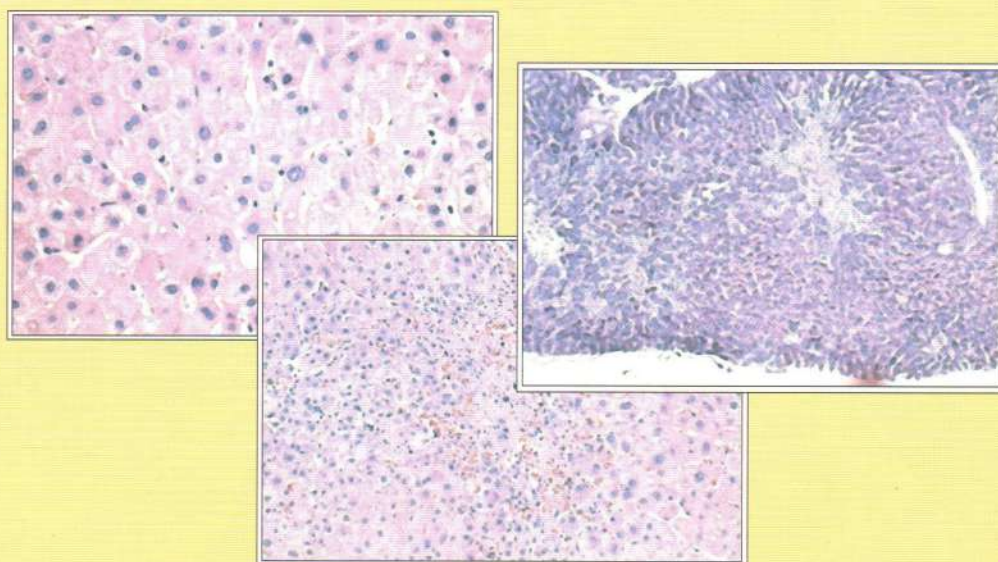


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина при лекарственном поражении печени.
Пояснения на с. 22–29

№4

Юбилей
XXIII
Лом
1993 – 2013

2013

Лекции и обзоры

Геннадий Феодосьевич Коротько (К 85-летию со дня рождения)	4
<i>Г.Ф. Коротько</i> Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез в нетрадиционном ракуре	6

Оригинальные исследования

<i>С.Г. Шаповальянц, Т.Б. Ардасенов, А.Г. Паньков, С.А. Будзинский, В.С. Веселова</i> Сложный холедохолитиаз — результат запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни	15
--	----

Гепатология

<i>П.Е. Ткаченко, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени	22
<i>Т.М. Игнатова, Т.Н. Лопаткина, В.П. Чуланов, Е.В. Гайдашева, С.Н. Бацких, Г.В. Михайловская, Д.Т. Абдурахманов, С.Ю. Карпов, Е.Н. Никулкина, О.А. Чернова</i> Отдаленные результаты противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, достигших стойкого вирусологического ответа	30
<i>И.И. Комкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Будесонид в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения: результаты рандомизированного исследования	37

Методические рекомендации

<i>М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, Е.Н. Герман</i> Правила обследования пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз	45
---	----

Новости колопроктологии

<i>Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина</i> Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника	69
<i>Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, О.М. Бирюков, А.А. Мудров, Л.П. Орлова, А.А. Тихонов, Ю.А. Джанаев, М.А. Войнов</i> Отдаленные результаты хирургического лечения ректоцеле	79

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России	86
Правила для авторов	91

Contents	РЖГГК ◦ 4, 2013
The lectures and reviews	
Anniversary. Gennady F. Korotko (To the 85 th birthday anniversary).....	4
G.F.Korotko Enzyme-secretory activity of digestive glands: non-conventional approach	6
Original investigations	
S.G. Shapovalyants, T.B. Ardasenov, A.G. Pankov, S.A. Budzinsky, V.S. Veselova Complex choledocholithiasis – result of overdue surgical treatment of gallstone disease	15
Hepatology	
P.Ye. Tkachenko, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin Polymorphism of genes and drug-induced liver injury	22
T.M. Ignatova, T.N. Lopatkina, V.P. Chulanov, Ye.V. Gaydasheva, S.N. Batskikh, G.V. Mikhaylovskaya, D.T. Abdurakhmanov, S.Yu. Karpov, Ye.N. Nikulkina, O.A. Chernova Long-term results of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C with sustained virologic response.....	30
I.I. Komkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin Budesonide in treatment of alcohol-induced severe hepatitis: results of randomized trial.....	37
Guidelines	
M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin, Ye.N. German Rules for investigation of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity	45
News of coloproctology	
Ye.A. Konovich, I.L. Khalif, M.V. Shapina Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases	69
Yu.A. Shelygin, A.Yu. Titov, O.M. Biryukov, A.A. Mudrov, L.P. Orlova, A.A. Tikhonov, Yu.A. Dzhanyayev, M.A. Voynov Long-term results of rectocele surgical treatment	79
Information	
Thesis abstracts: information from the Higher attestation comission	86
Rules for authors	91

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии		Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала	
№ 4 • Том 23 • 2013			
Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology			
Volume 23 • № 4 • 2013			
Учредитель: Российская гастроэнтерологическая ассоциация		Editor-in-chief V.T.Ivashkin	
Издатель: ООО «ДжиЭйчСи»		Editorial Manager T.L.Lapina (E-mail: editorial@gastro-j.ru)	
Периодичность издания: 1 раз в 2 месяца		Editorial board Ye.K.Baranskaya A.O.Buyeverov S.A.Bulgakov P.S.Vetshev O.M.Drapkina A.V.Kalinin (deputy editor-in-chief) A.V. Kononov Z.A.Lemeshko A.F.Loginov I.V.Mayev M.V.Mayevskaya (deputy editor-in-chief) I.G.Nikitin A.V.Okhlobystin Ch.S. Pavlov Yu.M.Pantsyrev E.A. Poluektova S.I.Rapoport A.P. Seryakov Yu.V.Tel'nykh A.S.Trukhmanov (deputy editor-in-chief) P.V.Tzar'kov S.A.Chernyakevich A.A.Sheptulin (deputy editor-in-chief) O.S.Shifrin	
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 сайтах www.gastro-j.ru, www.m-vesti.ru			
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru			
Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки России, в которых должны быть опу- бликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук			
Перепечатка материалов только с разрешения главного редактора и издателя			
Ответственность за достовер- ность рекламных публикаций несут рекламодатели			
© Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии			
Главный редактор В.Т.Ивашкин		Editor-in-chief V.T.Ivashkin	
Ответственный секретарь Т.Л.Лапина (Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)		Editorial Manager T.L.Lapina (E-mail: editorial@gastro-j.ru)	
Редакционная коллегия Е.К.Баранская А.О.Буеверов С.А.Булгаков П.С.Ветшев О.М.Драпкина А.В.Калинин (зам. главного редактора) А.В. Кононов З.А.Лемешко А.Ф.Логинов И.В.Маев М.В.Маевская (зам. главного редактора) И.Г.Никитин А.В.Охлобыстин Ч.С. Павлов Ю.М.Панцырев Е.А. Полуэктова С.И.Рапопорт А.П. Серяков Ю.В.Тельных А.С.Трухманов (зам. главного редактора) П.В.Царьков С.А.Чернякевич А.А.Шептулин (зам. главного редактора) О.С.Шифрин		Editorial board Ye.K.Baranskaya A.O.Buyeverov S.A.Bulgakov P.S.Vetshev O.M.Drapkina A.V.Kalinin (deputy editor-in-chief) A.V. Kononov Z.A.Lemeshko A.F.Loginov I.V.Mayev M.V.Mayevskaya (deputy editor-in-chief) I.G.Nikitin A.V.Okhlobystin Ch.S. Pavlov Yu.M.Pantsyrev E.A. Poluektova S.I.Rapoport A.P. Seryakov Yu.V.Tel'nykh A.S.Trukhmanov (deputy editor-in-chief) P.V.Tzar'kov S.A.Chernyakevich A.A.Sheptulin (deputy editor-in-chief) O.S.Shifrin	
Редакционный совет С.А.Алексееenko О.Я.Бабак Э.И.Белобородова Э.Г.Григорян А.Р.Златкина Г.Ф.Коротько С.А.Курилович В.А.Максимов С.Н.Маммаев Ю.Х.Мараховский Г.А.Минасян О.Н.Минушкин И.А.Морозов Ю.Г.Мухина А.И.Пальцев Л.К.Пархоменко В.Д.Пасечников С.Д.Подымова Г.В.Римарчук В.И.Симоненков А.В.Ткачев Е.Д.Федоров И.Л.Халиф Г.В.Цодиков А.В.Шапошников		Editorial council S.A.Alexeyenko O.Ya.Babak E.I.Byeloborodova E.G.Grigoryan A.R.Zlatkina G.F.Korot'ko S.A.Kurilovich V.A.Maximov S.N.Mamayev Yu.Kh.Marakhovsky G.A.Minasyan O.N.Minushkin I.A.Morozov Yu.G.Mukhina A.I.Pal'tsev L.K.Parkhomenko V.D.Pasyechnikov S.D.Podymova G.V.Rimarchuk V.I.Simonenkov A.V.Tkachev Ye.D.Fedorov I.L.Khalif G.V.Tsodikov A.V.Shaposhnikov	
		Хабаровск Харьков Томск Ереван Москва Краснодар Новосибирск Москва Махачкала Минск Ереван Москва Москва Москва Новосибирск Харьков Ставрополь Москва Москва Санкт-Петербург Ростов-на-Дону Москва Москва Москва Ростов-на-Дону	
		Khabarovsk Kharkov Tomsk Yerevan 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	

Геннадий Феодосьевич Коротько

(К 85-летию со дня рождения)

Anniversary. Gennady F Korotko
(To the 85th birthday anniversary)



14 декабря 2013 г. исполняется 85 лет **Геннадию Феодосьевичу Коротько** — одному из ведущих физиологов нашей страны. Свой путь в науку он начал 17-летним студентом первого курса, работая одновременно препаратором кафедры нормальной физиологии Ташкентского медицинского института. Его учителями и наставниками были заведующие этой кафедрой Н.В. Данилов, а затем А.Ю. Юнусов. По окончании института Г.Ф. Коротько продолжил работу на кафедре. С этого времени (1949 г.) он не прерывал связи с физиологией в качестве преподавателя медицинских вузов до конца 2009 г. В 1954 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную физиологии желудка в жарком климате.

В 1956 г. Геннадия Феодосьевича направляют в Андижан для организации и заведования кафедрой нормальной физиологии медицинского института. Этой кафедрой он заведовал до конца апреля 1992 г., т. е. 36 лет.

В 1959 г. в возрасте 31 года Г.Ф. Коротько защитил докторскую диссертацию, также посвященную физиологии пищеварения в жарком климате, а в 1961 г. получил звание профессора. Возглавляемая им кафедра является учебным и научным подразделением, на ее базе выполняются научные исследования сотрудников кафедры, студентов-кружковцев, экспериментальные фрагменты исследований клиницистов. На базе кафедры была организована ЦНИЛ института. На молодого физиолога обратили внимание и содействовали ему в работе ведущие физиологи страны — К.М. Быков, И.Т. Курцин, Г.К. Шлыгин, А.В. Соловьев, позже началось многолетнее сотрудничество с А.М. Уголевым. Андижанские физиологи поддерживали творческие связи со многими научными и вузовскими коллективами страны, неоднократно Андижанский мединститут избирался местом проведения солидных научных мероприятий. Г.Ф. Коротько в тот период состоял членом ряда проблемных комиссий АН и АМН СССР, редакционных советов журналов, Большой медицинской энциклопедии. В течение нескольких лет он возглавлял проблемную комиссию «Пищеварение» научного совета РАН «Физиологические науки», готовил научные и педагогические кадры.

В 1992 г. Г.Ф. Коротько был переведен в Краснодар на должность заместителя директора по науке организованного В.И. Оноприевым Российского центра хирургической гастроэнтерологии с исполнением дополнительных обязанностей на кафедре нормальной физиологии Кубанской госмедакадемии. В эти годы ведутся интенсивные экспериментальные работы, но основное внимание сосредоточено на клинко-физиологических исследованиях, совместных работах с клиницистами — гастроэнтерологами и хирургами. Особое место отводится клинко-

диагностическим исследованиям, внедрению в практику физиологически обоснованных методов функциональной диагностики и коррекции пищеварительных функций.

Ранним научным направлением школы Г.Ф. Коротько были экспериментальные исследования пищеварения в жарком климате. Позже он изучал экзо- и эндосекрецию ферментов пищеварительными железами. Еще одно направление — исследование механизмов пищеварительных функций. На основе результатов уникальных экспериментов было создано новое представление о топографии желудочного пищеварения, его конвейерной организации, что нашло подтверждение в клинических условиях.

Юбилар со своими сотрудниками предложил и разрабатывал новые идеи об экзокринной деятельности поджелудочной железы, механизмах срочной адаптации секреции ферментов к нутриентному составу дуоденального химуса на основе созданной концепции модульной морфофункциональной организации железы. Приоритетны экспериментальные данные Г.Ф. Коротько и его учеников о сигнальных свойствах экзо- и эндосекретируемых пищеварительными железами ферментов.

Секреторная деятельность пищеварительных и непещеварительных желез — одна из проблем, которая разрабатывается этой школой многие годы. Результаты работ существенно расширили представления о происхождении гидролитических ферментов в составе секретов и нашли применение в клинко-диагностической практике.

Г.Ф. Коротько — яркий вузовский лектор, создатель оригинальных иллюстраций к учебным материалам, докладам, руководствам и др. Его 60-летняя педагогическая деятельность в медицинских вузах отмечена благодарным признанием слушателей, высокой оценкой специалистов на научных форумах. После ликвидации в 2009 г. Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии Г.Ф. Коротько — научный консультант в городской больнице № 2 Краснодара. Им подготовлено 66 кандидатов и 14 докторов наук, он является автором 22 монографий, автором и соавтором восьми вузовских учебников и руководств, соредактором трех недавних изданий учебника «Физиология человека», автором около 570 печатных работ, десятка патентов, научного открытия, участником многих международных и национальных форумов.

Геннадий Феодосьевич — заслуженный деятель науки Узбекистана и Кубани, лауреат премии Правительства России, имеет награды за многолетний творческий труд педагога и ученого, участника Великой Отечественной войны. Несомненные заслуги ученого и педагога сочетаются у Г.Ф. Коротько со скромностью, интеллигентностью, строгой моралью, требовательностью к себе и сотрудникам.

Администрация городской больницы № 2, ученики и коллеги, редколлегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» желают юбиляру доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез в нетрадиционном ракурсе

Г.Ф. Коротько

ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края
Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения городская больница № 2
«Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»

Enzyme-secretory activity of digestive glands: non-conventional approach

G.F.Korotko

Federal state-funded healthcare institution Regional hospital N 2,
Ministry of Healthcare of Krasnodar region

Цель обзора. Представить результаты исследований автора и его сотрудников, соответствующие литературным сведениям о транспорте ферментов пищеварительных желез в кровь, физиологическом назначении данного процесса, сигнальной роли ферментов.

Основные положения. Пищеварительные железы дуакринные. Из желез в кровоток ферменты транспортируются путем эндосекреции glandulocytov, резорбции из выводных протоков желез и про-света тонкой кишки.

Экзосекреты желез имеют два пула ферментов: заново секретированные и рекретированные из крови. Ферменты рекретируются и непищевари-тельными железами. Ферменты полости желудочно-кишечного тракта и циркулирующие с кровотоком выполняют гидролитическую и сигнальную роль. Последняя реализуется в системе пищеварения и вне ее. Протоковая система желез принимает участие в регулируемом эндо-экзосекреторном пере-распределении ферментов.

Заключение. Экзо-, эндосекретированные и резорбированные ферменты пищеварительных

The aim of review. To present results of original studies of the author and his collaborators, conforming to literature data on transport of digestive enzymes to blood, physiological role of this process and signal role of enzymes.

Key points. Digestive glands have dual function mode. Enzymes are transported from glands to blood flow by endosecretion of glandular cells, resorption from ducts and lumen of small intestine.

Exosecretions of glands have two pools of enzymes: de novo secreted and recreted from the blood. Enzymes are recreted by nondigestive glands as well. Enzymes of the gastro-intestinal tract lumen and circulating in the blood carry out hydrolytic and signal function. The latter is realized both within digestive system and outside of it. The gland ductal system takes part in adjustable endo- and exosecre- tory enzyme redistribution.

Conclusion. Endosecreted, exosecreted and resorbed enzymes of digestive glands play role not only as accelerators of nutrient hydrolysis, but also signal molecules in modulation of alimentiry and nondigestive body functions. The ductal system of glands partici-

Коротько Геннадий Феодосьевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант МБУЗ ГБ № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение». Контактная информация: Korotko@rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2
Korotko Gennady F — Dr. Sci. Biol., professor, scientific adviser of Federal state-funded healthcare institution Regional hospital N 2, Ministry of Healthcare of Krasnodar region. Contact information: Korotko@rambler.ru; 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan street, 6/2.

желез играют роль не только катализаторов гидро-лиза нутриентов, но и сигнальных молекул в модуля-ции пищеварительных и непищеварительных функ-ций организма. Протоковая система желез участву-ет в регулируемых трансформациях ферментного спектра экзосекретов.

Ключевые слова: ферменты пищеварительных желез, эндосекреция, рекреция, резорбция, сиг-нальная роль.

pates in adjustable transformations of enzyme spectrum of exosecretions.

Key words: enzymes of digestive glands, endocrine secretion, recretion, resorption, signal role.

Важнейшим компонентом секретов пищева-рительных желез являются гидролитиче-ские ферменты, на протяжении всего пище-варительного тракта производящие в несколько этапов последовательную химическую деградацию (деполимеризацию) нутриентов пищи до стадии мономеров, которые абсорбируются слизистой оболочкой тонкой кишки и используются макро-организмом как энергетический и пластический материал. Следовательно, гидролазы пищева-рительных секретов выступают в роли важнейшего фактора жизнеобеспечения организма человека и животных. Синтез гидролитических ферментов glandulocytovами пищеварительных желез осущест-вляется согласно общим законам синтеза белков, и в настоящее время механизмы данного процесса детально исследованы [37]. Обеспечение диге-стивной деятельности пищеварительного тракта составляет традиционный аспект экзосекреторной ферментовыделительной деятельности желез, что является предметом большинства учебных и науч-ных публикаций.

В предлагаемой статье рассматриваются про-явления ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез, которую мы обозначили как нетрадиционную, непосредственно не направ-ленную на реализацию гидролиза питательных веществ и явившуюся объектом нашего многолет-него исследовательского внимания.

Прежде всего обратимся к факту наличия гидролитических ферментов пищеварительных желез не в полости пищеварительного тракта (где гидролазы реализуют полостное пищеварение) и не на поверхности слизистой оболочки тонкой кишки (где гидролазы производят пристеночное пищеварение), а в составе циркулирующей крови.

Постулируются три основных пути транспорта гидролаз в кровоток.

Во-первых, это эндосекреция ферментов глан-дулоцитами. Согласно унитарной теории эволю-ционного происхождения секреции А.М. Уголева [33, 34], поддержанной морфологами [8, 9, 31, 37], секреция возникла из неспецифической экс-креции, существующей на любой ранней стадии эволюции живого как компонент обмена веществ между внутриклеточной и внеклеточной среда-ми в форме удаления из клетки ее метаболитов. В роли последних из клетки удаляются специ-

фические и неспецифические для данной клетки вещества — ферменты, гормоны и др. В результате естественного отбора может происходить форми-рование секреции специфического продукта, что становится полезным функциональным признаком конкретного эндо- или экзокринного органа, в котором синтез и эндо- или экзоэкспорт специ-фических веществ является доминирующим при-знаком. А.М. Уголев аргументирует это представ-ление нестрогим полярным транспортом секретор-ного продукта в клетке и его выделением из нее через апикальную и базолатеральную мембраны. Поэтому в поддержку своей теории А.М. Уголев называет наличие в составе секретов пищева-рительных желез гормонов, а в крови — фермен-тов. Впрочем, гормоны в составе экзосекретов имеют и рекреторное происхождение, что явля-ется предметом рассмотрения в настоящей статье. Неэндокринные клетки образуют многие гормоны и им подобные вещества [13].

Во-вторых, гидролазы происходят путем их резорбции из протоков пищеварительных желез («уклонение» ферментов). Это нормальный физиологический процесс дуакринии на уровне железы. Он в большой мере определяется величи-ной внутрипротокового гидростатического давле-ния секрета и проницаемостью гистогематического барьера желез. Что касается внутрипротокового давления, то оно формируется скоростью транс-порта экзосекрета в протоковую систему желез и сопротивлением оттоку секрета из нее. Чем больше скорость экзосекреции и сопротивление оттоку экзосекрета из протоков, тем выше внутри-протоковое давление. Эта общая закономерность гидродинамики доказана в деятельности слюнных, желудочных и поджелудочной желез в норме и при патологии [15, 18, 19]. В условиях повы-шенного внутрипротокового давления секрета воз-растает эндосекреторный транспорт секреторного продукта из glandulocytov и полости протоков желез, а также меняется их экзосекреция [15, 18].

