 Коваль Е.В.5,45
 Коган Е.А.3,15; 4,74
 Кожин Д.Г.1,52
 Козлова И.В.6,75
 Козловская Л.В.2,42
 Коньков М.Ю.3,15; 5,23; 6,81
 Коплатадзе А.М.1,52
 Копривица Н.Б.5,23
 Корнева Т.К.2,48
 Корочаева Ю.В.2,42
 Корочина И.Э.1,26
- Костарев И.В.3,66
 Костин П.А.4,53
 Косторная И.В.6,38
 Кравчук Ю.А.6,43
 Креймер В.Д.4,74
 Кувшинов Ю.П.3,25
 Кузьмин-Крутецкий М.И.3,73
 Курбатова А.А.1,73
 Курилович С.А.6,68
 Кучерявый Ю.А.
 Кучерявый Ю.А.3,4,48; 4,53;
 5,4; 6,27
- Лапина Т.Л.4,53; 5,23; 6,81
 Лапшин А.В.2,72
 Лемешко З.А.1,69; 6,81
 Лепехова С.А.5,45
 Лишманов Ю.Б.5,45
 Лобзин Ю.В.6,22
 Лукашевич Г.М.5,86
 Лукина Г.И.4,32
 Лукина Е.А.3,85; 5,71
 Любезнова И.Ю.4,53
 Лягина И.А.2,48
- Маев И.В.3,4,48; 4,32,53;
 5,4,80; 6,27
- Маевская М.В.2,4,12,35,72
 Макаруч П.А.1,45
 Максимов В.Н.6,68
 Малихова О.А.3,25
 Маммаев С.Н.6,4
 Мансуров Ю.В.4,69
 Мехтиев С.Н.6,43
 Милова-Филиппова Л.А.3,41
 Михайлова Т.Л.1,45
 Михалев А.И.5,33
 Момыналиев К.Т.6,27
 Морозова М.А.2,12
 Мухин Н.А.2,42
 Мухина Е.В.4,32
 Мухина Ю.Г.5,54
 Мыльников А.Г.6,57
- Назаров В.А.1,52
 Напалкова Н.Н.6,81
 Николаева Е.Н.4,32
- Оганесян Т.С.5,4; 6,27
 Ондос Ш.А.2,35
 Онуфриева Е.К.3,34
 Онуфриевич А.Д.2,28
 Орлов С.Ю.6,57
 Орлова Л.П.3,66
 Осадчук А.М.1,38; 3,41

Осадчук М.А.....	1,38	Симон А.	2,55	Франк Г.А.	5,71
Осипенко М.Ф.	6,68	Синяченко О.В.....	3,77	Фролов С.А.	3,66
Павленко А.В.	2,42	Скворцов С.В.	6,51	Хазанов А.И.	2,18,28,79; 6,51
Павлов А.И.....	2,18,28; 6,51	Склянская О.А.....	3,15; 4,53; 5,23; 6,81	Халиф И.Л.	1,45
Павлов Ч.С.	2,35; 4,43	Соколова И.А.	6,81	Хожаев А.А.....	1,56
Паньков А.Г.	6,57	Солдатский Ю.Л.	3,34	Хорошилов С.Е.	2,18
Пасько А.И.	2,28	Сперанский А.И.	2,42	Чернякевич С.А.....	5,33
Пахомова И.Г.....	2,65	Степнов М.В.	6,33	Чистякова О.В.	3,25
Первакова Э.И.	4,38	Стилиди И.С.....	3,25	Чумак Е.П.	6,75
Петров Д.Ю.	6,33	Стрыгина Ю.В.	3,34	Шаповальянц С.Г.	6,57
Пехташев С.Г.	2,18,79	Суханова Г.А.	5,71	Шептулин А.А.....	1,73; 2,84; 3,62; 4,23; 5,17,62; 6,64,81
Пирогов С.С.	3,25	Сысоева Е.П.	5,71	Шипова Т.М.	4,28
Плюснин С.В.	2,18,28; 6,51	Таран Н.А.....	4,77	Широких А.В.....	6,43
Погосова И.Е.	3,34	Таширова Е.А.....	5,54	Штерн Р.Д.	2,18
Поддубный Б.К.	3,25	Ткачук В.А.	2,42	Шулейкина И.М.	6,81
Помазкин В.И.	4,69	Торрес Э.А.	5,17	Шумейко Н.К.	3,34
Пономарев С.Л.....	2,18	Трухманов А.С.....	3,15,25,48	Юдин О.И.	5,33; 6,33
Попов М.В.....	5,45	Тубашов В.В.	5,33	Юрьева Е.Ю.	4,53
Разумовский А.Ю.	5,54	Туманова Е.Л.	5,54	Ягода А.В.	6,38
Рыжков Е.Ф.	4,77	Тюрин В.П.....	4,74		
Салато О.В.	5,45	Успенский Ю.П.....	2,65		
Самоходская Л.М.	2,42	Файнерман В.Б.	3,77		
Самсонов А.А.	4,63	Федорченко О.А.....	5,86		
Светлова И.О.	6,68	Федоров Е.Д.	5,33; 6,33		
Селезнева О.В.....	6,27	Филон А.Ф.....	5,65		
Семенцов П.Н.	2,18				