Для секреции поджелудочной железы выявле-на следующая закономерность. При умеренном повышении внутрипротокового давления секрета (10–15 см вод. ст.) возрастает секреция электро-литов дуктулоцитами при неизменной секреции ферментов ациноцитами. Видимо, это имеет зна-чение для снижения вязкости секрета, так как ее

повышение является естественной причиной возросшего внутрипротокового давления и затрудненности оттока секрета из протоковой системы железы. При более высоком давлении секрета в протоках (20–40 см вод. ст.) секреция дуктулоцитов и ациноцитов снижается путем торможения их секреторной активности с рецепторов протоков железы посредством рефлекторного и серотонинового механизмов [18] с градуально уменьшающейся экзосекрецией электролитов и ферментов. Это рассматривается как защитный механизм саморегуляции секреции желез, особенно актуальный в деятельности поджелудочной железы. Одновременно происходит градуальное увеличение эндосекреторного транспорта ферментов, что особенно четко проявляется в повышении ферментативной активности лимфы и дебита ферментов в составе лимфы грудного протока [17, 21].

Традиционно протоковой системе поджелудочной и слюнных желез отведена секреторная и реабсорбционная роль, а также пассивная роль дренажа образованного секрета, перемещаемого секреторным давлением по его градиенту. В транспорте панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку большое значение придается сложно управляемому сфинктеру Одди [16, 18]. Гистологические исследования протоковой системы поджелудочной и слюнной желез здорового человека показали наличие в ней (за исключением вставочных протоков) активных и пассивных клапанов четырех типов [15, 30]. Первые (полипообразные, угловые, мышечно-эластические подушки) в отличие от вторых (створчатые внутридольковые) имеют в своем составе лейомиоциты. Их сокращение открывает просвет протока, а при расслаблении миоцитов его просвет перекрывается. Протоковые клапаны определяют общий и раздельный транспорт секрета из регионов железы, депонирование его в микрорезервуарах протоков и высвобождение из данных резервуаров в зависимости от градиента давления по сторонам клапана. Микрорезервуары имеют лейомиоциты, сокращение которых при открытом клапане способствует выведению депонированного секрета в дистальном направлении. Клапаны протоков препятствуют рефлюксу желчи в панкреатические протоки и ретроградному току секрета поджелудочной железы [6, 18].

Нами в экспериментах на собаках показана регулируемость клапанного аппарата протоковой системы поджелудочной железы некоторыми миотониками и миолитиками, влияниями с рецепторов протоков и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Это положено в основу предложенной нами парадигмы модульной морфофункциональной организации экзосекреторной деятельности поджелудочной железы, признанной открытием [17, 18].

Секреторный регион железы представлен пулом ацинусов, дуктулоцитов и несекреторных

протоковых элементов, объединенных в функциональные модули нескольких типов, каждый из которых имеет характерную для него реактивность к разным стимуляторам и ингибиторам их функциональной активности. Следовательно, в составе модуля ацинусы и дуктулоциты представляют его секреторный компонент, а протоковая система с клапанными структурами и микродепо секрета — транспортный компонент.

Разновременная секреторная активность регионов — это, видимо, закономерность в деятельности пищеварительных желез. Она отмечена в секреции ферментов не только поджелудочной железы, но и слюнных желез [19]. В качестве аналогичного явления можно рассматривать асинхронность активности секреторных полей желудка в выделении пепсиногенов [15]. Нами показана такая топографическая перемежающаяся асинхронность как в стимуляции, так и торможении панкреатического ферментовыделения [6, 17, 18], аргументирующая модульную организацию секреции желез. Согласно вышеназванным представлениям, реализуется срочная адаптация спектра ферментов смешанного секрета поджелудочной, возможно, и других желез к виду принятой пищи и составу нутриентов содержимого пищеварительного тракта. Однако развитие данных адаптационных представлений выходит за пределы задач настоящего обзора, относясь к традиционным аспектам панкреатического ферментовыделения.

С учетом резорбции ферментов из протоковой системы поджелудочной железы, зависимости резорбции от гидростатического давления секрета в полости протоков, в первую очередь в полости расширенных этим давлением фенестрированных резервуаров секрета, указанный фактор в большей мере определяет количество панкреатических ферментов, транспортируемых в интерстиций, ее лимфо- и кровотоки в норме и при нарушении оттока экзосекрета из протоковой системы железы [17]. Этот механизм является важнейшим в поддержании уровня панкреатических, слюнных и желудочных гидролаз в циркулирующей крови в норме и его нарушении при патологии. Следовательно, миотоники клапанов способствуют выведению секрета из железы, а миолитики препятствуют этому, повышают внутрипротоковое давление секрета и увеличивают транспорт его ферментов в интерстиций, приводят к гиперферментемии, а также участвуют в механизме острого панкреатита (например, послеоперационного). Блокада данного патогенного процесса путем анестезии протоковых или парапанкреатических рецепторов и применения миотоников или снижения рилизинга миолитиков (в том числе панкреатических ферментов, соматостатина и его аналогов) оказывает панкреатопротективное действие [6, 17].

В-третьих, доказана резорбция панкреатических ферментов из тонкой кишки [4, 5, 25, 38, 39, 46]. По результатам исследований ряда авторов [46], из тонкой кишки человека и лабораторных животных всасывается 40–70% трипсина, химо tripsина, амилазы. В опытах *in vitro* на вывернутых кусочках разных отделов тонкой кишки крыс нами отмечены резорбция амилазы, наиболее выраженная в дистальных отделах кишки, и существенное повышение скорости всасывания желчными кислотами и аутожелчью [25]. Согласно наблюдениям [2], из тонкой кишки в оттекающую от нее лимфу всасываются амилаза, мальтаза, липаза. Из кишки всасываются сигнальные молекулы белков-гормонов, ферментов, антигенов и антигенов [29].

Количество всасываемых из отрезков тонкой кишки ферментов *in vitro* может быть оценено достаточно точно, что невозможно утверждать относительно характеристики кишечного всасывания ферментов в естественных условиях по убыли активности нуклидной (или иной) метки в перфузируемом сегменте кишки, а также по нарастанию их в кровотоке. Поэтому многочисленные публикации с указанием размеров кишечной резорбции гидролитических ферментов воспринимаются настороженно.

Результаты проведенных нами острых экспериментов на собаках с перфузией аркад кровеносных сосудов брыжейки проксимального и дистального отделов тонкой кишки показали [22] более высокую амилолитическую активность эндотелия сосудов проксимального отдела по сравнению с дистальным. Видимо, это объясняется большим количеством ферментов, транспортируемых в кровотоки из поджелудочной железы, кровоснабжаемой совместно с двенадцатиперстной кишкой и имеющей общий венозный отток [11], по сравнению с всасыванием ферментов в дистальном отделе тонкой кишки. Исследования транспорта ферментов из кишечника и протоковой системы железы имеют не только научный, но и большой прикладной многоплановый интерес, в том числе в связи с методами энзимотерапии.

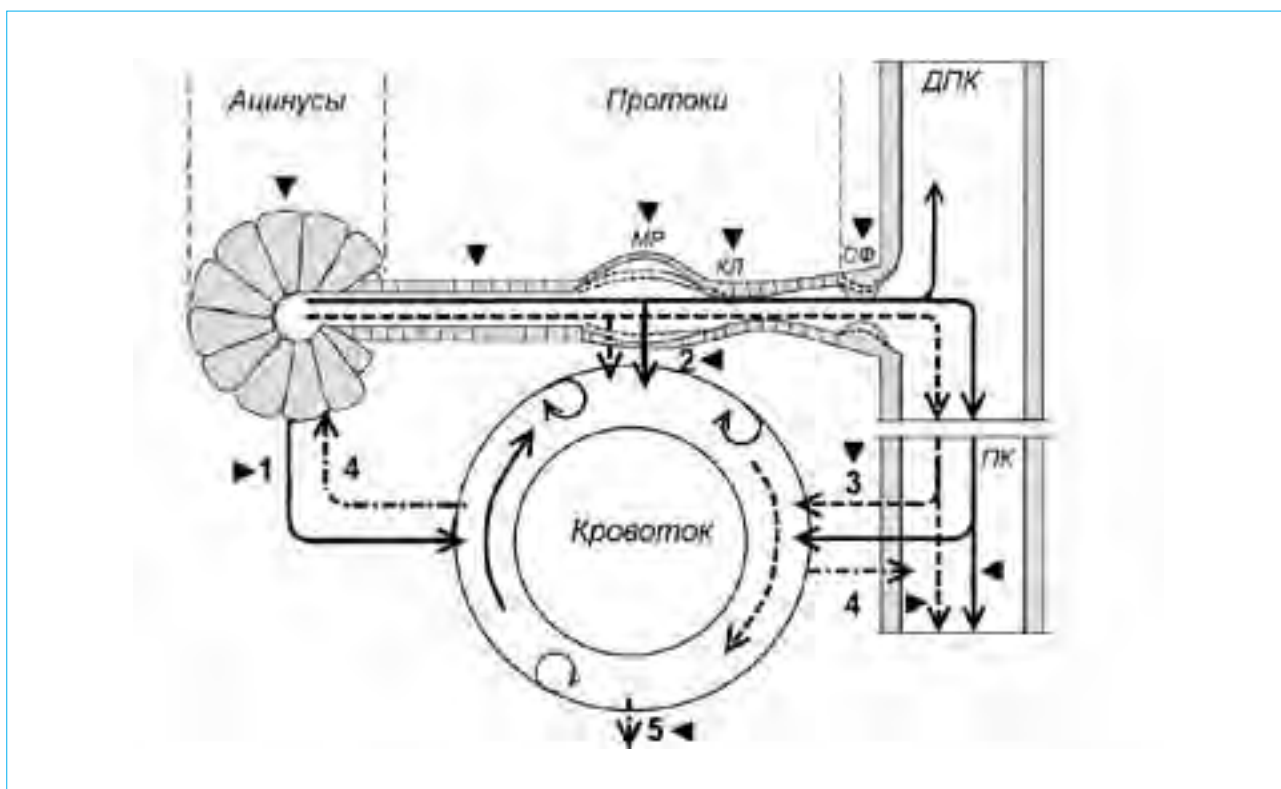
Апоптоз glanduloцитов также назван механизмом поставки в кровотоки ферментов, а некроз желез выступает важным механизмом гиперферментемии при патологии и чреват полиорганными нарушениями за счет энзимоинтоксикации [10, 17].

Таким образом, эндосекреция, резорбция ферментов из протоков желез и полости тонкой кишки в лимфу и кровь доказаны. Однако размеры данного транспорта в норме и при патологии остаются не определенными и в клинико-диагностической практике суммарно характеризуются по ферментативной активности плазмы или сыворотки крови и ренальному выделению гидролаз [3, 10, 12]. Для клинически здорового

человека характерно относительное постоянство ферментативной активности крови (ферментный гомеостазис) как результат количественной сопряженности транспорта гидролаз в кровотоки с их экскрецией из организма ренальными и экстраренальными путями и деградацией ферментов-белков сериновыми протеиназами [17]. Да и в самом кровотоке существенные подвижки ферментативной активности демпфируются и нивелируются несколькими механизмами. Существует динамическое равновесие между количеством ферментов, солюбилизованных в плазме крови и адсорбированных ее белками, а также ферментов, адсорбированных форменными элементами крови [17, 28]. Значительное количество ферментов адсорбировано из циркулирующего кровотока эндотелием кровеносных сосудов. При снижении количества солюбилизованных ферментов происходит их десорбция (или адсорбция) из названных депо [17]. При этом увеличение ренального выделения ферментов посредством диуретиков приводит к снижению количества ферментов солюбилизованных, но не сорбированных плазменными белками и форменными элементами крови [28].

Наличие указанных выше механизмов ферментного гомеостазиса становится причиной того, что у здорового человека не возникает постпрандиального повышения ферментативной активности сыворотки крови (хотя экзосекреция ферментов повышается многократно), а при панкреатической гиперферментемии (например, при остром панкреатите) постпрандиальное увеличение ферментативной активности сыворотки имеет место [7, 35]. Нами в ходе исследований констатировалось постпрандиальное повышение ферментативной активности и дебитов ферментов лимфы грудного протока, при этом без существенной гиперферментемии. Это можно объяснить разведением ферментов в большом объеме крови и тканевой жидкости, демпфированием поступления ферментов в кровотоки путем их адсорбции эндотелием сосудов и белками плазмы крови, а также, возможно, и другими вышеперечисленными механизмами [4, 17]. Каждый из них имеет пределы эффективности, за которыми происходит гипо- и гиперферментемия, т. е. они имеют место в определенном диапазоне гомеостатических подвижек.

На примере поджелудочной железы следует отметить регулируемость транспорта ферментов в экзосекреции ацинусов и дуктулоцитов, выведение секрета в двенадцатиперстную кишку посредством общеизвестных стимулирующих и тормозных рефлекторных и гуморальных механизмов (см. рисунок). Они принимают участие и в изменении потока ферментов в кровотоки, двуправленно влияя на эндосекрецию, резорбцию ферментов из протоковой системы железы и тонкой кишки, в чем немалое значение при-



Транспорт ферментов поджелудочной железы

1 — эндосекреция; 2 — резорбция ферментов из протоков поджелудочной железы (из микрорезервуаров секрета); 3 — резорбция ферментов из тонкой кишки; 4 — выведение ферментов из кровотока путем рекреции их поджелудочной железой и тонкой кишкой; 5 — ренальная и экстраренальная экскреция, метаболизация, ингибция ферментов. МР — микрорезервуары секрета, КЛ — клапаны в протоках, СФ — сфинктеры сосочка, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ПК — подвздошная кишка. Пулы ферментов: — панкреатический, - - - - - суммарный пул, - - - - - пул других желез, ▲ — регуляторные влияния

надлежит гидростатическому давлению секрета и концентрации ферментов в нем. Вторым фактором весьма значим в рекреции ферментов слюнными, панкреатическими, интестинальными glandулоцитами и энтероцитами, экстраренальной экскреции гидролаз.

Общезвестно, что функционально актуальные параметры организма гомеостатируются, и это должно быть отнесено к ферментам, молекулы которых обладают не только каталитическими, но и сигнальными свойствами. Наглядным примером проявления этих свойств является возвратное торможение экзосекреции поджелудочной железы ее аутосекретом с рецепторов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Действующим фактором в данном ингибирующем эффекте выступают панкреатические ферменты, прежде всего протеиназы.

В зависимости от дозы интрадуоденально вводимых ферментов торможение экзосекреции железы может быть генерализованным и селективным. В первом случае тормозится секреция всех компонентов секрета, уменьшается ее объем, во втором — тормозится секреция того компонента, который вводится в кишку. Генерализованное

торможение, более выраженное и длительное, вызывается дуоденальной инстилляцией высоких доз каждого панкреатического фермента или зимогена протеиназы, селективное торможение секреции — пороговыми дозами фермента. При их увеличении оно, являясь градуально зависимой ингибцией, переходит в генерализованное торможение [18].

Нами показано, что возвратное торможение секреции поджелудочной железы происходит и при кислой реакции (рН 2) дуоденального содержимого, т. е. в естественных условиях [18]. Однако многие исследователи тормозной эффект протеиназы связывают с протеолизом ими белковых рилизинг-факторов — стимуляторов панкреатической секреции. Такой посыл не объясняет ингибирующие секрецию эффекты интрадуоденально вводимых панкреатической и слюнной α -амилазы и панкреатической липазы [18], аналогичное действие внутривенно вводимых трипсиногена и химотрипсиногена, α -амилазы и липазы. Отметим, что ингибирующие секрецию эффекты трипсина и α -амилазы снимаются интрадуоденальным введением их специфических ингибиторов, а также соответствующими нутриентами, эндоген-

ными адсорбентами ферментов (желудочной и тонкокишечной слизями) и неспецифическими экзогенными их адсорбентами (активированными углями). Селективное и генерализованное торможение панкреатической экзосекреции вызывает также внутривенное введение трипсиногена, химотрипсиногена, амилазы и липазы [18]. Нами установлено, что торможение секреции парентеральным введением ферментов наиболее выражено у щенков, чем у взрослых собак, а торможение секреции интрадуоденальным введением ферментов — у взрослых собак, чем у щенков. Кроме того, у щенков селективность торможения секреции ферментов выражена в меньшей степени, чем у взрослых животных, что позволило сформулировать заключение об эволюции механизмов саморегуляции секреции ферментов поджелудочной железой [23].

Регуляторные эффекты ферментов из полости двенадцатиперстной кишки проявляются не только в возвратном торможении панкреатической секреции, но и в регуляции эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса. Интрадуоденальное введение ферментов и пероральный прием препаратов панкреатина ускоряют эвакуацию пищевого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку [15]. Это выступает важным компонентом заместительной энзимотерапии. Механизм эвакуаторного эффекта панкреатических гидролаз, как и эффекта возвратного торможения секреции поджелудочной железы, связан с уменьшением рилизинга холецистокинина, который является полипотентным дуоденальным регуляторным пептидом, в том числе важным фактором торможения желудочной эвакуации [16].

Накоплен экспериментальный материал о регуляторных эффектах гидролаз в составе крови. Как сказано выше, они вызывают возвратное торможение панкреатической секреции ферментов, что показано в хронических и острых опытах на животных [18], на изолированных *in vitro* органах [40, 41]. В последних наблюдали такой эффект в отношении экзосекреции одноименных ферментов инкубированной в питательном растворе железой, тогда как экзосекреция ею разноименных ферментов нарастала. Так, инкубация железы в физиологическом растворе с амилазой тормозит ее синтез, но увеличивает синтез химотрипсиногена; в растворе с химотрипсиногеном снижается его синтез, но нарастает синтез амилазы [41]. В проведенных нами хронических экспериментах на фистульных собаках наблюдалось увеличение секреции пепсиногена железами желудка при внутривенном введении трипсиногена [27], а также трипсиногена поджелудочной железой при внутривенном введении пепсиногена [20]. Подобные модулирующие эффекты отмечены в условиях стимулированной различными методами секреции и в активную фазу секреторной периодики

желез. Однако пусковых влияний умеренные экспериментально вызванные гиперферментемии не оказывали. С открытием вездесущих протеиназ-активируемых рецепторов такие модулирующие эффекты протеиназ нашли свое объяснение [42, 43, 47, 48], и мы в этом аспекте в печати интерпретировали полученные в экспериментах и клинике факты с акцентом на сигнальную роль ферментов пищеварительных желез [17].

Остановимся еще на одной нетрадиционной стороне секреторной деятельности пищеварительных желез. Напомним, что последняя имеет три своих выражения: собственно секреция, экскреция и рекреция, а их продуктом соответственно являются секреты, экскреты и рекреты. Секреты — это специфические продукты внутриклеточного анаболизма, в том числе синтез белков-ферментов. Экскреты — продукты катаболизма данной клетки. Рекреты — это поглощенные glandулоцитами из крови и затем в неизменном виде выделенные ими продукты [37]. В glandулоцитах пищеварительных желез совмещено выделение секретов, экскретов и рекретов. Рекрецируются из крови и циркулирующие в ее составе гидролитические ферменты пищеварительных желез.

Транспорт ферментов пищеварительных желез в кровотока как физиологический процесс создает значительный резерв депонированных ферментов, которые выводятся из секвестра и используются в их рекреции на максимуме постпрандиальной экзосекреции, дополняя дебит заново синтезированных гидролаз.

Эндосекретированные в кровотока ферменты включаются в состав околоплодных вод и, возможно, участвуют в амниотрофном питании плода путем аутолитического пищеварения [14]. Признано участие в таком виде пищеварения гидролаз грудного молока, в происхождении которого велика роль рекреции ферментов молочными железами [17].

Транспорт ферментов из крови в glandулоцит производится через его базолатеральную мембрану посредством лигандзависимого пиноцитоза [5]. В роли его лиганда выступают энзимы и зимогены крови. Транспорт энзимов в glandулоците выполняется фибриллярными структурами цитоплазмы и посредством диффузии в ней заключенного в гранулы материала. Это мы наблюдали в рекреции α -амилазы энтероцитами в условиях вызванной гиперамилаземии [26] и рекреции пепсиногена панкреатическими ациноцитами при вызванной гиперпепсиногемии [32]. Видимо, не исключена возможность внутриклеточного транспорта и негранулированных ферментов [40, 45]. Они покидают glandулоцит путем экзоцитоза и диффузии через апикальную мембрану. Рекреция фермента glandулоцитом совершилась.

Следовательно, экзосекреты пищеварительных желез содержат два пула ферментов: заново синте-

зированных и рекретируемые. Классическая физиология секреции акцентирует внимание на первом пуле. Между тем процесс рекреции ферментов характерен не только для пищеварительных, но и для непищеварительных желез. Так, доказана рекреция пищеварительных ферментов потовыми [1] и молочными [14] железами. Рекреция должна рассматриваться как универсальный процесс, свойственный всем железам [17].

Ферментсинтезирующие glanduloциты рекретируют, *во-первых*, синтезированные ими же ферменты, т. е. ферменты данной железы циркулируют между объектом (glanduloцитом) их транспорта в кровоток и рекретирующими glanduloцитами, неоднократно принимают участие в гидролизе нутриентов; или не принимают в нем участие, если рекретируются инкретированные и резорбированные из железы в данном цикле glandulo-гlandулярной циркуляции. По такому принципу сформирована энтерогепатическая циркуляция желчных кислот при 4–12 циклах циркуляции в сутки одного и того же пула данного секреторного продукта печени. Этот же принцип экономизации использован в энтерогепатической циркуляции желчных пигментов.

Во-вторых, glanduloциты данной железы рекретируют ферменты glanduloцитов других желез. Поэтому слюна содержит не только синтезированные слюнными железами карбогидразы (α -амилаза и α -глюкозидаза), но и желудочный пепсиноген, панкреатические α -амилазу, трипсиноген и липазу [19]. Панкреатический секрет содержит как собственную р- α -амилазу, так и слюнную s- α -амилазу. В составе кишечного сока выделяются собственная γ -амилаза и панкреатическая α -амилаза [26, 36]. Печень в составе желчи рекретирует амилазу и липазу [24]. В перечисленных примерах циркуляцию (или рециркуляцию) ферментов можно назвать полиglandулярной, при которой экзосекреты содержат два пула ферментов. Однако рекреторный пул представлен ферментами glanduloцитов разных желез.

В итоге дебит постпрандиально выделяемых железами ферментов не может быть обеспечен вновь синтезированным пулом. Так, $\frac{2}{3}$ амилалитической активности ротовой жидкости здорового человека обеспечивается слюнной, а $\frac{1}{3}$ — рекретируемой из крови панкреатической α -амилазой. В крови такого человека слюнная и панкреатическая амилазы распределены примерно поровну [19].

Список литературы

1. Абдурахманов Х.Х., Камакин Н.Ф., Коротко Г.Ф. Выделение потовыми железами человека пепсиногена, амилазы и щелочной фосфатазы // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1975. — Т. 61, № 9. — С. 1421–1427.

По нашим данным, в зимогенном секрете вирсунгова протока и панкреатических свищей у человека 7–8% амилалитической активности обеспечивается слюнной α -амилазой [18]. По расчетам [46], для обеспечения постпрандиально фактически выделяемого в двенадцатиперстную кишку за три часа количества ферментов требуется 60 часов протеосинтеза. Для формирования одной пептидной связи белка необходимо 3,5 кДж/г энергии, а фактические энергетические затраты могут обеспечить только 4–15% фактически выделяемого в составе панкреатического сока ферментного белка. По заключению авторов, синтез гидролаз без многократного ее пополнения циркулирующими с кровотоком ферментами (т. е. рекретируемыми) не может обеспечить потребности в них кишечного пищеварения. Как сказано выше, данный дефицит восполняется рекреторным пулом ферментов в составе экзосекрета пищеварительных желез.

Рассмотренные процессы секреции и рекреции ферментов относятся к числу сложно управляемых по принципу стимуляции, ингибции и модуляции glanduloцитов. Рекреция ферментов в большой мере определяется их концентрацией и активностью в циркулирующей крови, омывающей glanduloциты. Это, в свою очередь, зависит от транспорта ферментов в лимфоток и кровоток вышеназванными тремя путями.

В настоящее время сигнальная роль гидролаз относится к минорной, нетрадиционной, причина тому — недостаточная ее исследованность, фрагментарность накопленной информации. Протеиназы желез в этом плане привлекли наибольшее внимание, тем более что установлено наличие их рецепторов (ПАР). В одном из посвященных им обзоре [44] сказано: «Протеиназы надо теперь считать важным и подобным гормонам посредниками, сигнализирующими клеткам и органам о многих переменных в норме и при патологии» ... «С признанием сигнальной роли протеиназ будет развиваться их биология и физиология и нас ждут захватывающие события в этой области» (с. 275). К цитате можно добавить, что сигнальными и модулирующими свойствами обладают экзо- и эндосекретируемые протеиназы, амилазы и липазы. Исследования данного плана представляются нам актуальными не только в научном, но и в прикладном плане.

1. Abdurakhmanov H.H., Kamakin N.F., Korotko G.F. Pepsinogen, amylase and alkaline phosphatase secretion by sudoriferous glands in humans // Fiziol. zhurn. SSSR of the I.M. Sechenov — 1975. — Vol. 61, N 9. — P. 1421–1427.
2. Алиев А.А. Лимфа и лимфообращение у продуктивных животных. — Л.: Наука, 1982. — 288 с.

2. Aliyev A.A. Lymphatic fluid and flow of lymph in productive animals. — L.: Nauka, 1982. — 288 p.
3. Вебер В.Р., Швецова Т.П. Лабораторные методы исследования: Учебное пособие. — М.: МИА, 2008. — 496 с.
3. Veber V.R., Shvetsova T.P. Laboratory methods of investigation: the Manual. — M.: MIA, 2008. — 496 p.
4. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врач. дело. — 2000. — № 2. — С. 3–11.
4. Veremeyenko K.N., Dosenko V.E., Kizim A.I., Terzov A.I. Mechanisms of medical action of systemic enzyme treatments // Vrach. delo. — 2000. — N 2. — P. 3–11.
5. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия полиэнзимных препаратов // Мистецтво лікування. — 2005. — № 4 (20).
5. Veremeyenko K.N., Kizim A.I., Terzov A.I. Mechanisms of medical action of polyezyme drugs // Mistetstvo likyvaniya. — 2005. — N 4 (20).
6. Восканян С.Э., Коротко Г.Ф. Дуоденальная энзимингибция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗИСР, 2006. — 30 с.
6. Voskanyan S.E., Korotko G.F. Duodenal enzyme inhibition of pancreatic secretion at surgical diseases. — M.: Federal educational institution. All-Russian educational scientific and methodological center for continuing medical and pharmacological education, Ministry of Healthcare and social development, 2006. — 30 p.
7. Геллер Л.И., Пашко М.М. Значение активности трипсина, амилазы и липазы в сыворотке крови для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и других заболеваний органов брюшной полости // Врач. дело. — 1990. — № 3. — С. 86–88.
7. Geller L.I., Pashko M.M. Serum trypsin, amylase and lipase activity in differential diagnostics of chronic pancreatitis and other abdominal diseases // Vrach. delo. — 1990. — N 3. — P. 86–88.
8. Герловин Е.Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. — М.: Медицина, 1978. — 264 с.
8. Gerlovin Ye.Sh. Histogenesis and differentiation of digestive glands. — M.: Medicine, 1978. — 264 p.
9. Григорьева Т.А., Астахова А.М., Яглов В.В. Морфологические основы секреторной деятельности экзокринных и эндокринных железистых клеток // Железы, их гистофизиология и нервная регуляция. — М.: Наука, 1971. — С. 15–30.
9. Grigor'yeva T.A., Astahova A.M., Yaglov V.V. Morphological bases of secretory activity of exocrine and endocrine glandular cells // Glands, their histophysiology and nervous control. — M.: Nauka, 1971. — P. 15–30.
10. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология. — Донецк, 2008. — 318 с.
10. Gubergrits N.B. Practical pancreatology. — Donetsk, 2008. — 318 p.
11. Губергриц Н.Б., Лукошечев Г.М. Ишемическая панкреатопатия // Вестн. Клуба панкреатологов. — 2010. — № 10. — С. 15–20.
11. Gubergrits N.B., Lukoshevich G.M. Ischemic pancreatopathy // Vestn. Kluba pankreatologov. — 2010. — N 10. — P. 15–20.
12. Камышников В.С. Справочник по клинко-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: Медпресс-информ. 2004. — 920 с.
12. Kamyshnikov V.S. Guide on clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. — M.: Medpress-inform. 2004. — 920 p.
13. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостазиса // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2000. — Т. 130, № 11. — С. 483–487.
13. Kvetnoy I.M., Ingel I.E. Hormonal function of nonendocrine cells: role of new biological phenomenon in homeostasis regulation // Bul. eksperim. biol. med. —

2000. — Vol. 130, N 11. — P. 483–487.
14. Колодкина Е.В., Камакин Н.Ф. Гомеостаз инкретируемых ферментов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания. — Киров: Кировская ГМА, 2008. — 156 с.
14. Kolodkina E.V., Kamakin N.F. Homeostasis of increted enzymes in women at pregnancy and breast feeding. — Kirov: Kirov SMA, 2008. — 156 p.
15. Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. — 256 с.
15. Korotko G.F. Gastric digestion. — Krasnodar: ed.: LLC BK«Gruppa B», 2007. — 256 p.
16. Коротко Г.Ф. Пищеварение — естественная технология. — Краснодар: Изд. «ЭДВИ», 2010. — 304 с.
16. Korotko G.F. Digestion — natural technology. — Krasnodar: ed.: «EDVI», 2010. — 304 p.
17. Коротко Г.Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. — Краснодар: Изд. «ЭДВИ», 2011. — 144 с.
17. Korotko G.F. Recirculation of enzymes of digestive glands. — Krasnodar: ed.: «EDVI», 2011. — 144 p.
18. Коротко Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. — 2-е изд. доп. — Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. — 312 с.
18. Korotko G.F. Secretion of the pancreas. — 2 rev. ed. — Krasnodar: ed.: KSMU, 2005. — 312 p.
19. Коротко Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. — М.: ИД Академия естествознания, 2006. — 192 с.
19. Korotko G.F. Secretion of salivary glands and basics of salivadiagnostics. — M.: PH Academy of natural sciences, 2006. — 192 p.
20. Коротко Г.Ф., Алейник В.А., Курзанов А.Н., Хамракулов Ш.Х. Трипсиноген как модификатор пептидгических влияний на секрецию желудка и поджелудочной железы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1969. — Т. 82, № 8–9. — С. 87–95.
20. Korotko G.F., Aleynik V.A., Kurzanov A.N., Khamrakulov Sh.H. Trypsinogen as the modifier of peptidergic effects on stomach and pancreas secretion // Fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. — 1969. — Vol. 82, N 8-9. — P. 87–95.
21. Коротко Г.Ф., Баткаева Н.Х. Лимфоток — путь транспорта инкретированных пищеварительными железами ферментов // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1973. — Т. 59, № 6. — С. 924–931.
21. Korotko G.F., Batkayeva N.H. Lymphatic flow — the route of transport of enzymes increted by digestive glands // Fiziol. zhurn. SSSR of the I.M. Sechenov. — 1973. — Vol. 59, N 6. — P. 924–931.
22. Коротко Г.Ф., Веприцкая Э.А. О фиксации амилазы эндотелием сосудов // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1985. — Т. 71, № 3. — С. 373–376.
22. Korotko G.F., Vepritskaya E.A. Amylase capturing by vascular endothelium // Fiziol. zhurn. USSR of the I.M. Sechenov. — 1985. — Vol. 71, N 3. — P. 373–376.
23. Коротко Г.Ф., Кадиров А.Н., Байбекова Г.Д. Соотношение двух контуров саморегуляции секреции поджелудочной железы в онтогенезе // Журн. эвалюц. биохим. физиол. — 1933. — Т. 29, № 2. — С. 45–52.
23. Korotko G.F., Kadirov A.N., Baybekova G.D. Interrelation of two circuits of self-regulation of pancreatic secretion in ontogenesis // Zhurn. evalyuts. biokhim. fiziol. — 1933. — Vol. 29, N 2. — P. 45–52.
24. Коротко Г.Ф., Курзанов А.Н. Выделение амилазы и липазы в составе желчи // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1978. — Т. 64, № 1. — С. 81–89.
24. Korotko G.F., Kurzanov A.N. Secretion of amylase and lipase in composition of bile // Fiziol. zhurn. SSSR of the I.M. Sechenov. — 1978. — Vol. 64, N 1. — P. 81–89.
25. Коротко Г.Ф., Курзанов А.Н., Лемешкина Г.С. и др. О возможности кишечной резорбции панкреатических гидролаз // Мембранное пищеварение и всасывание. — Рига: Зинатне, 1986. — С. 61–63.
25. Korotko G.F., Kurzanov A.N., Lemeshkina G.S. et al. Potential of intestinal resorption of pancreatic hydrolases

- // Membrane digestion and absorbtion. — Riga: Zinatne, 1986. — P. 61–63.
26. *Коротко Г.Ф., Пулатов А.С.* Зависимость амилолитической активности тонкой кишки от амилолитической активности крови // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1977. — Т. 63, № 8. С. — 1180–1187.
 26. *Korotko G.F., Pulatov A.S.* Relation of amylolytic activity of a small intestine to amylolytic activity of a blood // Fiziol. zhurn. USSR of the I.M. Sechenov. — 1977. — Vol. 63, N 8. — С. 1180–1187.
 27. *Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г.* Влияние трипсиногена на секреторную деятельность желудочных желез // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1977. — Т. 63, № 12. — С. 1697–1703.
 27. *Korotko G.F., Sukhoterin V.G.* Effect of trypsinogen on secretory activity of gastric glands // Fiziol. zhurn. USSR of the I.M. Sechenov. — 1977. — Vol. 63, N 12. — P. 1697–1703.
 28. *Коротко Г.Ф., Юабова Е.Ю.* Роль белков плазмы крови в обеспечении гомеостаза ферментов пищеварительных желез в периферической крови // Физиология висцеральных систем. — СПб, 1992. — Т. 3. — С. 145–149.
 28. *Korotko G.F., Yuabova Ye.Yu.* Role of plasma proteins in maintenance of homeostasis of digestive gland enzymes in peripheral blood // Physiology of visceral systems. — SPb, 1992. — Vol. 3. — P. 145–149.
 29. *Мазо В.К.* Всасывание белковых антигенов и пищевая аллергия // *Ногаллер А.М., Гушин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В.* Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: Медицина, 2008. — С. 93–117.
 29. *Mazo V.K.* Absorbtion of protein antigens and food allergy // *Nogaller A.M., Gushchin I.S., Mazo V.K., Gmoshinsky I.V.* Food allergy and food intolerance. — M.: Medicine, 2008. — P. 93–117.
 30. *Макарова Т.М.* Секвестрирующие квазиобъекты протоковой системы больших слюнных желез // Морфология. — 2002. — № 2–3. — С. 96–97.
 30. *Makarova T.M.* Sequestering quasi-objects of major salivatory glands ductal system // Morphology. — 2002. — N 2-3. — P. 96–97.
 31. *Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Титова Г.П.* Ультраструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1973. — 238 с.
 31. *Permyakov N.K., Podolsky A.E., Titova G.P.* Diffraction analysis of pancreatic secretory cycle. — M.: Medicine, 1973. — 238 p.
 32. *Пермяков Н.К., Титова Г.П., Камакин Н.Ф.* Морфологические исследования экзокринного аппарата поджелудочной железы после парентерального введения пепсиногена // Инкреция ферментов пищеварительными железами: Материалы Всесоюз. симп. — Андижан, 1978. — С. 98–100.
 32. *Permyakov N.K., Titova G.P., Kamakin N.F.* Morphology of the exocrine pancreas after parenteral injection of pepsinogen // Incretion of enzymes by digestive glands: Proceedings All-Union symp. — Andizhan, 1978. — P. 98–100.
 33. *Уголев А.М.* Пищеварение и его приспособительная эволюция. — М.: Высшая школа, 1961. — 306 с.
 33. *Ugolev A.M.* Digestion and its adaptive evolution. — M.: Vysshaya shkola, 1961. — 306 p.
 34. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.
 34. *Ugolev A.M.* Evolution of digestion and principles of evolution of functions. elements of modern functionalism. — L.: the Science, 1985. — 544 p.
 35. *Циммерман Я.С.* Гастроэнтерология: Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 800 с.
 35. *Tsimmerman Ya.S.* Gastroenterology: manual. — M.: GEOTAR-Media, 2012. — 800 p.
 36. *Швецова О.И.* Особенности выделения амилазы из изолированных по Тири и «денервированных» отрезков тонкой кишки у собак после выключения панкреатической секреции // Пат. физиол. — 1965. — № 5. — С. 36–40.
 36. *Shvetsova O.I.* Secretion of amylase from isolated according to Tiri and in denervated intestinal fragments in dogs after block of pancreatic secretion // Pat. fiziol. — 1965. — N 5. — P. 36–40.
 37. *Шубникова Е.А.* Эпителиальные ткани. — М.: Изд. МГУ, 1996. — 256 с.
 37. *Shubnikova E.A.* Epithelial tissues. — M.: ed. Moscow State University, 1996. — 256 p.
 38. *Götze H., Rothman S.S.* Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism // Nature. — 1975. — Vol. 257. — P. 607–609.
 39. *Heinrich H.C., Gabbe E.E., Briiggeman L.* et al. Enteropancreatic circulation of trypsin in man // Klin. Wschr. — 1979. — Vol. 57, N 23. — P. 1295–1297.
 40. *Iseman L.D., Rothman S.S.* Diffusion-like processes can account for protein secretion by the pancreas // Science. — 1979. — Vol. 204. — P. 1212–1215.
 41. *Iseman L.D., Rothman S.S.* Transpancreatic transport of digestive enzyme // Biochim. Biophys. Acta. — 1979. — Vol. 585. — P. 321–332.
 42. *Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F.* Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review // Br. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 153. — P. 230–240.
 43. *Ossovskaya V.S., Bunnett N.W.* Protease — activated receptors: Contribution to physiology and disease // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.
 44. *Ramachandran R., Hollenberg M.D.* Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // Br. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 153. — P. 263–282.
 45. *Rothman S.S.* Passage of proteins through membranes — old assumptions and new perspectives // Am. J. Physiol. — 1980. — Vol. 238. — P. 391–402.
 46. *Rothman S., Liebow C., Iseman L.C.* Conservation of digestive enzymes // Physiol. Rev. — 2002. — Vol. 82. — P. 1–18.
 47. *Vergnolle N.* Review article: proteinase-activated receptors novel signals for gastrointestinal pathophysiology // Al. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 257–266.
 48. *Vergnolle N.* Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 867–874.

Сложный холедохолитиаз — результат запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни

С.Г. Шаповальянц¹, Т.Б. Ардасенов¹, А.Г. Паньков²,
С.А. Будзинский², В.С. Веселова¹

¹ Кафедра госпитальной хирургии № 2, Научно-образовательный центр абдоминальной хирургии и эндоскопии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

² Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы

Difficult choledocholithiasis – result of overdue surgical treatment of gallstone disease

S.G. Shapovalyants¹, T.B. Ardasenov¹, A.G. Pankov², S.A. Budzinsky², V.S. Veselova²

¹ Chair of hospital course of surgery N 2, Scientific-educational center of abdominal surgery and endoscopy of State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU) Ministry of healthcare of Russia

² City hospital N 31, Moscow Department of public health services

Цель исследования. Проанализировать результаты диагностики и лечения группы больных со сложными формами холедохолитиаза.

Материал и методы. Сложные формы холедохолитиаза (крупный размер, нестандартная неправильная форма и локализация конкрементов, нарушение анатомии панкреатобилиарной области) выявлены у 275 больных. Механическая желтуха при поступлении имела у 202 (73,5%) из них, холангит – у 67 (24,4%), острый билиарный панкреатит – у 8 (2,9%). Хирургическое лечение начинали с транспиллярных операций.

Результаты. У 12 (4,4%) пациентов выполнение чрессосочковых операций оказалось невозможным, все они были оперированы хирургическим способом. Остальным 263 (95,6%) больным проведены эндоскопические операции, позволившие у всех разрешить механическую желтуху, а полностью санировать желчевыводящие протоки – только у 65,8% пациентов. Осложнения эндоскопического лечения развились в 22 (8,4%) случаях. Хирургическую холедохолитотомию выполнили 57 больным, осложнения возникли у 21 (36,8%).

Aim of investigation. To analyze results of diagnostics and treatment of difficult forms of choledocholithiasis.

Material and methods. Difficult forms of choledocholithiasis (large size, atypical improper shape and localization of stones, alteration of anatomy of pancreatobiliary area) were revealed in 275 patients. At admission obstructive jaundice was present in 202 (73,5%) of them, cholangitis – in 67 (24,4%), acute biliary pancreatitis – in 8 (2,9%). Surgical treatment was started with transpapillary operations.

Results. In 12 (4,4%) patients transpapillary procedures appeared to be impossible, all of them have been operated by surgically. Endoscopic operations were carried out for remainder 263 patients (95,6%) that allowed to resolve obstructive jaundice, and only at 65,8% of patients – to sanify bile ducts completely. Complications of endoscopic treatment developed in 22 (8,4%) cases. The surgical choledocholitomy was executed in 57 patients, complications develop in 21 (36,8%). The mortality in group with difficult choledocholithiasis was 5,1%.

At analysis of the causes of neglect of disease in difficult choledocholithiasis patients it was revealed, that

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 РНИМУ

Ардасенов Тимур Багратионович — кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной хирургии № 2 РНИМУ. Контактная информация: hirurg31@inbox.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, корп. 1

Ardasenov Timur B. — MD, doctoral candidate, chair of hospital course of surgery N 2 RNRMU. Contact information: hirurg31@inbox.ru; 119415, Moscow, Lobachevsky street, 42, a bld. 1.

Веселова Вера Сергеевна — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 РНИМУ

Летальность в группе со сложным холедохолитиазом составила 5,1%.

При анализе причин запущенности заболевания у пациентов со сложным холедохолитиазом выявлено, что большинство из них (217 – 78,9%) длительное время страдала *желчнокаменной болезнью* (ЖКБ). Различные оперативные вмешательства на желчных путях проводились 27 пациентам. Часть больных (84) получала консервативную терапию по поводу развившихся желчной колики и осложнений ЖКБ, отказ от оперативного лечения привел у них, *во-первых*, к развитию грозного осложнения – холедохолитиаза, *во-вторых*, к формированию неблагоприятных анатомических условий для его малоинвазивного разрешения.

Заключение. Сложные анатомические условия у больных с холедохолитиазом в основном являются результатом запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни. Главная причина задержки в выполнении холецистэктомии – неоправданно длительная и малоэффективная консервативная терапия.

Ключевые слова: сложный холедохолитиаз, механическая желтуха, холангит, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, холедохолитотомия.

the majority of them (217 – 78,9%) had a long history of *gallstone disease* (GSD). Various surgical interventions for biliary tracts were carried out to 27 patients. Part of patients (84) received conservative therapy for biliary colic and complications of GSD, abandoning of operative treatment resulted in, first, development of severe complication – choledocholithiasis, second, development of unfavorable anatomical conditions for its noninvasive resolution.

Conclusion. Complex anatomical conditions in patients with choledocholithiasis basically develop as a result of overdue surgical treatment of gallstone disease. The main cause of delay in cholecystectomy is unjustified long-term and ineffective conservative treatment.

Key words: difficult choledocholithiasis, obstructive jaundice, cholangitis, endoscopic papillosphincterotomy, choledocholitomy.

Проблема *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) приобрела сегодня не только медицинское, но и социальное значение, что связано с ее широким распространением и большим количеством вызываемых осложнений. Частота заболевания составляет 8–20% среди взрослого населения, достигая 45–50% у женщин старше 80 лет, и неуклонно возрастает в последнее время [3, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 19, 20, 29].

В наши дни расширяются возможности для ранней диагностики ЖКБ и ее осложнений, что обусловлено внедрением современных инструментальных методов исследования желчных путей. Наряду с этим последние десятилетия ознаменовались появлением и совершенствованием новых малоинвазивных способов лечения холелитиаза. Ежегодно в мире выполняется 2,5 млн холецистэктомий [6, 8], при этом в России до 100 тыс. вмешательств в год, но существующие объемы операций, выполняемых в плановом порядке, пока не приводят к снижению степени запущенности ЖКБ. Как и раньше, в основном продолжают обращаться к радикальному способу лечения опасного заболевания уже при возникших осложнениях [9]. В этой связи вспоминаются достаточно яркие фразы великих хирургов: Г. Кера – «Носить камень в желчном пузыре не то же, что носить серьгу в ухе» и У. Мейо – «Безвредный желчный камень – это миф».

Неспешность в выполнении холецистэктомии чаще всего связана с низкой просвещенностью населения, а также с устоявшимся среди многих гастроэнтерологов мнением о необходимости опе-

ративного лечения лишь при возникновении клинических проявлений ЖКБ. Однако, по данным С.А. Дадвани и соавт. [6], бессимптомное течение болезни имеет место у 60–80% пациентов с камнями в желчном пузыре и только у 10–20% с камнями в холедохе. Но в течение 10–15 лет у 30–50% камненосителей развиваются манифестные формы заболевания, а вероятность серьезных осложнений повышается на 3–5% в год.

Эффективно предотвратить формирование желчных камней консервативными методами до сих пор не удастся. В связи с этим сохраняется высокая актуальность ранней диагностики ЖКБ с целью своевременного лечения и предотвращения тяжелых осложнений, одним из которых является холедохолитиаз.

Холедохолитиаз встречается у 10–35% больных ЖКБ [1, 4, 11, 12, 15, 21, 24, 26–28] и служит причиной таких тяжелых осложнений, как механическая желтуха, холангит, острый и хронический панкреатит, билиарный цирроз печени, стеноз *большого сосочка двенадцатиперстной кишки* (БСДК) [2, 5, 13, 18, 22]. Особые трудности в лечении возникают при так называемых сложных формах холедохолитиаза, к которым относят крупный размер, неудобную для манипуляций форму и локализацию конкрементов, нарушение анатомии панкреатобилиарной зоны и др. [10, 17, 23, 25, 30].

Материал и методы исследования

В клинике с января 2003 г. по март 2011 г. находились на лечении 275 больных со сложными

Форма холедохолитиаза и неблагоприятные факторы, препятствующие его разрешению

Таблица 1

Форма холедохолитиаза		n
Крупный холедохолитиаз (размер камней ≥15 мм)	Крупный холедохолитиаз	93
	Крупный холедохолитиаз в сочетании с одним или несколькими осложняющими факторами* Парапапиллярный дивертикул – 50 Резекция желудка – 5 Гастрэктомия – 1 Стеноз <i>двенадцатиперстной кишки</i> (ДПК) – 1 Стеноз БСДК – 17 Аденома БСДК – 8 Тубулярное сужение интрапанкреатического отдела холедоха – 10 Рубцовая стриктура холедоха – 6 Деформация холедоха – 1 Вколоченный камень БСДК – 5 Внутрипеченочный холедохолитиаз – 12 Синдром Мириззи – 16 «Пистонные» камни – 12	118
Холедохолитиаз (размер камней <15 мм)	Холедохолитиаз в сочетании с одним или несколькими осложняющими факторами* Гастрэктомия – 4 Резекция желудка – 8 Стеноз ДПК – 2 Стеноз бигепатикоюноанастомоза – 1 Ценкеровский дивертикул – 1 Парапапиллярный дивертикул – 16 Стеноз БСДК – 11 Аденома БСДК – 1 Коагулопатия – 2 Тубулярное сужение интрапанкреатического отдела холедоха – 11 Вколоченный камень БСДК – 3 Стриктура холедоха – 1 Деформация холедоха – 4 Внутрипеченочный холедохолитиаз – 1 Синдром Мириззи – 3 «Пистонные» камни – 1	64
Всего ...		275

*У 32 пациентов перечисленные неблагоприятные факторы встречались в различных сочетаниях.

формами холедохолитиаза (табл. 1). У 112 пациентов обнаружены одиночные конкременты печечно-желчного протока, у 163 – множественные (≥2).

Женщин было 195 (70,9%), мужчин – 80 (29,1%), средний возраст 68,8±12,8 года (23–97 лет). На рис. 1 видно, что более чем ¼ больных были в пожилом и старческом возрасте.

Подавляющая часть пациентов была госпитализирована в неотложном порядке, причем лишь

каждый пятый из них обратился за помощью в первые сутки от появления симптоматики заболевания (табл. 2).

У 178 больных выявлен хронический калькулезный холецистит, у 20 – острый калькулезный холецистит, остальные 77 пациентов были с пост-холецистэктомическим синдромом.

Механическая желтуха имела у 202 (73,5%) пациентов и у 67 (33,2%) из них осложнялась различными формами холангита. Острый билиарный

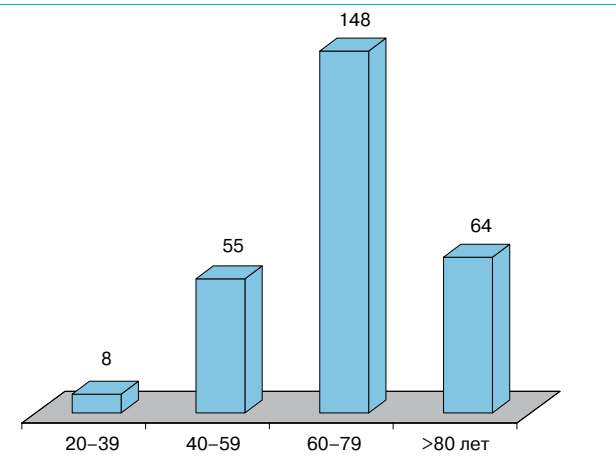


Рис. 1. Распределение больных по возрасту

Результаты исследования и их обсуждение

Хирургическое лечение начинали с транспапиллярных операций. У 12 (4,4%) пациентов выполнить чрессосочковые вмешательства не представилось возможным, все они в разные сроки оперированы хирургическим способом. Причинами невозможности эндоскопических вмешательств на БСДК были: крупный дивертикул ДПК (3), язвенный стеноз привратника (2), ценкеровский дивертикул (1), длинная приводящая петля после гастрэктомии (4), длинная приводящая петля после резекции желудка (2).

Подавляющему большинству пациентов (263 – 95,6%) проведены эндоскопические вмешательства: *Эндоскопическую папиллосфинктеротомию* (ЭПСТ) выполнили 252 больным, эндоскопическую баллонную папиллодилатацию – 5, у остальных 6 подтвердили адекватный объем ранее выполненной ЭПСТ, позволяющий провести санацию гепатикохоледаха. Следует отметить, что выбор сфинктеросохраняющей методики был связан в двух случаях с коагулопатией, в других трех – с нарушением анатомических ориентиров для безопасного выполнения ЭПСТ после перенесенных ранее операций на билиодуоденальной зоне (трансдуоденальная папиллосфинктеропластика, ЭПСТ с развитием постпапиллотомического панкреонекроза, резекция желудка).

Однократные транспапиллярные вмешательства осуществлены у 168 пациентов, повторные – у 95 (от 2 до 4). Между эндоскопическими сеансами проводили консервативные мероприятия, направленные на разрешение желтухи и холангита, профилактику и лечение их осложнений, коррекцию сопутствующих заболеваний.

Стандартную литоэкстракцию с помощью корзинки Дормиа выполнили у 90 больных, механическую внутрипротоковую литотрипсию – у 173. При холангите или опасности вклинения неудаленных конкрементов в терминальный отдел холедаха дополнительно проводили дренирование печеночно-желчного протока назобилиарным дренажем (у 74 пациентов) или билиодуоденальным стентом (у 52).

Таблица 2
Сроки госпитализации в стационар от начала заболевания

Сроки поступления	Количество больных	
	Абс. число	%
Плановая госпитализация	18	6,5
Экстренная госпитализация:	257	93,5
до 12 ч	29	10,6
12–24 ч	33	12,0
24–48 ч	35	12,7
>48 ч	160	58,2
Всего ...	275	100,0

панкреатит развился у 8 (2,9%) больных, отечная форма – у 6, панкреонекроз – у 2.

По классификации Американского общества анестезиологов (ASA) более чем у половины из обследованных зарегистрированы среднетяжелые и тяжелые системные расстройства.

Диагностическая программа включала: биохимический анализ крови (n=275), ультразвуковое исследование брюшной полости (n=272), эндоскопическую ультрасонографию (n=14), фистулохолангиографию (n=45), эндоскопическую ретроградную холангиографию (n=263), холедохоскопию (n=37).

Таблица 3
Осложнения эндоскопического лечения (n=22)

Осложнение	Количество больных	Лечебные мероприятия, исход
Вклинение корзинки Дормиа	5	Эндоскопическое извлечение корзинки Дормиа
Кровотечение из области папиллотомии	5	Эндоскопический гемостаз
Отечный панкреатит	4	Панкреатодуоденальное стентирование – 1
Панкреонекроз	4	УЗ-дренирование – 1, умерли – 2
Ретродуоденальная перфорация	4	Консервативное лечение – 2 Эндоскопическое клипирование дефекта – 1 Хирургическое вмешательство – 1, умер – 1

Таблица 4

Осложнения после хирургического лечения

Осложнение	Количество больных*	Лечебные мероприятия
Нагноение раны	6	Консервативное лечение
Гастростаз после ваготомии с пилоропластикой	1	Консервативное лечение
Резидуальный холедохолитиаз	3	Эндоскопическая литоэкстракция
Внутрибрюшное кровотечение	2	Релапаротомия, гемостаз
Желудочно-кишечное кровотечение из гастро-энтероанастомоза	1	Эндоскопический гемостаз
Подпеченочный абсцесс	2	Эндоскопическое трансколедохеальное дренирование, УЗ-дренирование
Желчеистечение по страховочному дренажу	7	Консервативное лечение
Острый инфаркт миокарда	1	Консервативное лечение

*У 2 больных – сочетанные осложнения.

В результате транспапиллярные вмешательства позволили разрешить механическую желтуху у 189 из 202 пациентов (93,6%), а полностью санировать желчевыводящие протоки у 181 больного, что составило 65,8% от общей (n=275) группы. Относительно невысокая цифра эффективности транспапиллярных вмешательств подтверждает достаточно сложные условия для их выполнения у представленных пациентов.

Осложнения эндоскопического лечения развились у 22 (8,4%) больных (табл. 3). Большинство осложнений эндоскопических ретроградных вмешательств носили угрожающий жизни характер и привели к летальным исходам у 3 больных, при том, что у 2 из них устранить холедохолитиаз малоинвазивно так и не удалось.

Из 82 пациентов с эндоскопически неудаленными конкрементами гепатикохоледаха ЭПСТ с билиодуоденальным стентированием явилось окончательным методом лечения у 21, что было связано у 18 больных с высоким операционно-анестезиологическим риском, 3 человека отказались от хирургической операции. Другие 16 пациентов выписаны после папиллотомии со стентированием для проведения курса пероральной литолитической терапии (длительностью от 3 до 12 мес) и последующей госпитализации для эндоскопической литоэкстракции, так как при наличии билиарного стента прием препаратов хенодезокси- и урсодезоксиголевой кислот способствует разрушению конкрементов, а иногда и их спонтанной миграции. Остальных 45 больных оперированы хирургическим способом.

Хирургическую холедохолитотомию выполнили 57 пациентам (включая 12 больных с невыполненными эндоскопическими вмешательствами): из них в 24 случаях операцию завершили наружным дренированием печеночно-желчного протока (у 1 больного со стволовой ваготомией и пилоропластикой), у 17 пациентов после резекции желудка, гастрэктомии и с ценкеровским дивертикулом

сформировали холедоходуоденоанастомоз, еще у 1 больного с крупным дивертикулом ДПК – гепатикоэнтероанастомоз. Принципиально важным является то, что в последние годы после выполненной эндоскопической папиллосфинктеротомии при отсутствии желтухи и холангита холедохолитотомию завершали глухим швом холедаха. Такое вмешательство произвели у остальных 15 пациентов.

После традиционных операций осложнения развились у 21 (36,8%) больного (табл. 4). Среди них умерли двое пациентов. Один экстренно оперирован из-за перфорации ДПК при ЭПСТ, по поводу чего проведены холедохолитотомия с дренированием холедаха по Керу, ушивание перфорации кишки, прошивание выходного отдела желудка с гастроэнтероанастомозом. В послеоперационном периоде у этого пациента неоднократно возникали кровотечения из парадуденальной клетчатки и зоны гастроэнтероанастомоза, потребовавшие выполнения релапаротомии и эндоскопических вмешательств. В итоге на фоне развившейся пневмонии и сепсиса наступил летальный исход. У другой пациентки после холецистэктомии с холедохолитотомией и холедоходуоденоанастомозом развился острый инфаркт миокарда. Смерть

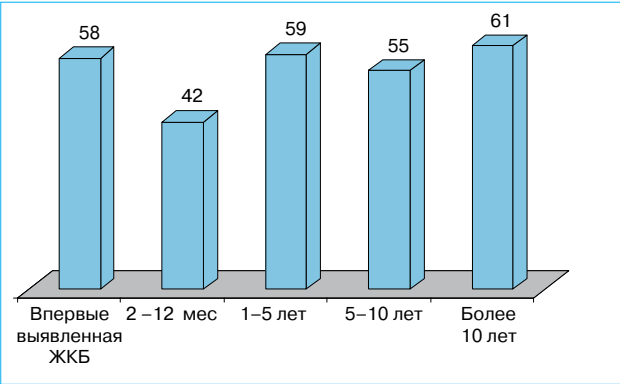


Рис. 2. Продолжительность проявлений сложного холедохолитиаза у обследованных больных

Таблица 5

Перенесенные ранее операции на желчных путях

Характер операции	Количество больных
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	16
Хирургическая холедохолитотомия в сочетании с:	
наружным дренированием холедоха	5
холедоходуоденоанастомозом	1
гепатикоюноанастомозом	1
Трансдуоденальная папиллосфинктеропластика	1
ЭПСТ + хирургическая холедохолитотомия	3
Всего ...	27

наступила на фоне прогрессирующей острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Общая летальность в группе со сложным холедохолитиазом составила 5,1% (14 из 275 больных). Во всех случаях причиной смерти при восстановленном желчеоттоке явилась полиорганная недостаточность, в 2 случаях на фоне сепсиса.

Таким образом, наличие сложных форм холедохолитиаза вызывает значительные трудности в лечении этой патологии, увеличивая вероятность развития жизнеопасных осложнений и число неблагоприятных исходов.

Для оценки причин «запущенности» ЖКБ мы проанализировали клинические данные, предшествовавшие манифестации проявлений холедохолитиаза в период настоящей госпитализации. Так, ЖКБ была впервые выявлена в данный период у 58 (21,1%) больных, т. е. лишь пятая часть пациентов не знала о своем заболевании. В течение 2–12 мес холелитиазом страдали 42 (15,3%) больных, длительность заболевания 1–5 лет зарегистрирована у 59 (21,5%) человек, 5–10 лет – у 55 (20%), более 10 лет – у 61 (22,1%) – рис. 2.

При этом в анамнезе бессимптомное течение заболевания отмечалось только у 65 больных, желчная колика – у 115, приступы острого холецистита – у 31 пациента. У других 59 человек имели место эпизоды механической желтухи, а у 5 – приступы острого панкреатита.

Стационарное лечение по поводу ЖКБ и ее осложнений проводилось ранее у 169 пациентов. Вмешательства на гепатикохоледохе и БСДК в прошлом были выполнены у 27 больных (табл. 5).

Часть пациентов (84) получала консервативную терапию по поводу развившихся желчной колики и осложнений желчнокаменной болезни. Несмотря на достаточно яркую симптоматику заболевания от хирургического вмешательства эти больные по разным причинам воздерживались. Затягивание сроков оперативного лечения ЖКБ привело у них, *во-первых*, к развитию грозного осложнения – холедохолитиаза, *во-вторых*, к формированию неблагоприятных анатомических условий для его

малоинвазивного разрешения. Примечательно, что из 178 больных с хроническим калькулезным холециститом у 16 на операции выявлен сморщенный желчный пузырь, у 19 – синдром Мириizzi, еще у 2 – холецистодуоденальная и холецистотолстокишечная фистулы. Эти данные наглядно подтверждают «запущенность» ЖКБ у представленной группы пациентов.

В большинстве случаев необоснованно отложенное в свое время плановое хирургическое лечение ЖКБ – холецистэктомия – привело к неоднократным операциям в данную госпитализацию, причем многим из них они проведены по жизненным показаниям. Из 275 больных со сложным холедохолитиазом однократные хирургические вмешательства выполнены лишь 90 пациентам, по две операции – 108, остальным – от трех до пяти операций. При этом у 37 (13,5%) больных конкременты гепатикохоледоха во время настоящей госпитализации так и не были извлечены, а проведенные лечебные пособия явились либо окончательным методом лечения в силу выраженности операционно-анестезиологического риска, либо одним из этапов предстоящего длительного комбинированного лечения.

О проблемах, сопровождающих лечение представленной группы пациентов, говорит также средний койко-день, составивший 20,3±11,7 и достигавший в отдельных случаях 3 мес, а также большое количество осложнений и летальных исходов. Суммарное количество осложнений оперативных вмешательств составило 16,4% (45 случаев), а летальность достигла 5,1% (14 пациентов).

Заключение

Сложные анатомические условия у больных с холедохолитиазом в основном являются результатом запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни. Главная причина задержки в выполнении холецистэктомии – неоправданно длительная и малоэффективная консервативная терапия.

Список литературы

1. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. – М., 1996. – 144 с.

1. *Balalykin A.S.* Endoscopic abdominal surgery. – М., 1996. – 144 p.

2. Борисов А.Е., Земляной В.П., Непомнящая С.Л., Мосягин В.Б. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни, осложненной поражением внепеченочных желчных путей и большого сосочка двенадцатиперстной кишки // Анн. хир. гепатол. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 22–30.

2. *Borisov A.E., Zemlyanoy V.P., Nepomnyashchaya S.L., Mosyagin V.B.* Noninvasive technologies in treatment of the gallstone disease complicated by lesion of extrahepatic bile tracts and major duodenal papilla // Ann. khir. gepatol. – 2004. – Vol. 9, N 2. – P. 22–30.

3. Брискин Б.С., Иванов А.Э., Эктгов П.В. и др. Холедохолитиаз: проблемы и перспективы // Анн. хир. гепат. – 1998. – Т. 3, № 2. – С. 71–78.

3. *Briskin B.S., Ivanov A.E., Ektov P.V.* et al. Choledocholithiasis: problems and prospects // Ann. khir. gepat. – 1998. – Vol. 3, N 2. – С. 71–78.

4. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза: Методическое руководство для врачей эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов. – М., 2006. – 47 с.

4. *Gallinger Yu.I., Khrustaleva M.V.* Endoscopic mechanical lithotripsy in treatment of choledocholithiasis: manual for endoscopists, surgeons, gastroenterologists. – М., 2006. – 47 p.

5. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Котовский А.Е. и др. Патогенез и лечение острого гнойного холангита // Анн. хир. гепатол. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 13–21.

5. *Galperin E.I., Akhaladze G.G., Kotovsky A.E.* et al. Pathogenesis and treatment of acute purulent cholangitis // Ann. khir. gepatol. – 2009. – Vol. 14, N 4. – P. 13–21.

6. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулушко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. – М., 2000. – 105 с.

6. *Dadvani S.A., Vetshev P.S., Shulutko A.M., Prudkov M.I.* Gallstone disease. – М., 2000. – 105 p.

7. Дедерер Ю.М., Москвитина Л.Н., Овчинников В.И. Холецистит у больных старческого возраста // Хирургия. – 1986. – № 4. – С. 103–105.

7. *Dederer Yu.M., Moskvitina L.N., Ovchinnikov V.I.* Cholecystitis at patients of senile age // Khirurgiya. – 1986. – N 4. – P. 103–105.

8. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.

8. *Il'chenko A.A.* Gallstone disease. – М.: Anakharsis, 2004. – 200 p.

9. Кулиев С.А. Выбор хирургической тактики при лечении осложненных форм желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 107 с.

9. *Kuliyev S.A.* Choice of surgical approach at treatment of complicated forms of gallstone disease at elderly and senile patients: MD degree thesis. – М., 2008. – 107 p.

10. Малаханов С.Н., Балалыкин Д.А. Осложнения, ошибки и неудачи эндоскопических чрессосочковых вмешательств // Вестн. хир. гастроэнтерол. – 2008. – № 2. – С. 47–50.

10. *Malakhonov S.N., Balalykin D.A.* Morbidity, error and failure of endoscopic transpapillary interventions // Vestn. khir. gastroenterol. – 2008. – N 2. – P. 47–50.

11. Нестеренко Ю.А., Лантес В.В., Цкаев А.Ю. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения больных микролитиазом // Анн. хир. гепатол. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 62–68.

11. *Nesterenko Yu.A., Laptev V.V., Tskayev A.Yu.* et al. Pressing issues of diagnostics and treatment of microlithiasis // Ann. khir. gepatol. – 2007. – Vol. 12, N 2. – P. 62–68.

12. Руководство по хирургии желчных путей / Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. – М., 2006. – 568 с.

12. *Surgery of biliary tracts: manual / ed. Ye.I. Galperin, P.S. Vetshev.* – М., 2006. – 568 p.

13. Соколов А.А., Лаберко Л.А., Рыжкова Л.В. Эндоскопические методы лечения острого холангита у больных с синдромом механической желтухи // Сб. науч. трудов

к 60-летию ГKB № 13 «Актуальные вопросы практической медицины». – М.: РГМУ, 2000. – С. 102–114.

13. *Sokolov A.A., Laberko L.A., Ryzhkova L.V.* Endoscopic methods of treatment of acute cholangitis in patients with obstructive jaundice syndrome // Proceedings of the 60-anniversary of city clinical hospital N 13 «Pressing issues of practical medicine». – М.: RNRMU, 2000. – P. 102–114.

14. Старков Ю.Г., Стрекаловский В.П., Григорян Р.С. и др. Антеградная папиллосфинктеротомия во время лапароскопической холецистэктомии // Анн. хир. гепатол. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 99–106.

14. *Starkov Yu.G., Strekalovsky V.P., Grigoryan R.S.* et al. Antegrade papillosphincterotomy at laparoscopic cholecystectomy // Ann. khir. gepatol. – 2001. – Vol. 6, N 1. – P. 99–106.

15. Тимошин А.Д., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии. – М.: Триада-Х, 2003. – 216 с.

15. *Timoshin A.D., Shestakov A.L., Yurasov A.V.* Noninvasive interventions in abdominal surgery. – М.: Triada-X, 2003. – 216 p.

16. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Доманский Б.В. Хирургия печени и желчевыводящих путей. – Киев: Здоровья, 1993. – 512 с.

16. *Shalimov A.A., Shalimov S.A., Nichitaylo M.E., Domansky B.V.* Liver and biliary tracts surgery. – Kiev: Health, 1993. – 512 p.

17. Шаповальянц С.Г., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. и др. Эндоскопическое лечение сложного холедохолитиаза: Пособие для врачей. – М.: МГИУ, 2006. – 28 с.

17. *Shapovalyants S.G., Orlov S.Yu., Fedorov Ye.D.* et al. Endoscopic treatment of complex choledocholithiasis: Manual for physicians. – М.: MSIU, 2006. – 28 p.

18. Attasaranya S., Fogel E.L., Lehman G.A. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis // Med. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 92, N 4. – P. 925–960.

18. *Attasaranya S., Fogel E.L., Lehman G.A.* Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis // Med. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 92, N 4. – P. 925–960.

19. Canto M.I. Endoscopic ultrasonography and galstone disease // Gastrointest. Endosc. – 1996. – Vol. 43, N 2. – P. 2–4.

19. *Canto M.I.* Endoscopic ultrasonography and galstone disease // Gastrointest. Endosc. – 1996. – Vol. 43, N 2. – P. 2–4.

20. Den Resten L., Berchi G. The current status of biliary tract surgery: An international study of 1072 consecutive patients // World J. Surg. – 1986. – Vol. 10, N 1. – P. 116–122.

20. *Den Resten L., Berchi G.* The current status of biliary tract surgery: An international study of 1072 consecutive patients // World J. Surg. – 1986. – Vol. 10, N 1. – P. 116–122.

21. Freitas M.L., Bell R.L., Duffy A.J. Choledocholithiasis: evolving standards for diagnosis and management // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 20. – P. 3162–3167.

21. *Freitas M.L., Bell R.L., Duffy A.J.* Choledocholithiasis: evolving standards for diagnosis and management // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 20. – P. 3162–3167.

22. Frossard J.L., Hadengue A., Amouyal G. et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration // Gastrointest. Endosc. – 2000. – Vol. 51, N 2. – P. 175–179.

22. *Frossard J.L., Hadengue A., Amouyal G.* et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration // Gastrointest. Endosc. – 2000. – Vol. 51, N 2. – P. 175–179.

23. Fukino N., Oida T., Kawasaki A. et al. Impaction of a lithotripsy basket during endoscopic lithotomy of a common bile duct stone // World J. Gastroenterol. 2010. – Vol. 16, N 22. – P. 2832–2834.

23. *Fukino N., Oida T., Kawasaki A.* et al. Impaction of a lithotripsy basket during endoscopic lithotomy of a common bile duct stone // World J. Gastroenterol. 2010. – Vol. 16, N 22. – P. 2832–2834.

24. Ko C.W., Lee S.P. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 56, N 6. – P. 165–169.

24. *Ko C.W., Lee S.P.* Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 56, N 6. – P. 165–169.

25. McHenry L., Lehman G. Difficult bile duct stones // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2006. – Vol. 9, N 2. – P. 123–132.

25. *McHenry L., Lehman G.* Difficult bile duct stones // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2006. – Vol. 9, N 2. – P. 123–132.

26. Mo L.R., Chang K.K., Wang C.H. et al. Preoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of patients with cholecystocholedocholithiasis // HPB Surgery. – 2002. – Vol. 9, N 2. – P. 191–195.

26. *Mo L.R., Chang K.K., Wang C.H.* et al. Preoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of patients with cholecystocholedocholithiasis // HPB Surgery. – 2002. – Vol. 9, N 2. – P. 191–195.

27. Petelin J.B. Laparoscopic common bile duct exploration // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17, N 11. – P. 1705–1715.

27. *Petelin J.B.* Laparoscopic common bile duct exploration // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17, N 11. – P. 1705–1715.

28. Prat F., Meduri B., Ducot B. et al. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests // Ann. Surg. – 1999. – Vol. 229, N 3. – P. 362–368.

28. *Prat F., Meduri B., Ducot B.* et al. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests // Ann. Surg. – 1999. – Vol. 229, N 3. – P. 362–368.

29. Santo M.A., Domene C.E., Riccioppo D. et al. Common bile duct stones: analysis of the videolaparoscopic surgical treatment // Arq. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 49, N 1. – P. 41–51.

29. *Santo M.A., Domene C.E., Riccioppo D.* et al. Common bile duct stones: analysis of the videolaparoscopic surgical treatment // Arq. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 49, N 1. – P. 41–51.

30. Stefanidis G., Viazis N., Pleskow D. et al. Large balloon dilation vs. Mechanical lithotripsy for the management of large bile duct stones: A prospective randomized study // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, N 2. – P. 278–285.

20

РЖГГК он-лайн – www.gastro-j.ru

РЖГГК он-лайн – www.gastro-j.ru

21

Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени

П.Е. Ткаченко, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Polymorphism of genes and drug-induced liver injury

P.Ye. Tkachenko, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать информацию, опубликованную в мировой научной литературе о связи между лекарственным поражением печени и генетическим полиморфизмом ферментов и транспортных систем, задействованных в метаболизме ксенобиотиков.

Основные положения. Лекарственное поражение печени может сопровождаться достаточно широким спектром клинических проявлений, варьируя от бессимптомного повышения активности аминотрансминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности. Большинство случаев поражения связано с явлением идиосинкразии, в основе которого лежит генетическая предрасположенность к образованию реактивных метаболитов в ходе реакций трансформации ксенобиотиков в печени. В настоящей статье освещаются известные на сегодняшний день генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития лекарственного поражения печени. Рассматриваются также перспективные направления диагностики, основанные на использовании молекулярно-генетических методов.

Заключение. Исследования генетического полиморфизма ферментов и транспортеров, участвующих в метаболизме ксенобиотиков в печени, представляются перспективными. Полученные

The aim of review. To analyze publications in the world scientific literature on relation between drug-induced liver injury and genetic polymorphism of enzymes and transport systems, xenobiotics involved in metabolism.

Key points. Drug-induced liver injury can be accompanied by wide spectrum of clinical symptoms, ranging from asymptomatic elevation of aminotransaminases activity to development of fulminant liver failure. The most cases are related to idiosyncrasy phenomenon which is based on genetic predisposition for production of reactive metabolites at xenobiotic transformation reactions in the liver. Types of genetic polymorphism known for today to be associated with the risk of drug-induced liver injury are presented in this article. The perspective trends in diagnostics based on application of molecular genetic methods are taken into account as well.

Conclusion. Studies of genetic polymorphism of enzymes and transporters involved in xenobiotic metabolism in the liver, looks to be perspective. Data of investigations allow to expand the concept of pathogenetic mechanisms of drug-induced liver disease, that, in turn, promotes development of the test systems providing diagnostics at molecular genetic level.

Key words: drugs, mechanisms of drug-induced hepatotoxicity, toxic metabolites.

Ткаченко Петр Евгеньевич — аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.ptk@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Tkachenko Peter Ye. — post-graduate student, chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1.

в результате исследований данные позволят расширить понятие о механизмах патогенеза лекарственного поражения печени, что, в свою очередь, ускорит создание тест-систем, обеспечивающих проведение диагностики на молекулярно-генетическом уровне.

Ключевые слова: лекарственные препараты, механизмы развития лекарственной гепатотоксичности, токсические метаболиты.

Лекарственное поражение печени — это повреждение, вызванное приемом ксенобиотиков, к которым относятся как рецептурные, так и безрецептурные медикаментозные средства, в том числе препараты растительного происхождения. Клинические проявления поражения во многом сходны с известными к настоящему времени типами острого и хронического повреждения печени (вирусные, алкогольные гепатиты), тяжесть их течения может варьировать от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности.

В зависимости от соотношения печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы условно выделяют цитолитическую, холестатическую и смешанную формы повреждения печени. Однако эти маркеры не являются специфичными, в результате чего диагноз основывается на исключении других возможных причин острого или хронического поражения печени. Гистологическое исследование, как правило, не позволяет определить лекарственную этиологию, но может быть использовано для устранения других причин развившейся патологии.

Для того чтобы быть уверенным в достоверности диагноза лекарственного поражения печени необходимо учитывать ряд факторов — связь между назначением лекарства и развитием клинической картины, наличие клинических проявлений, характерных для определенного лекарственного средства, а также изменение состояния пациента при отмене и повторном назначении препарата, предположительно вызвавшего поражение печени. Постановку правильного диагноза осложняет и тот факт, что многие лекарственные средства могут приводить к развитию симптомов, отличающихся у разных лиц.

Для выявления и оценки тяжести лекарственного поражения печени были разработаны различные критерии, например шкала CIOMS/RUCAM. Однако в связи с низкой эффективностью созданных алгоритмов, а также определенными сложностями в использовании применение их в клинической практике ограничено, и основным стандартом остается мнение клиницистов [1].

Примерно 10% пациентов с тяжелым лекарственным повреждением печени и желтухой уми-

рают или нуждаются в трансплантации [2]. В редких случаях после клинически выраженного поражения возможно развитие хронического воспаления. Наиболее длительно лекарственное повреждение печени может протекать либо когда преобладают симптомы холестаза, либо при наличии смешанного поражения [3]. Примерно у 1% больных с преобладанием синдрома цитолиза может развиваться криптогенный цирроз печени (ЦП). Риск развития хронической патологии выше у пациентов, длительное время принимавших препарат, вызвавший поражение органа. В случае если такой препарат не был отменен, риск перехода в хроническую форму также может возрасти [4]. Среди пациентов с хроническим гепатитом, перенесших лекарственное поражение печени, у 20% отмечается истинный аутоиммунный гепатит. Однако в этом случае трудно установить причинно-следственную связь. По-видимому, лекарственное вещество играет роль триггера, запускающего процесс развития аутоиммунного гепатита и криптогенного ЦП.

Механизмы развития лекарственной гепатотоксичности условно можно разделить на прямые и косвенные. К косвенным относятся вызванные приемом того или иного препарата внепеченочные нарушения, приводящие к изменению печеночного метаболизма (например, гипертермия, снижение печеночного кровотока, уменьшение поступления крови к желчевыводящим протокам и т. д.). Прямые механизмы включают в себя дозозависимое повреждение печени и развитие реакции идиосинкразии. Современное понятие идиосинкразии близко к понятию ферментопатии, так как проявления болезни часто связаны с недостаточностью определенных звеньев обмена веществ в условиях той или иной внешней нагрузки. В настоящее время выделяют два вида идиосинкразии — метаболическую, в основе которой лежит образование высокорепактивных метаболитов в печени, и иммуноаллергическую, связанную с развитием реакций гиперчувствительности.

Предрасположенность к лекарственному поражению печени обусловлена действием ряда факторов: длительность приема, доза, токсический потенциал лекарственного препарата, возраст, пол пациента, сопутствующие нарушения обмена веществ, параллельный прием других медика-

ментозных средств, сопутствующие заболевания печени и генетические факторы, определяющие метаболизм лекарственного вещества и выведение его высокореактивных метаболитов из гепатоцита, а также чувствительность печени к токсическому действию и способность к адаптации. Большинство известных на сегодняшний день факторов риска лекарственного поражения печени связано с метаболизмом лекарственных препаратов и выведением их токсических метаболитов. Для лучшего понимания патофизиологических механизмов необходимо более подробно рассмотреть все фазы метаболизма лекарственных препаратов.

I фаза — биоактивация, или образование токсических метаболитов в печени, — происходит с участием системы *цитохрома P450* (CYP). Реакции I фазы, или реакции микросомального окисления, протекают при участии микросомальных оксидаз — ферментов, локализованных в мембранах гладкого эндоплазматического ретикула, функционирующих в комплексе с двумя внемитохондриальными *цепями переноса электронов* (ЦПЭ). Первая цепь состоит из двух ферментов — NADPH-P450 редуктазы и цитохрома P450, вторая включает фермент NADH-цитохром-b₅ редуктазу, цитохром b₅ и стеарил-КоА-дегидрогеназу. Цитохром P450 — гемопrotein, содержащий простетическую группу и имеющий участки связывания для кислорода и ксенобиотика.

Важнейшим свойством ферментов микросомального окисления является широкая субстратная специфичность, что позволяет проводить детоксикацию самых разнообразных веществ. Активность процесса регулируется по механизму индукции. В настоящее время описано около 150 генов цитохрома P450, которые кодируют различные изоформы фермента. Каждая из изоформ имеет множество субстратов. Этими субстратами могут быть как эндогенные липофильные вещества, модификация которых происходит в физиологически нормальных условиях, так и гидрофобные ксенобиотики. Определенные изоформы цитохрома участвуют в метаболизме низкомолекулярных соединений, таких как этанол и ацетон.

Активность микросомальной системы осуществляется на уровне транскрипции или посттранскрипционных изменений. Индукция синтеза CYP позволяет увеличить количество ферментов в ответ на поступление или образование в организме веществ, выведение которых невозможно без участия системы микросомального окисления [5]. Следует отметить, что на сегодняшний день открыто 14 семейств CYP. Явление генетического полиморфизма описано для цитохромов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, что позволяет предположить их роль в развитии гепатотоксичности [6–8]. Этнические различия в структуре и функ-

ционировании определенных изоформ CYP могут предопределять ответ организма на введение тех или иных лекарственных препаратов различным лицам.

Таким образом, этническая принадлежность пациента может быть фактором риска лекарственного поражения печени. Наиболее распространенной изоформой цитохрома CYP2C является CYP2C9, представляющая 18% всех CYP [9]. Данный фермент участвует в метаболизме большого числа лекарственных препаратов, включая *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС), с-варфарин, фенитоин и лозартан [10].

Известно, что некоторые субстраты изоформы CYP2C9 приводят к развитию гепатотоксичности у генетически предрасположенных пациентов. Представлено несколько клинических случаев, в которых предполагается возможная роль изоформы CYP2C9 в развитии лекарственного поражения печени [11]. В качестве примера можно привести случай тяжелого поражения печени, который был вызван приемом лефлуномида и обусловлен редким генотипом CYP2C9*3/*3 [12].

Кроме того, известно, что изоформа CYP2C9 участвует в биотрансформации большинства НПВС (диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.). Основываясь на клинических данных, высказано предположение о ведущей роли изоформы CYP2C9 в развитии диклофенак-индуцированной гепатотоксичности. Однако впоследствии показано, что фармакокинетика и потенциальная гепатотоксичность диклофенака не связаны с полиморфизмами изоформы CYP2C9 [13, 14]. Также известно, что эта изоформа принимает участие в биотрансформации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, таких как флувастатин, в токсический метаболит 5-гидрокси-6-гидроксид- и N-диизопропил-флувастатин, хотя наличие у пациентов вариантных генотипов цитохрома не влияло на фармакокинетику флувастатина и развитие гепатотоксичности.

Цитохром CYP2C19 играет ведущую роль в метаболизме таких лекарственных препаратов, как омепразол, диазепам, пропранолол, лабеталол, кетоконазол, варфарин и глюкокортикостероиды. В настоящее время выделяют две ключевые мутации в гене цитохрома — CYP2C19*2 и CYP2C19*3. Первая приводит к замене одной пары нуклеотидов и образованию аберрантного сайта сплайсинга в 5-м экзоне, что вызывает сдвиг рамки считывания и образование стоп кодона. Вторая связана с заменой аденина на гуанин в положение G36 4-го экзона, что также приводит к образованию стоп кодона. Установлено, что мутация CYP2C19*2 встречается в 75% в популяции азиатов и в 95% у европейцев, в то время как CYP2C19*3 распространена в 25% аллелей азиатов и практически не встречается в популяции европейцев. Роль генетических полиморфизмов цитохрома CYP2C19

в развитии лекарственного поражения печени до конца не выяснена. Наблюдались случаи развития тяжелого лекарственного поражения печени, индуцированного приемом противодиабетического препарата троглитазон (зарегистрирован в США в 1997 г., в настоящее время с рынка снят) у лиц с частичной или полной недостаточностью цитохрома CYP2C19.

Цитохром CYP2D6 составляет примерно 2% всех цитохромов печени. Он участвует в окислении более 40 лекарственных средств, включая бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, антипсихотические и антиаритмические препараты, опиоиды. В отличие от других цитохромов CYP2D6 не является индуцируемым. Необходимо отметить, что примерно у 5–10% европеоидов метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, осуществляемый посредством CYP2D6, протекает значительно медленнее, чем в общей популяции в среднем. При этом такая особенность метаболизма отмечается только у 1–2% азиатов [15]. Было показано, что высокая окислительная активность цитохрома CYP2D6 ассоциирована с развитием хлорпромазин (аминазин)-индуцированного гепатита. В некоторых исследованиях рассматривалась также заинтересованность полиморфных вариантов цитохрома CYP2D6 в развитии гепатотоксичности, вызванной приемом дериватов амфетамина и пиперазина [16]. Кроме того, имеются сообщения о том, что некоторые антидепрессанты — субстраты этого же цитохрома могут вызывать лекарственное поражение печени. Например, антидепрессант миансерин, взаимодействуя с цитохромом CYP2D6, превращается в токсический метаболит десметилмиансерин.

В подсемейство цитохрома CYP3A входят 3 изоформы — 3A4, 3A5 и 3A7, которые кодируются геном, локализованным в 7-й хромосоме. Выявлено, что метаболическая активность цитохрома CYP3A4 в отношении лекарственных препаратов варьирует в популяции людей. Так, у одного индивидуума скорость метаболизма определенного лекарственного средства может протекать в 20 раз быстрее, чем у другого. Этот цитохром играет важную роль в метаболизме многих групп медикаментов, таких как иммуносупрессоры, блокаторы кальциевых каналов, антигистаминные, седативные средства и синтетические эстрогены [17]. Также следует отметить, что изоформа P450 цитохрома является наиболее распространенной в печени и тонкой кишке (30% от общего количества вариантов) [18]. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, острый холестаз и/или повышение концентрации вторичных желчных кислот приводят к индукции цитохрома CYP3A4 посредством прегнанового X рецептора (pregnane X receptor — PXR) [19, 20].

Ряд лекарственных препаратов, например флуоксаллин [21], тролеадомицин [22] и троглитазон [23], селективно метаболизируются цитохромом CYP3A4, что может вызывать образование высокореактивных метаболитов и таким образом оказывать гепатотоксическое действие.

II фаза метаболизма ксенобиотиков характеризуется реакциями детоксикации, включающими в себя конъюгацию с глюкуроновой кислотой, сульфатом и глутатионом, в ходе которых к функциональным группам, формирующимся на первом этапе, присоединяются молекулы или группы эндогенного происхождения. Это приводит к снижению токсичности ксенобиотиков и повышению их гидрофильности, а также облегчает их элиминацию из клетки. Однако реактивные метаболиты, образовавшиеся в ходе I фазы, могут не подвергаться детоксикации ферментными системами. *Во-первых*, они могут не являться субстратами для взаимодействия с ферментами II фазы и, *во-вторых*, ферменты II фазы могут не обладать необходимым детоксикационным потенциалом, что определяется генетическими особенностями конкретного организма. К основным ферментам II фазы относятся 4 белка, включая N-ацетилтрансферазу, сульфотрансферазу, глутатионтрансферазу и супероксиддисмутазу. Их роль в реакциях конъюгации заключается в следующем.

1. *N-ацетилтрансфераза* (NAT) катализирует реакции конъюгации, осуществляя перенос ацильного остатка от ацетил-КоА на азот группы SO₂NH₂. Скорость реакции N-ацетилирования колеблется в зависимости от вида человеческой популяции. Так, количество быстрых ацетиляторов в азиатской популяции составляет примерно 70%, а в Западной Европе и Северной Америке их частота варьирует от 30 до 60% [24]. Многие лекарственные препараты и их метаболиты могут быть субстратами для реакции N-ацетилирования, например изониазид, сульфониламиды, прокаиномид, гидралазин, кофеин и др.

Активность NAT определяется генетическим полиморфизмом фермента. В настоящий момент в человеческой популяции известно 27 аллелей NAT, наиболее значимыми из которых являются *5, *6 и *7. В опытах *in vitro* показано, что скорость ацетилирования снижается в ряду аллелей NAT*4>NAT*7>NAT*6>NAT*5. Также была обнаружена связь между медленным ацетилированием лекарственных препаратов и образованием реактивных метаболитов.

Исследование, в котором участвовали 224 пациента из Китая, получавших изониазид по поводу туберкулеза, показало, что риск развития лекарственной гепатотоксичности в 4 раза выше у медленных ацетиляторов [25]. Помимо этого необходимо отметить, что у медленных ацетиляторов тяжесть поражения печени была значительно выше, чем у быстрых. Наибольший риск развития

гепатотоксичности связан с наличием у пациентов генотипов NAT*6/7 и NAT*6/6.

Из сказанного следует, что регулярный мониторинг печеночных трансаминаз показан всем медленным ацетиляторам, получающим изониазид [26]. Лучшее понимание метаболизма изониазида позволяет выделить генетические полиморфизмы, которые могут определять гепатотоксичность препарата. Посредством печеночной NAT изониазид метаболизируется до ацетилизониазида, который затем подвергается реакции гидролиза, превращаясь в ацетилгидразин. Полученное соединение может взаимодействовать с цитохромом CYP2E1, что приводит к образованию промежуточных продуктов, обладающих гепатотоксичностью. В то же время протекает другая реакция: ацетилгидразин ацетируется NAT. В результате образуется нетоксический метаболит диацетилгидразин.

В качестве примера можно привести исследование, в которое вошли 21 здоровый доброволец и 318 пациентов, страдающих туберкулезом. Все они получали изониазид. Было замечено, что у здоровых добровольцев с немутантным генотипом CYP2E1c1/c1 активность цитохрома CYP2E1 значительно выше, чем у лиц с генотипами CYP2E1c1/c2 или CYP2E1c2/c2 [27]. При этом явления гепатотоксичности определялись у 49 (15,4%) из 318 пациентов, получавших противотуберкулезное лечение. Установлено, что у индивидуумов с генотипом CYP2E1c1/c1 риск гепатотоксичности в 2,5 раза выше, чем у обладателей других генотипов CYP2E1. Таким образом, относительный риск развития гепатотоксичности у медленных ацетиляторов, обладающих генотипом CYP2E1c1/c1, повышается в 7,5 раза.

2. Сульфотрансфераза катализирует реакцию конъюгации, в ходе которой остаток серной кислоты ($-\text{SO}_3\text{H}$) от 3'-фосфоаденозин-5'-фосфата присоединяется к фенолам, спиртам или аминокислотам. Предполагается, что генетический полиморфизм сульфотрансферазы может лежать в основе хлорпромазин-индуцированного лекарственного гепатита [24]. У лиц с недостаточной активностью сульфотрансферазы значительное количество лекарственного вещества подвергается быстрому гидроксилированию системой цитохрома P450, приводя к образованию высокореактивных метаболитов, что в итоге является триггером развития иммуноаллергического гепатита. Более того, по мнению некоторых авторов, первичный билиарный цирроз может также быть связан с недостаточной активностью сульфотрансфераз.

3. Глутатионтрансфераза играет ключевую роль в обезвреживании ксенобиотиков и инактивации реактивных метаболитов. Этот белок локализован и функционирует во всех тканях и играет важную роль в инактивации эндогенных метаболитов — некоторых стероидных гормонов,

простагландинов, билирубина, желчных кислот и продуктов перекисного окисления липидов. Поскольку оксидативный стресс, вызванный реактивными метаболитами и активными формами кислорода, рассматривается как один из главных факторов повреждения гепатоцитов, детоксикационный потенциал глутатионтрансферазы делает ее наиболее значимым из ферментов II фазы (широкая субстратная специфичность, взаимодействие со многими гидрофобными веществами и их инактивирование).

Модификация ксенобиотиков глутатионтрансферазой может осуществляться тремя различными способами: 1) путем конъюгации субстрата с глутатионом, 2) в результате нуклеофильного замещения, 3) восстановлением органических пероксидов до спиртов. В результате этого удаётся избежать присоединения реактивных метаболитов к клеточным белкам и вызвать оксидативный стресс.

Было проведено несколько исследований на животных моделях, показавших существенное значение глутатионтрансферазы в предотвращении гепатотоксических реакций [28, 29]. Установлено, что повышенная экспрессия глутатионтрансферазы играет протективную роль [30], в то время как сниженная экспрессия [31], а также дефицит глутатиона [32, 33] связаны с повышенным риском гепатотоксичности. Следует заметить: данный механизм детоксикации реактивных метаболитов преобладает в гепатоцитах, что позволяет судить о важности глутатионтрансферазы и считать ее основной детоксикационной системой печени.

В человеческой популяции явление генетического полиморфизма описано для цитоплазматических глутатионтрансфераз M1 (GSTM1) и T1 (GSTT1). У европеоидов полная делеция гена GSTM1 встречается у гомозигот (нулевой генотип) в 50% случаев, а полная делеция гена GSTT1 — в 25% случаев. Это приводит к снижению метаболической активности глутатионтрансфераз [34]. Японскими исследователями показано наличие статистически достоверной связи между нулевым генотипом GSTM1 и GSTT1 и развитием троглитазон-индуцированного поражения печени. У 33 пациентов из Индии выявлена связь между нулевым генотипом GSTM1 и поражением печени, ассоциированным с приемом противотуберкулезных препаратов (52% против 24%) [35]. Аналогичные данные получены и у пациентов из Китая, которым проводилась противотуберкулезная терапия [36].

Суммируя вышеизложенные клинические данные с результатами, полученными на животных моделях, можно сделать вывод о существенной роли глутатионтрансферазы в механизмах защиты печени при воздействии ксенобиотиков. В недавнем исследовании, куда вошли 154 пациента с диагнозом лекарственного поражения пече-

ни, вызванного приемом нескольких препаратов, было установлено, что риск развития заболевания в 2,7 раза выше у носителей нулевых генотипов GSTM1 и GSTT1 по сравнению с общей популяцией. Относительный риск развития лекарственного поражения печени для пациентов, получавших антибактериальные препараты, составил 3,52, для принимавших НПВС — 5,61. Необходимо отметить также преобладание женщин в группе пациентов с GSTM1 и GSTT1 нулевыми генотипами [37].

4. *Супероксиддисмутаза* (СОД) относится к группе антиоксидантных ферментов. Она катализирует реакцию дисмутации супероксида в кислород и перекись водорода, защищая организм от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов. В человеческой популяции существуют три типа супероксиддисмутазы: СОД1 — находится в цитоплазме, СОД2 — в митохондриях и СОД3 — внеклеточная форма. Первая форма — димерная, тогда как вторая и третья — тетрамерные, состоящие из 4 равных субъединиц. СОД1 и СОД3 содержат медь в активном центре и цинк как структурный компонент, а СОД2 содержит марганец в активном центре (MnСОД). Гены этих форм локализованы соответственно в хромосомах 21, 6 и 4 (21q22.1, 6q25.3 и 4p15.3-p15.1).

MnСОД играет важную протективную роль для гепатоцитов при токсическом поражении печени. В результате обследования 115 пациентов из Тайваня с лекарственным поражением печени установлено, что у 63 гепатотоксичность была обусловлена приемом противотуберкулезных препаратов. Показано также, что лица с генотипами T/C и C/C MnСОД имели больший риск развития гепатотоксичности по сравнению с носителями генотипа T/T MnСОД [38]. Наличие C аллеля приводит к замене аланина на валин в аминокислотной последовательности, что, по-видимому, изменяет спиральную структуру фермента, способствуя его активному перемещению в митохондриальный матрикс. Необычным оказалось то, что развитие лекарственного поражения печени связано с повышенной продукцией MnСОД. Некоторые авторы высказывают гипотезу, согласно которой усиленное образование перекиси водорода у пациентов с аллелью C MnСОД может оказывать токсическое действие на гепатоциты.

III фаза метаболизма ксенобиотиков характеризуется выведением конечных метаболитов. В результате серии биохимических реакций ксенобиотики становятся более гидрофильными и легче выделяются с мочой. Более гидрофобные вещества, или вещества, обладающие большей молекулярной массой (выше 300 кД), чаще выводятся с желчью в кишечник и удаляются с фекалиями.

Основными белками, задействованными в III фазе, являются протеины мультилекарственной резистентности (MRP-белки), относящиеся к

суперсемейству ABC-transporters (ATP-binding cassette transporters). Эти трансмембранные белки, использующие энергию АТФ для переноса вещества в клетку или из клетки, транспортируют самые разнообразные субстраты — от неорганических ионов до полисахаридов и белков. Объединяет их общая доменная организация. В человеческой популяции наиболее изученными являются белки MRP1 и MRP2, обладающие схожей субстратной специфичностью. Ген белка MRP1 локализован в 16-й хромосоме, а MRP2 — в 10-й.

Генетическая предрасположенность к развитию гепатотоксичности на фоне приема ксенобиотиков обусловливается нонсенс и миссенс мутациями. В нормальных условиях транспорт солей желчных кислот и многих других компонентов желчи осуществляется разнообразными АТФ-зависимыми транспортерами, относящимися к суперсемейству ABC-transporters. Два представителя семейства MDRP-гликопротеинов или ABCB — bilesaltexportpump (BSEP, ABCB11) и белок MDR3 (ABCB4) — играют важную роль в этом процессе наряду с белком MRP2 (ABCC2) [39, 40]. MRP белки и родственные им фосфогликопротеиновые транспортеры занимают существенное место в защите клеток печени от эндогенных или экзогенных токсинов. MRP2 локализован на эпикальной каналикулярной мембране гепатоцитов. У предрасположенных лиц прием ксенобиотиков может приводить к ингибированию транспортера, что ведет к холестатическому поражению печени. Прием таких препаратов, как флуоксаллин, тербинафин и сулиндак может сопровождаться развитием внутрипеченочного холестаза, обусловленного ингибированием транспортера желчных кислот [41]. По результатам исследования, проведенного в Корее, с участием пациентов с лекарственным повреждением печени, было показано, что полиморфизм в позиции 1549 гена ABBC2 ассоциирован с гепатоцеллюлярным поражением, в то время как полиморфизм в положении 1777 связан с холестатическим либо со смешанным вариантом патологии [42].

Высказываются гипотезы о роли и MDR3 (ABCB4) в развитии холестаза, ассоциированного с приемом лекарственных препаратов, холестаза беременных, а также о предрасположенности к некоторым заболеваниям желчевыводящих путей [43]. По данным исследования, проведенного в Швейцарии, куда вошли 36 пациентов с лекарственным поражением печени (23 с холестатическим, вызванным приемом антибиотиков, гормональных препаратов и ингибиторов протонной помпы, и 13 — с гепатоцеллюлярным) были обнаружены 4 несинонимичные мутации, характерные для лекарственной формы повреждения. К ним относятся D676Y и G855R гена ABCB11, вызывающие холестатическое поражение, и мутации

I764L и L1082Q гена ABCB4, ассоциированные с холестазом и гепатоцеллюлярным поражением соответственно. Кроме того, было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм в 13 экзоне гена ABCA11 (замена тимина на цитозин в позиции 1331), приводящий к снижению экспрессии транспортера BSEP, значительно чаще встречался у пациентов с холестазом, чем у больных с гепатоцеллюлярным поражением печени и в группе контроля [44].

Заключение

В мире продолжают исследования, направленные на выявление генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием лекарственного поражения печени. Активное изучение особенностей метаболизма ксенобиотиков и эндогенных соединений гепатоцитами даст возможность не только узнать патофизиологические механизмы гепатотоксичности, но и лучше понять физиологические процессы, протекающие в печени. Наибольший интерес и значимость представляет открытие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с риском развития лекарственного поражения печени.

Список литературы

1. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008; 48:1175–83.
2. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005; 42:481–9.
3. Bjornsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol*. 2009; 50:511–7.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005; 129:512–21.
5. Биохимия. Учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина.
5. Biological chemistry. The textbook for higher education institute / ed. E.S. Severin.
6. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(2):145–55.
7. Egger T, Dormann H, Ahne G, et al. Cytochrome P450 polymorphisms in geriatric patients: impact on adverse drug reactions – a pilot study. *Drugs Aging* 2005; 22(3):265–72.
8. Kirchheiner J, Roots I, Goldammer M, et al. Effect of genetic polymorphisms in cytochrome P450(CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(12):1209–25.
9. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77(1):1–16.
10. Scordo MG, Aklilu E, Yasar U, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(4):447–50.

Стремительное развитие технологий молекулярно-генетической диагностики уже сейчас позволяет создать ДНК-чип, благодаря которому удастся выявлять у пациента известные однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с развитием гепатотоксичности.

Трудности диагностики лекарственного поражения печени связаны с необходимостью исключения всех других возможных причин, вызывающих схожую симптоматику, а также с необходимостью отмены лекарственных препаратов, принимаемых больным. Это не может не сказаться на течении основного заболевания, особенно у полиморбидных пациентов, а также на качестве жизни таких больных.

«Золотым стандартом» для определения типа и выраженности поражения печени остается биопсия и гистологическое исследование. Однако на сегодняшний день не выявлено значимых гистологических признаков, патогномоничных для данной патологии. Создание ДНК-чипов и внедрение их в клиническую практику позволит осуществлять относительно быструю диагностику лекарственных повреждений печени на молекулярно-генетическом уровне, полностью соответствуя запросам медицины XXI века.

11. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77(1):1–16.
12. Sevilla-Mantilla C, Ortega L, Agundez JA, et al. Leflunomide-induced acute hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2004; 36(1):82–4.
13. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77(1):1–16.
14. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac *in vivo* and *in vitro*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57(10):729–35.
15. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(2):111–22.
16. Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF. Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine(ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit*. 2004; 26(2):127–31.
17. Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, et al. Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. *Drug Metab. Dispos*. 2001; 29(3):268–73.
18. Klees TM, Sheffels P, Thummel KE, Kharasch ED. Pharmacogenetic determinants of human liver microsomal alfentanil metabolism and the role of cytochrome P450 3A5. *Anesthesiology* 2005; 102(3):550–6.
19. Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(6):3369–74.
20. Gnerre C, Blattler S, Kaufmann MR, et al. Regulation of CYP3A4 by the bile acid receptor FXR: evidence for functional binding sites in the CYP3A4 gene. *Pharmacogenetics* 2004; 14(10):635–645.

21. Lakehal F, Dansette PM, Becquemont L, et al. Indirect cytotoxicity of flucloxacillin toward human biliary epithelium via metabolite formation in hepatocytes. *Chem Res Toxicol*. 2001; 14(6):694–701.
22. Andrade RJ, Salmeron FJ, Lucena MI. Drug hepatotoxicity. In: *The Clinician's Guide to Liver Disease*. Reddy KR, Faust T (Eds). Slack Incorporated, NJ, USA, 2005:321–43.
23. Kassahun K, Pearson PG, Tang W, et al. Studies on the metabolism of troglitazone to reactive intermediates *in vitro* and *in vivo*. Evidence for novel biotransformation pathways involving quinone methide formation and thiazolidinedione ring scission. *Chem. Res. Toxicol*. 2001; 14(1):62–70.
24. Chen B, Zhang WX, Cai WM. The influence of various genotypes on the metabolic activity of NAT2 in a Chinese population. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2006; 62(5):355–9.
25. Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35(4):883–9.
26. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, et al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(7):916–9.
27. Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003; 37(4):924–30.
28. Ajith TA, Hema U, Aswathy MS. Zingiber officinale Roscoe prevents acetaminophen induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45(11):2267–72.
29. Gum SI, Jo SJ, Ahn SH, et al. The potent protective effect of wild ginseng (Panax ginseng C.A. Meyer) against benzo[a]pyrene-induced toxicity through metabolic regulation of CYP1A1 and GSTs. *J Ethnopharmacol*. 2007; 112(3):568–76.
30. Tanaka K, Kiyosawa N, Watanabe K, Manabe S. Characterization of resistance to bromobenzene induced hepatotoxicity by microarray. *J Toxicol Sci*. 2007; 32(2):129–34.
31. Morishita K, Mizukawa Y, Kasahara T, et al. Gene expression profile in liver of differing ages of rats after single oral administration of acetaminophen. *J Toxicol Sci*. 2006; 31(5):491–507.

32. Zhao P, Kalhorn TF, Slattery JT. Selective mitochondrial glutathione depletion by ethanol enhances acetaminophen toxicity in rat liver. *Hepatology* 2002; 36(2):326–35.
33. Chan K, Han XD, Kan YW. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(8):4611–6.
34. Lo HW, Ali-Osman F. Genetic polymorphism and function of glutathione-S-transferases in tumor drug resistance. *Curr Opin Pharmacol*. 2007; 7(4):367–74.
35. Roy B, Chowdhury A, Kundu S, et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 null mutation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16(9):1033–7.
36. Huang YS, Su WJ, Huang YH, et al. Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione-S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2007; 47(1):128–34.
37. Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, et al. Glutathione-S-transferase M1 and T1 null genotypes as susceptibility factor for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48(2):588–96.
38. Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, et al. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics* 2003; 13(3):145–57.
39. Meier PJ, Stieger B. Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol*. 2002; 64:635–61.
40. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126(1):322–42.
41. Iverson SL, Uetrecht JP. Identification of a reactive metabolite of terbinafine: insights into terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2001; 14(2):175–81.
42. Choi JH, Ahn BM, Yi J, et al. MRP2 haplotypes confer differential susceptibility to toxic liver injury. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17(6):403–15.
43. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001; 120(6):1459–67.
44. Lang C, Meier Y, Stieger B, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet. Genomics* 2007; 17(1):47–60.

Отдаленные результаты противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, достигших стойкого вирусологического ответа*

Т.М. Игнатова¹, Т.Н. Лопаткина², В.П. Чуланов³, Е.В. Гайдашева², С.Н. Бацких³, Г.В. Михайловская³, Д.Т. Абдурахманов², С.Ю. Карпов¹, Е.Н. Никулкина², О.А. Чернова²

¹ Лаборатория изучения ревматологических проблем хронических заболеваний печени
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН,

² Кафедра терапии и профзаболеваний ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Long-term results of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C with sustained virologic response

T.M. Ignatova¹, T.N. Lopatkina², V.P. Chulanov³, Ye.V. Gaydasheva², S.N. Batskikh³, G.V. Mikhaylovskaya³, D.T. Abdurakhmanov², S.Yu. Karpov¹, Ye.N. Nikulkina², O.A. Chernova²

¹ Laboratory of rheumatological issues of chronic liver diseases Federal State
Budget Institution Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Science,

² Chair of internal and occupational diseases State educational government-financed institution
of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

³ Federal Budget scientific Institution «Central research institute of epidemiology» of The Federal service
on customers' rights protection and human well-being surveillance

Цель исследования. Оценить частоту поздних рецидивов и клинические исходы у больных хроническим гепатитом С (ХГС) со стойким вирусологическим ответом (СВО) в результате противовирусной терапии (ПВТ).

Материал и методы. Обследовано 208 больных ХГС, в том числе 12 на стадии цирроза печени (ЦП), достигших СВО. Длительность наблюдения составила в среднем 56,1±35,4 мес. Проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование и определение РНК HCV. У 114 больных РНК HCV и ДНК HBV в сыворотке крови и периферических

Aim of investigation. To estimate frequency of late relapses and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C (CHC) with sustained virologic response (SVO) achievement at antiviral therapy (AVT).

Material and methods. Overall 208 patients with CHC, including 12 at the stage of liver cirrhosis (LC), who achieved SVO were investigated. Mean duration of the follow-up was 56,1±35,4 months. Standard clinical and laboratory investigation and evaluation of RNA HCV was carried out. In 114 patients RNA HCV and DNA HBV in blood serum and peripheral mononuclear blood cells were studied by polymerase chain reaction (PCR) with

*Работа проведена в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней 3 УКБ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Контактная информация: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5

*The study was carried out in the clinic of nephrology, internal and occupational diseases, UCH N 3 State educational state-funded institution of higher professional education State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119021, Moscow, Rossolimo street, 11, bld. 5

Игнатова Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН и НИО «Здоровьесберегающих технологий» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tmignatova@gmail.com; 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр. 5

Ignatova Tatyana M. — MD, PhD, leading research associate Federal State Budget Institution Nasonova scientific research institute of rheumatology, Russian Academy of Medical Science and Scientific and research institute «Health-preserving technologies», State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: tmignatova@gmail.com; 119021, Moscow, Rossolimo street, 11, bld. 5

мононуклеарных клетках крови исследовались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» (чувствительность 10 МЕ/мл для HCV и 5 МЕ/мл для HBV).

Результаты. У 3 (1,5%) больных наблюдались поздние (в сроки более 6 мес после ПВТ) рецидивы HCV-инфекции. Применение ультрачувствительного метода ПЦР позволило в 2 случаях констатировать рецидив за полгода до его явных клинико-лабораторных признаков. Сведений о латентном течении HCV-инфекции не получено ни в одном случае, в том числе у пациентов с рецидивом криоглобулинемического синдрома. Основной причиной повышения активности аланинаминотрансферазы был неалкогольный стеатогепатит. У одной больной ЦП зарегистрировано формирование варикозно-расширенных вен пищевода. Не было наблюдений декомпенсации ЦП, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти от заболевания печени.

Заключение. У пациентов, достигших СВО в результате ПВТ, поздние рецидивы HCV-инфекции редки и у большинства не отмечается прогрессирования болезни. Наблюдались рецидивы криоглобулинемического синдрома, но данных о наличии латентной HCV-инфекции не получено. Для определения СВО целесообразно применение высокочувствительных методов ПЦР.

Ключевые слова: хронический гепатит С, отдаленные результаты лечения, эрадикация HCV, поздний рецидив, латентная HCV-инфекция.

Целью современной противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) является эрадикация вируса гепатита С (HCV) и предотвращение прогрессирования заболевания. Конечной точкой ПВТ считается достижение авиремии через 24 нед после завершения лечения, что называется стойким вирусологическим ответом (СВО).

На протяжении двух десятилетий применения ПВТ для оценки СВО использовались методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) с различной степенью чувствительности и специфичности, в связи с чем результаты исследований рецидивов HCV-инфекции после достижения СВО характеризовались значительной вариабельностью. В 90-е годы XX столетия и начале XXI века число поздних рецидивов колебалось от 0 до 92–100% [30]. По результатам мета-анализа исследований, изучавших исходы монотерапии препаратами интерферона-альфа (ИФН-α), частота поздних рецидивов достигла 4,7% [29]. По мере совершенствования ПВТ и повышения чувствительности ПЦР вариабельность результатов уменьшалась, а средняя частота поздних рецидивов в исследованиях последних лет составила менее 1% [9, 14–16, 20–22, 27, 28]. Это позволило рассматривать СВО в качестве кри-

fluorescent hybridization detection in «real time» mode (sensitivity of 10 IU/ml for HCV and 5 IU/ml for HBV).

Results. In 3 (1,5%) patients late (i.e. over 6 months after AVT) relapses of HCV-infection were observed. Application of ultrasensitive PCR method allowed to reveal relapse half a year prior to its clinical and laboratory manifestation in 2 cases. No data on latent HCV-infection was obtained not in a single case, including patients with relapse of cryoglobulinemia syndrome. A principal cause of elevation of alanine transaminase activity was non-alcoholic steatohepatitis. In one LC patient development of esophageal varicose veins was detected. There were no cases of decompensation of LC, hepatocellular carcinoma and death due to liver disease.

Conclusion. At patients who have achieved SVO as a result of AVT, late relapses of HCV-infection are rare and in the majority no disease progression was found. Relapses of cryoglobulinemia syndrome were observed, but data on presence of latent HCV-infection were not received. Highly sensitive PCR methods are rational for assessment of SVO.

Key words: chronic hepatitis C, long-term treatment results, HCV eradication, late relapse, latent HCV-infection.

терия излечения ХГС. Тем не менее, причины поздних рецидивов, факторы риска их развития, а также возможность сохранения латентной HCV-инфекции после достижения СВО остаются недостаточно изученными.

Целью настоящего исследования являлись оценка частоты и особенностей поздних рецидивов HCV-инфекции, а также наличия латентной HCV-инфекции и клинических исходов у пациентов с СВО в результате ПВТ.

Материал и методы исследования

Работа основана на проспективном изучении 208 больных ХГС, наблюдавшихся после успешной ПВТ в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева с 1995 по 2011 г. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, включая обнаружение антител к HCV и РНК HCV. Генотип HCV определяли с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HCV Генотип-EPH» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора — далее ЦНИИЭ), вирусную нагрузку — с использованием «АмплиСенс® HCV Монитор-FRT» (ЦНИИЭ). У 72 больных было проведено морфологическое исследование печени с оценкой индекса гистоло-

Таблица 1

Общая характеристика больных ХГС (n=208) до ПВТ и в конце периода наблюдения после СВО

Клинико-лабораторные показатели	Перед ПВТ	В конце периода наблюдения (через 1–16 лет после достижения СВО)
Возраст, годы (средний±SD)	От 18 до 74 37,3±9,62	От 20 до 78 41,1±11,7
Пол, n (%):		
мужчины	109 (52,4)	109 (52,4)
женщины	99 (47,6)	99 (47,6)
Индекс массы тела, кг/м² (средний±SD)	17–41 25,4	19–45 26,7
Генотип HCV, n (%):		
1-й	106 (51,0)	2
2-й	17 (8,2)	0
3-й	74 (35,6)	1
смешанный	3 (1,4)	0
не определялся	8 (3,8)	0
Вирусная нагрузка, n (%):		
высокая >800 000 МЕ/мл	81 (38,9)	2
низкая <800 000 МЕ/мл	99 (47,5)	1
не исследовалась	28 (13,5)	—
Стадия, n (%):		
ХГ	196 (94,2)	196 (94,2)
ЦП	12 (5,8)	12 (5,8)
Портальная гипертензия	6 (2,8)	7 (3,3)
Число больных с повышенным уровнем АлАТ, n (%)	190 (91,3)	12 (5,8)
Криоглобулинемия, n (%)*	26 (17,3)	13 (8,7)

*Исследование проводилось у 150 больных.

гической активности (ИГА) по Knodell и стадии фиброза (по шкале METAVIR). У всех пациентов исключались другие этиологические факторы поражения печени, ВИЧ-инфекция.

Применялись различные схемы ПВТ: монотерапия препаратами стандартного ИФН-α – у 7 (3,4%) больных, комбинированная терапия ИФН-α и рибавирином (РБВ) – у 31 (14,9%), препаратами пегилированного ИФН-α (ПЭГ ИФН-α) и РБВ – у 170 (81,7%). У 14 из 208 (6,7%) пациентов СВО был достигнут после повторного курса ПВТ, предпринятого в связи с неэффективностью предыдущего курса (рецидив в первые 24 нед после лечения или отсутствие вирусологического ответа).

Длительность наблюдения после достижения СВО составила от 12 до 192 мес, в среднем 56,1±35,4 мес. Клинико-лабораторное обследование осуществлялось каждые 6 мес в первые 2 года после ПВТ и каждые 2–3 года в последующий период. Стадию фиброза оценивали методом ультразвуковой эластометрии на аппарате FibroScan в конце наблюдения у 82 больных. Выявление РНК HCV в плазме крови всех пациентов проводили методом ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс® HCV-EPH»

(аналитическая чувствительность 500 МЕ/мл). У 114 человек наличие РНК HCV и ДНК HBV в плазме крови и периферических мононуклеарных клетках (ПМНК) обнаруживали методом ПЦР с применением автоматической станции для экстракции нуклеиновых кислот NucliSENS easy MAG™ (bioMérieux, Франция) и наборов реагентов «АмплиСенс® HCV-FRT» и «АмплиСенс® HBV-FRT» (ЦНИИЭ). Аналитическая чувствительность данного исследования составила 10 МЕ/мл (РНК HCV) и 5 МЕ/мл (ДНК HBV). Молекулярно-биологические исследования и фиброэластометрия проводились в ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Результаты исследования

Характеристика обследованных больных перед началом ПВТ и в конце наблюдения представлена в табл. 1. Возраст больных до лечения составлял от 18 до 74 лет (средний 37,2±9,6). Почти половина больных – 106 (51%) – была инфицирована HCV генотипа 1, более трети – 81 (38,8%) – имели высокую вирусную нагрузку (>800 000 МЕ/мл). У 58 (27,8%) пациентов выявлялись маркёры HBV (HBcAb – у 18, HBcAb и HBsAb – у 40).

У 12 (5,8%) обследованных индекс массы тела (ИМТ) превышал 30 кг/м².

Стадия фиброза печени определена у 78 больных: у 72 – по результатам морфологического исследования, у 6 – на основании клинических признаков цирроза печени (ЦП) с портальной гипертензией (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени). Стадия ЦП класса А по Child–Pugh имела место у 12 (5,8%) пациентов. Стадии фиброза F3, F2 и F1 (по шкале METAVIR) установлены у 17, 25 и 24 больных соответственно. В 190 (91,3%) случаях до начала ПВТ фиксировалось повышение активности аминотрансфераз. У 26 больных зарегистрирована смешанная криоглобулинемия (СКГ): у 24 – в отсутствие клинических проявлений, у 2 – имелись признаки криоглобулинемического васкулита. Рецидив HCV-инфекции после достижения СВО отмечен у 3 (1,5%) пациентов.

Наблюдение 1. Больная 21 года. В анамнезе курс ПВТ с применением ИФН-α/РБВ и отменой лечения на 24-й неделе в связи с отсутствием вирусологического ответа. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в 2003 г. диагностирован ХГС (генотип 1b, низкая вирусная нагрузка), ИГА 8 баллов, стадия фиброза F1. Проведен повторный курс ПВТ – ПЭГ ИФН/РБВ в течение 48 нед с ранним вирусологическим ответом (РВО), констатацией СВО и биохимического ответа, которые сохранялись спустя 48 нед после лечения. Еще через 26 нед, т. е. через 16 мес после окончания терапии, – рецидив HCV-инфекции (генотип 1b) с повышением активности аланинаминотрансферазы (АлАТ).

Наблюдение 2. Больная 64 лет. В анамнезе курс монотерапии ИФН-α с рецидивом в первые 3 мес после лечения. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в 2007 г. диагностирован ЦП (стадия F4 по данным фиброэластометрии) с начальными признаками портальной гипертензии (расширение воротной вены, увеличение селезенки); генотип 3a, высокая вирусная нагрузка; лабораторные признаки активности. Начато лечение (ПЭГ ИФН/РБВ) с достижением быстрого вирусологического ответа. На 16-й неделе оно прекращено из-за развития тромбозов мелких ветвей печеночных вен вследствие наследственной тромбофилии, не распознанной до начала ПВТ. Через 24 и 48 нед после лечения РНК HCV не обнаруживалась методом ПЦР с чувствительностью 500 МЕ/мл, однако ультрачувствительным методом ПЦР она была выявлена в ПМНК и сыворотке крови спустя 48 нед после ПВТ. Еще через 24 нед – возвращение вирусной нагрузки к исходному уровню.

Наблюдение 3. Больной 38 лет. Диагностирован ХГС (генотип 1b, высокая вирусная нагрузка), ИГА 7 баллов, стадия F2. В 2007 г. в клинике им. Е.М. Тареева – повторный курс лечения (ПЭГ

ИФН/РБВ), предпринятый в связи с неэффективностью (рецидив) предшествовавшего курса ПВТ с применением ИФН-α/РБВ. Наблюдались РВО, биохимический ответ и СВО. Далее, как и в предыдущем наблюдении, РНК HCV была выявлена через 48 нед после лечения только при применении ультрачувствительного метода ПЦР, а еще через 24 нед – возвращение вирусной нагрузки к исходному уровню и повышение показателя АлАТ.

РНК HCV найдена в ПМНК в 2 из 114 исследованных образцов при рецидивах HCV-виремии (представленные выше наблюдения). Ни разу не отмечено латентной HCV-инфекции, т. е. случаев обнаружения РНК HCV в ПМНК при ее отсутствии в плазме крови, в том числе у 3 больных, получавших длительную иммуносупрессивную терапию по поводу развившихся за период наблюдения системной красной волчанки, В-лимфомы и обострения криоглобулинемического васкулита.

У 2 пациентов выявлена латентная HBV-инфекция: ДНК HBV обнаружена в ПМНК в одном случае одновременно с выявлением в плазме крови, в другом – в ткани печени.

Имело место хотя бы однократное повышение активности АлАТ у 12 (5,8%) больных, у 3 из которых оно сочеталось с поздним рецидивом HCV-инфекции. У 8 обследованных эпизоды повышения активности АсАТ и АлАТ были связаны с наличием неалкогольного стеатогепатита в рамках метаболического синдрома. У 1 больного наблюдалось стойкое 1,5–2-кратное повышение уровня АлАТ в течение 10 лет после достижения СВО и сохранялись морфологические признаки хронического гепатита низкой активности с минимальным фиброзом. У этого пациента обнаружены HBcAb и HBsAb в сыворотке крови и маркёры латентной HBV-инфекции (ДНК HBV в ПМНК и ткани печени) при отсутствии латентной HCV-инфекции и исключении других этиологических факторов поражения печени.

У 26 больных прослежена динамика СКГ во время и после лечения. Во всех случаях СКГ исчезала к концу лечения. У 13 пациентов за период наблюдения, несмотря на отсутствие РНК HCV в ПМНК, отмечалось возобновление продукции СКГ. У 2 из них зарегистрирован рецидив криоглобулинемического васкулита (у одного через 2, у другого – через 3 года после ПВТ), в том числе в одном наблюдении с развитием В-клеточной лимфомы.

Результаты фиброэластометрии показали уменьшение стадии фиброза с F4 до F3 у 2, с F3 до F2 – у 3, с F2 до F0–1 – у 13, с F1 до F0 – у 11 больных. Ни в одном случае не выявлено нарастания фиброза. Лишь у одной из 12 больных ЦП (исходно морфологически ИГА 12 баллов и стадия фиброза F3–F4, отсутствие признаков портальной гипертензии), получавшей

Таблица 2

Частота поздних рецидивов HCV-инфекции после достижения СВО*

Исследования	Число пациентов	Средняя длительность наблюдения, мес	Частота рецидивов (РНК HCV в сыворотке крови)
Formann E. и соавт., 2006, Австрия [15]	187	29 (12–172)	0
McHutchison J.G. и соавт., 2006, США [22]	302	65,5	5 (2%)
Chavalitdhamrong D. и соавт., 2006, Тайланд [9]	171	35 (8–134)	0
Manns M. и соавт., 2008, Германия [20]	336	57	4 (1,2%)
Maylin S. и соавт., 2008, Франция [21]	344	39 (6–216)	0
George S.L. и соавт., 2009, США [16]	150	61 (12–93)	0
Swain M.G. и соавт., 2010, Канада [27]	1343	47 (10–85)	12 (0,9%)
Ferreira S.C. и соавт., 2010, Бразилия [14]	174	47 (12–156)	0
Trapero-Marugan M., 2011, Испания [28]	153	76 (54–90)	0

*Представлены наиболее крупные исследования, включавшие не менее 150 обследованных пациентов.

в возрасте 65 лет ПЭГ ИФН/РБВ, несмотря на сохранение авиремии, биохимической ремиссии и отсутствие других этиологических факторов поражения печени, отмечено развитие портальной гипертензии (увеличение селезенки, варикозное расширение вен пищевода до 2-й степени), а также появление СКГ и моноклональной иммуноглобулинопатии. Не наблюдалось случаев декомпенсации печеночного процесса, развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и смерти от заболевания печени. Одна больная умерла от черепно-мозговой травмы.

У 3 пациентов в течение наблюдения сохранялись осложнения ПБТ: у 1 — системная красная волчанка, манифестировавшая во время ПБТ, у 2 — гипотиреоз как следствие обострения аутоиммунного тиреоидита.

Обсуждение результатов исследования

Частота поздних рецидивов HCV-инфекции при обследовании 208 больных, достигших СВО в результате ПБТ, составила 1,5%. Наши данные о редкости поздних рецидивов согласуются с результатами исследований последних лет, проведенных в других странах [9, 14–16, 20–22, 27, 28]. В наиболее крупном исследовании, включавшем 1343 пациента, частота поздних рецидивов составила 0,9% [27] (табл. 2). В России крупных исследований отдаленных результатов ПБТ не проводилось. В одной работе при наблюдении за 20 больными ХГС от 2 до 5 лет после СВО поздний рецидив отмечен у 1 больной, что составило 5% [3].

В исследованиях, представленных в табл. 2, для установления диагноза СВО применялись ПЦР-тесты с более высокой аналитической чувствительностью (от 30 до 100 МЕ/мл), чем в нашем исследовании. Низкая чувствительность диагностических систем, применяемых для установления диагноза СВО, рассматривается в качестве основной причины ошибочной диагностики

последнего, а также несвоевременной диагностики рецидива, общепринятым критерием которого является возобновление виремии в первые 24 нед после ПБТ. Можно допустить, что если бы через 24 нед после лечения в наших втором и третьем наблюдениях было бы проведено ультрачувствительное ПЦР-исследование, рецидив мог быть констатирован своевременно, и в таком случае частота поздних рецидивов могла быть ниже.

Подавляющее число поздних рецидивов в проведенных исследованиях, как и в нашей работе, фиксируется в течение 2 лет после ПБТ. Предполагается, что у незначительной части больных в первые 24 нед после лечения может сохраняться крайне низкий уровень репликации HCV, не поддающейся определению с помощью современных диагностических методов. Обращает внимание, что все наблюдения позднего рецидива в нашем исследовании касаются пациентов, у которых первый курс ПБТ был неэффективен и СВО достигался после повторного курса. Эти данные согласуются с результатами исследования, включавшего только пациентов с СВО, достигнутым в результате повторного курса лечения (применялся метод ПЦР с порогом чувствительности 50 МЕ/мл) [10]. Частота поздних рецидивов в этом исследовании составила 11% (у 11 из 97 пациентов), и все рецидивы наблюдались в течение 2 лет после ПБТ. Нельзя исключить, что в основе сохранения резидуальной HCV-инфекции и ее поздних рецидивов у таких больных может лежать наличие резистентности к лечению.

Рецидивы HCV-инфекции в сроки наблюдения более 2 лет описываются крайне редко, и в этих случаях рекомендуется тщательный дифференциальный диагноз между рецидивом и повторным инфицированием [5, 20, 27]. Так, представляет интерес высокая частота выявления HCV-инфекции после успешной ПБТ среди заключенных в тюрьмах Австралии. Все случаи повторного выявления HCV-инфекции (нередко в сроки наблюдения более 2 лет) были обусловлены

реинфицированием у лиц, продолжавших внутривенное введение психоактивных веществ [5].

В нашем исследовании не проводились повторные биопсии печени для оценки эффективности лечения, тем не менее, результаты фиброэластометрии, выполнявшейся в различные сроки после ПБТ у 78 больных, показали регресс фиброза у 35% пациентов, тогда как случаи нарастания стадии фиброза отсутствовали. Следует отметить, что снижение стадии фиброза до F3 у 2 больных, имевших до лечения ЦП, не позволило снять этот диагноз. Он может быть снят только при последующем наблюдении с повторной оценкой стадии фиброза морфологически и/или с помощью неинвазивных методов.

Данные литературы свидетельствуют, что у подавляющего большинства пациентов с СВО не только значительно улучшается качество жизни и сохраняется биохимическая ремиссия, но и регистрируются гистологическая ремиссия и регресс фиброза [4]. При проведении биопсии печени через 5–6 лет после ПБТ уменьшение стадии фиброза отмечают у 80–82% пациентов [16, 23]. Показано также значительное снижение риска декомпенсации ЦП, развития ГЦК и смерти от заболевания печени [4].

Повышение активности АлАТ, наблюдаемое, по сведениям литературы, у 0,6–10% пациентов с СВО, связано, как и в нашем исследовании, с другими этиологическими факторами (чаще неалкогольным стеатогепатитом), в некоторых исследованиях — с развитием ГЦК [15, 16, 20, 22]. Более трудны для интерпретации случаи прогрессирования фиброза (частота до 4–12%) [16, 21, 29], развития портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен пищевода [12, 24], и декомпенсации ЦП [22, 29]. Ожирение (ИМТ >30 кг/м²) было единственным фактором, ассоциированным с прогрессированием фиброза у 12% больных в исследовании S. Maylin и соавт. [21]. Формирование портосистемных коллатералей перед эрадикацией HCV, по мнению японских исследователей, не устраняет риск прогрессирования признаков портальной гипертензии после завершения ПБТ [24], как это, по-видимому, имело место у одной нашей пациентки с ЦП. Сохранение опасности осложнений у больных ЦП с СВО, особенно риска ГЦК, обуславливает необходимость пожизненного наблюдения этих больных в отличие от пациентов без ЦП, которых эксперты Европейской ассоциации по изучению печени рекомендуют наблюдать в течение 2 лет [13].

В исследованиях последних лет установлено, что ПБТ приводит к стойкой ремиссии HCV-криоглобулинемического васкулита лишь у части больных [19]. Наблюдения рецидивов СКГ и HCV-криоглобулинемического васкулита первоначально связывали с сохраняющейся персистенцией HCV в В-лимфоцитах, т. е. с латентной

HCV-инфекцией, критерием которой считается обнаружение РНК HCV в ткани печени и/или ПМНК при отсутствии определяемой РНК HCV в сыворотке крови [6, 8]. Была показана корреляция выявления РНК HCV в ПМНК с рецидивами HCV-криоглобулинемического синдрома [17]. Однако проведенные исследования с применением ПЦР в режиме реального времени не подтвердили наличие латентной HCV-инфекции у таких больных, в связи с чем предполагается, что HCV может играть триггерную роль, и после его элиминации возможно сохранение автономной пролиферации В-лимфоцитов, лежащей в основе криоглобулинемического синдрома [18].

Два наблюдения рецидива криоглобулинемического васкулита (с развитием В-лимфомы в одном из них), представленные в данной работе, подробно описаны нами ранее [1, 2]. У обеих больных при развитии рецидива мы обнаруживали РНК HCV в ПМНК методом «nested» РТ-ПЦР с чувствительностью 50–100 МЕ/мл. Однако применение более чувствительного и имеющего меньшую вероятность ложноположительных результатов метода ПЦР в режиме реального времени не подтвердило наличия латентной HCV-инфекции, несмотря на проведение обследования на фоне длительного лечения ритуксимабом, иммуносупрессантами.

В ряде работ показано отсутствие реактивации HCV-инфекции у анти-HCV-положительных онкогематологических больных и больных после трансплантации при применении длительной иммуносупрессивной терапии, что свидетельствует против существования латентной HCV-инфекции [11, 25]. Результаты исследований по данному вопросу крайне противоречивы и продолжают дискутироваться [7, 11, 25, 26, 30]. Полагают, что даже если наличие латентной HCV-инфекции будет абсолютно доказано, клиническое значение ее невелико и влияние на частоту рецидивов и исходы ПБТ маловероятно [4].

Заключение

У пациентов с СВО в результате ПБТ поздние рецидивы HCV-инфекции редки (1,5%) и наблюдались у больных ХГС, получавших повторные курсы лечения. Данных о наличии латентной инфекции не зарегистрировано. У большинства пациентов с СВО не отмечается прогрессирования болезни, не было случаев развития ГЦК, декомпенсации ЦП и смерти от заболевания печени. Выявлялись рецидивы криоглобулинемического синдрома, развитие В-клеточной лимфомы. Необходимо применение высокочувствительных методов ПЦР для оценки СВО. После окончания ПБТ больные должны наблюдаться в течение 2 лет. Пациенты с ЦП и СКГ нуждаются в пожизненном наблюдении.

Список литературы

- Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Чернова О.А., Байжанова Ж.Ж. В-лимфома у больной хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией 2-го типа // Тер. арх. — 2011. — № 4. — С. 69–71.
- Ignatova T.M., Milovanova S.Yu., Chernova O.A., Bayzhanova Zh.Zh. B-cell lymphoma in a woman with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia of type 2 // Ter. arkh. — 2011. — N 4. — P. 69–71.
- Игнатова Т.М., Чернова О.А., Гайдашева Е.В. Успешное лечение ритуксимабом HCV-криоглобулинемического васкулита с тяжелым язвенно-некротическим поражением кожи // Клин. мед. — 2012. — № 5. — С. 64–66.
- Ignatova T.M., Chernova O.A., Gaydasheva Ye.V. Successful rituximab therapy of HCV-cryoglobulinemic vasculitis with severe ulcerative and necrotic skin lesions // Klin. med. — 2012. — N 5. — P. 64–66.
- 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 алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 35–41.
- Ondos SH.A., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Combined antiviral treatment by pegylated interferon α -2a and ribavirin of chronic hepatitis C patients, consuming moderate doses of alcohol // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 2. — P. 35-41.
- Alberti A. Impact of sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C // Liver Int. — 2011. — Vol. 31. — P. 18–22.
- Bate J.P., Colman A.J., Frost P.J. et al. High prevalence of late relapse and reinfection in prisoners treated for chronic hepatitis C // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25, N 7. — P. 1276–1280.
- Carreno V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 6922–6925.
- Carreno V., Bartalome J., Castillo I., Quiroga J.A. New perspectives in occult hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18. — P. 2887–2894.
- Castillo I., Bartolome J., Quiroga J.A. et al. Diagnosis of occult hepatitis C without the need for a liver biopsy // J. Med. Virol. — 2010. — Vol. 82. — P. 1554–1559.
- Chavalitdhamrong D., Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 5532–5535.
- Ciancio A., Smedile A., Giordanino C. et al. Long-term follow-up of previous hepatitis C virus positive nonresponders to interferon monotherapy successfully retreated with combination therapy: are they really cured? // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1811–1816.
- Coppola N., Pisaturo M., Guastafiero S. et al. Absence of occult hepatitis C virus infection in patients under immunosuppressive therapy for oncohematological diseases // Hepatology. — 2011 — Vol. 54. — P. 1487–1489.
- D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M.G. et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy // Antivir. Ther. — 2011. — Vol. 16. — P. 677–684.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
- Ferreira S.C., Carneiro M.V., Souza F.F. et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C with sustained virologic response to interferon // Braz. J. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 14. — P. 330–334.
- Formann E., Steindl-Munda P., Hofer H. et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 507–511.
- George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al. Clinical, virologic, histologic and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 729–738.
- Giannini C., Petrarca A., Monti M. et al. Association between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia // Blood. — 2008. — Vol. 111. — P. 2943–2945.
- Halfon P., Bourliere M., Ouzan D. et al. Occult hepatitis C virus infection revisited with ultrasensitive real-time PCR assay // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 46. — P. 2106–2108.
- Landau D.A., Saadoun D., Halfon P. et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response // Arthritis Rheumatism. — 2008. — Vol. 58. — P. 604–611.
- Manns M., Lindsay K.L., Gordon S.C. et al. Sustained virologic response after peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment predicts long-term clearance of HCV at 5-year follow-up [Abstract] // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. 300.
- Maylin S., Martinot-Peignoux M., Moucari R. et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 821–829.
- McHutchison J.G., Shiffman M.L., Gordon S.C. et al. Sustained virologic response (SVR) to interferon-alpha-2b +/- ribavirin therapy at 6 months reliably predicts long-term clearance of HCV at 5-year follow-up [Abstract] // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 275.
- Moreno M., Perez-Alvarez R., Rodrigo L. et al. Long-term evolution of liver histopatolgy in patients with chronic hepatitis C and sustained response // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2005. — Vol. 97. — P. 860–869.
- Nagaoki Y., Aikata H., Kobayashi T. et al. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis // J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47. — P. 847–855.
- Nicot F., Kamar N., Mariame B. et al. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCVRNA-negative kidney-transplant patients // Transplant. Int. — 2010. — Vol. 23. — P. 594–601.
- Pham T.N., Coffin C.S., Churchill N.D. et al. Hepatitis C virus persistence after sustained virological response to antiviral therapy in patients with or without past exposure to hepatitis B virus // J. Vral. Hepat. — 2012. — Vol. 19. — P. 103–111.
- Swain M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L. et al. A sustained virological response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139. — P. 1593–1601.
- Trapero-Marugan M., Mendoza J., Chaparro M. et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — P. 493–498.
- Veldt B.J., Saracco G., Boyer N. et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1504–1508.
- Welker M.W., Zeuzem S. Occult hepatitis C: how convincing are the current data? // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 665–675.

Будесонид в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения: результаты рандомизированного исследования

И.И. Комкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Budesonide in treatment of alcohol-induced severe hepatitis: results of randomized trial

I.I. Komkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Определить эффективность и безопасность применения будесонида и преднизолона при *алкогольном гепатите* (АГ) тяжелого течения по динамике воспаления и результатам функциональных печеночных проб, оценить ответ на терапию, а также краткосрочную выживаемость больных.

Материал и методы. Для исследования были отобраны 37 пациентов с острым АГ из 3 медицинских центров и рандомизированы в две группы. Первую группу составили 17 больных (7 мужчин, 10 женщин, средний возраст 46,53±11,01 года). Медиана ежедневно употребляемого алкоголя 77 г; 25-й и 75-й процентиля 55 и 96 г; длительность употребления 13,41±8,55 года. Средний балл *индекса Maddrey* (ИМ) – 65,22 (от 37,2 до 145,4). Во вторую группу вошли 20 пациентов (16 мужчин, 4 женщины, средний возраст 46,5±11,89 года). Медиана употребляемого алкоголя 70,55 г/сут (25-й и 75-й процентиля 37 и 88 г), длительность употребления 16,85±13,32 года. Средний балл ИМ – 58,11 (от 32,1 до 121,7). Группы сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам. В первой группе применялся будесонид 9 мг/сут *per os*, во второй – преднизолон 40 мг/сут также *per os*. Критерий ответа на терапию – индекс Lille.

Для статистической обработки данных использовались критерии: χ^2 , Вилкоксона, Манна–Уитни, метод Каплана–Майера, регрессия Кокса (использование последних двух методов в настоящей статье не отражено).

Aim of investigation. To determine efficacy and safety of budesonide and prednisolone at *alcohol-induced hepatitis* (AH) of severe course on development of inflammation and results of the functional hepatic tests, to estimate treatment response and short-term survival rate of patients.

Material and methods. Original study included 37 patients with acute AH, that have been selected from 3 medical centers and randomized in two groups. The first group included 17 patients (7 men, 10 women, mean age 46,53±11,01 years). Median of daily alcohol dose was 77 g; 25th and 75th percentiles were 55 and 96 g; duration of intake 13,41±8,55 years. Mean *Maddrey index* (MI) was 65,22 (37,2 to 145,4). The second group included 20 patients (16 men, 4 women, mean age was 46,5±11,89 years). A median of used alcohol consumption was 70,55 g/day (25th 75th percentiles were 37 and 88 g), duration of intake — 16,85±13,32 years. Mean MI – 58,11 (32,1 to 121,7). Groups were comparable for main clinical and laboratory features. In the first group oral budesonide 9 mg/day *per os* was applied, in the second – oral prednisolone 40 mg/day. Lille index was used as treatment response criterion.

Following statistical criteria were used for data processing: χ^2 , Wilcoxon, Mann-Whitney, Kaplan – Mayer method.

Results. At comparison of treatment efficacy ($p=0,810$) and short-term survival rate ($p=0,857$) no significant differences were obtained. At treatment safety analysis in the first group *adverse events* (AE) were

Комкова Инна Игоревна — аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: drkomkova@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1
Komkova Inna I. — post-graduate student, chair of propedeutics of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: drkomkova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Результаты. При сравнении эффективности лечения ($p=0,810$) и краткосрочной выживаемости ($p=0,857$) значимых различий не получено. При анализе безопасности терапии выявлено: в первой группе *нежелательные явления* (НЯ) встречались в 23,5% случаев (у 4 из 17 пациентов), во второй группе – в 70% (у 14 из 20 пациентов), $p=0,011$. Достоверно чаще во второй группе встречался гепаторенальный синдром ($p=0,033$).

Выводы. Краткосрочная выживаемость на фоне применения будесонида при алкогольном гепатите тяжелого течения достоверно не отличается от краткосрочной выживаемости на фоне применения преднизолона. При использовании преднизолона выше частота развития НЯ в целом, гепаторенального синдрома в частности.

Ключевые слова: алкогольный гепатит тяжелого течения, будесонид, преднизолон, гепаторенальный синдром.

Употребление спиртных напитков – один из важных аспектов нашей культуры и стиля жизни. Хорошо известно, что чрезмерное употребление алкоголя нередко приводит к возникновению тяжелой соматической и психиатрической патологии. Существует прямая связь между систематическим употреблением алкоголя и повреждением внутренних органов.

К числу основных органов-мишеней относится печень, в которой происходят патологические изменения, приводящие к развитию *алкогольной болезни печени* (АБП). Это заболевание проявляется тремя последовательными стадиями – стеатозом, гепатитом и циррозом [1, 8, 15, 28]. Однако в исследованиях показано, что только у 10–35% лиц длительно, систематически употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах, развивается *алкогольный гепатит* (АГ) и только у 8–20% из них – *цирроз печени* (ЦП) [16]. Следуя данной статистике, вероятность развития алкоголь-ассоциированной болезни печени связана как с характеристикой самого организма человека – пол [22, 32], возраст, полиморфизм метаболизирующих алкоголь ферментов [21], так и с наличием таких факторов, как ожирение [19, 20, 26, 27, 31], инфицирование вирусами гепатитов В и С [5, 7, 13, 14].

В настоящее время разработан ряд прогностических индексов и шкал (MELD, Maddrey, GASH, ABIC) для выделения из общей когорты пациентов с АБП группы лиц с алкогольным гепатитом тяжелого течения. Жизненный прогноз этих лиц оценивается как неблагоприятный и, согласно международным рекомендациям [3, 6, 25, 29], таким пациентам оправдано назначение преднизолона. Известно, что применение системных *глюкокортикостероидов* (ГКС) сопряжено с целым рядом побочных эффектов, а эффективность их ограничена [4, 6, 9,

registered in 23,5% of cases (in 4 of 17 patients), in the second group – in 70% (in 14 of 20 patients, $p=0,011$). Hepatorenal syndrome was significantly more frequent in the second group ($p=0,033$).

Conclusions. Short-time survival in budesonide and prednisolone group does not differ significantly. At application of prednisolone frequency of AE is higher as a whole, particularly – hepatorenal syndrome.

Key words: alcohol-induced hepatitis of severe course, budesonide, prednisolone, hepatorenal syndrome.

12]. Все вышеизложенное определяет актуальность дальнейшего изучения данного вопроса, необходимость поиска альтернатив в терапии с целью повышения ее эффективности и снижения частоты побочных явлений. В качестве исследуемого препарата нами был выбран топический глюкокортикостероид будесонид, с успехом применяемый сегодня как альтернатива преднизолону при лечении таких заболеваний, как аутоиммунный гепатит, воспалительные заболевания кишечника.

Цель исследования: оценить ответ на терапию будесонидом и преднизолоном при лечении алкогольного гепатита тяжелого течения краткосрочную выживаемость больных; сравнить эффективность препаратов по динамике воспаления и результатам функциональных печеночных проб. Сравнить безопасность применения двух препаратов.

Материал и методы исследования

В анализ были включены 472 пациента с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, находившихся на обследовании и лечении в трех медицинских центрах (клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ФГУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневского Минобороны России», ГКБ № 20 г. Москвы) в период 2010–2012 гг. включительно. Из них 179 больных имели алкогольную природу заболевания [18]. Среди обследованных 37 соответствовали критериям АГ тяжелого течения [25] и были включены в настоящее рандомизированное проспективное исследование.

Критерии включения:
– злоупотребление алкоголем в анамнезе согласно установкам ВОЗ [27];

– результаты скрининг-тестов AUDIT и CAGE, определяющие наличие признаков злоупотребления алкоголем [17];

– возраст старше 18 лет;
– пациенты мужского и женского пола;
– наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

– пациенты с установленным диагнозом гепатоцеллюлярной карциномы или опухоли другой локализации;

– больные, принимавшие непосредственно перед текущей госпитализацией индукторы синтеза глутатиона (S-аденозилметионин), эссенциальные фосфолипиды, препараты урсодезоксихолевой кислоты, пентоксифиллин;

– несоблюдение абстиненции на время проведения лечения;

– хронические заболевания органов и систем в стадии декомпенсации (декомпенсированная почечная, сердечная, дыхательная недостаточность и др.);

– психиатрические заболевания в анамнезе;
– инфекционные заболевания;
– наличие другого хронического заболевания печени (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона);
– употребление наркотических средств.

Диагноз ЦП устанавливался на основании данных физикального [2, 11], лабораторного и инструментального обследования пациентов. Алкогольный анамнез изучался с помощью опроса больных и их ближайших родственников. Пациентам было предложено заполнить стандартизированные опросники CAGE и AUDIT. Также выяснялись дневная доза алкоголя, тип предпочитаемых спиртных напитков, длительность их приема, стиль употребления. Доза алкоголя в миллилитрах пересчитывалась в граммы с помо-

щью формулы Widmark: $0,6\% \times 0,8 =$ количество алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка. Употребление ≥ 40 г чистого этанола в день для мужчин и ≥ 20 г для женщин считалось опасным [16].

Отобранные для исследования пациенты с АГ тяжелого течения ($n=37$) были рандомизированы в две группы методом конвертов: группа А – получавшие будесонид в дозе 9 мг/сут, группа Б – контрольная, в которой больным назначали преднизолон в дозе 40 мг/сут перорально согласно международным рекомендациям от 2012 г. [25, 29]. Все пациенты в течение периода исследования соблюдали режим абстиненции, получали симптоматическую терапию (антисекреторные, ферментные препараты, калийсберегающие диуретики, альбумин, – при необходимости лактулозу, L-орнитин-L-аспартат). Как минимум, трижды выполнялись клинический и биохимический анализы крови: 1) при поступлении после рандомизации (тогда же оценивалась тяжесть алкогольного гепатита с помощью индексов Maddrey, MELD [2]), 2) через 7 дней от начала терапии, когда с помощью индекса Lille оценивался эффект проводимого лечения, и 3) спустя 28 дней от начала лечения.

Инструментальное обследование включало УЗИ органов брюшной полости с определением размеров и структуры печени, селезенки, диаметра сосудов портальной системы, эзофагогастродуоденоскопию с оценкой состояния вен пищевода и кардиального отдела желудка с целью диагностики портальной гипертензии. В ряде случаев проводилась компьютерная томография органов брюшной полости, при отсутствии противопоказаний – пункционная биопсия печени. Однако, согласно проведенным исследованиям, пункционная биопсия печени не является обязательным исследованием для установления диагноза алкогольного заболевания печени, иногда она

Таблица 1
Основные исходные демографические показатели и прогностические индексы у пациентов двух групп

Показатель	Группа		Уровень значимости, p	
	А, n=17	Б, n=20		
Пол, м/ж	7/10	16/4	0,014 (критерий χ^2)	0,018 (точный критерий Фишера)
Средний возраст, лет	46,53	46,75	0,954*	0,867**
Количество алкоголя в сутки, г	88	70,55	0,188*	0,152**
Длительность употребления спиртных напитков, лет	13,41	16,85	0,367*	0,361**
AUDIT, баллы	16,82	13,85	0,160*	0,106**
Индекс Maddrey, баллы	65,22	58,11	0,454*	0,394**
MELD, баллы	23,6	23,2	0,761*	0,784**

*t-критерий Стьюдента, **U-тест Манна–Уитни

Таблица 2

Основные исходные лабораторные показатели у пациентов двух групп

Показатель	Группа		t-критерий Стьюдента	U-тест Манна–Уитни
	А, n=17	Б, n=20		
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,09	2,97	0,584	0,583
Гемоглобин, г/л	111,54	104,45	0,339	0,446
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	13,54	12,88	0,788	0,648
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	196,24	167,39	0,361	0,361
Цветовой показатель	1,09	1,07	0,453	0,273
АлАТ, ЕД/л	52,76	54,25	0,888	0,843
АсАТ, ЕД/л	147,29	121,55	0,296	0,615
ЩФ, ЕД/л	145,76	138,26	0,666	0,924
ГГТП, ЕД/л	242,41	244,75	0,966	0,692
Альбумин, мг/дл	2,34	2,78	0,054	0,053
Общий билирубин, мг/дл	11,65	14,91	0,365	0,474
Креатинин мг/дл	1,04	1,74	0,164	0,428
Глюкоза, мг/дл	83,76	105,07	0,076	0,128
Протромбиновое время, с	25,72	22,58	0,200	—

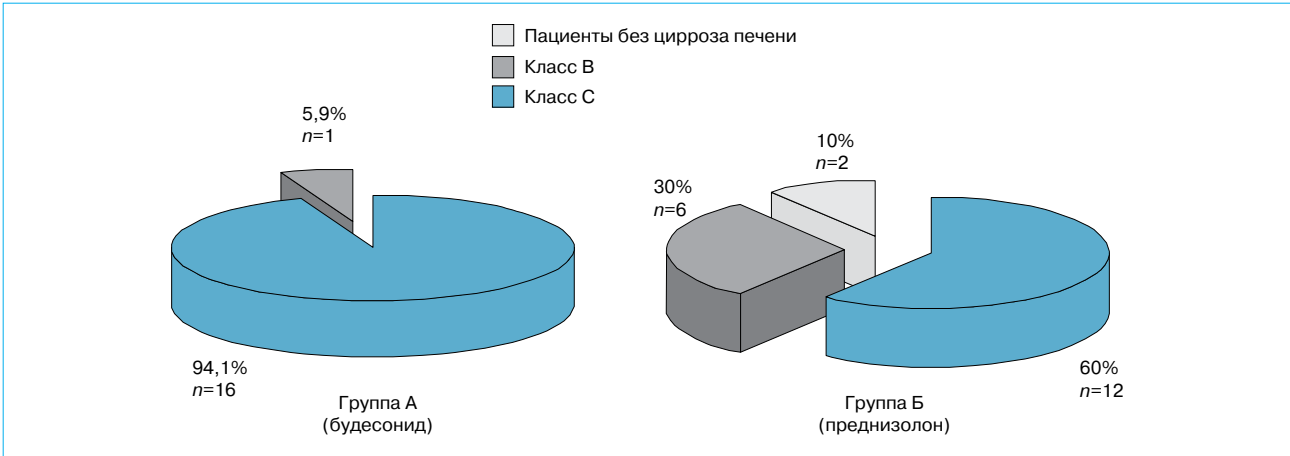


Рис. 1. Распределение пациентов обеих групп по классам цирроза печени с использованием шкалы Child–Pugh (p=0,195, критерий χ^2)

лишь ухудшает жизненный прогноз пациента в условиях гипокоагуляции. В нашем исследовании биопсия была выполнена одному больному.

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS, Ver. 17.0. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы: t-критерий Стьюдента, критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, χ^2 . Выживаемость больных оценивали с помощью метода Каплана–Майера с оценкой значимости по Breslow и Log-Rank. За уровень достоверности статистических показателей принимали $p<0,05$ [10].

Нами выделены следующие основные критерии эффективности и безопасности изучавшихся препаратов:

– эффективность (выживаемость в течение 40 дней),

– безопасность (количество и профиль нежелательных явлений).

Дополнительным критерием эффективности служили лабораторные показатели: изме-

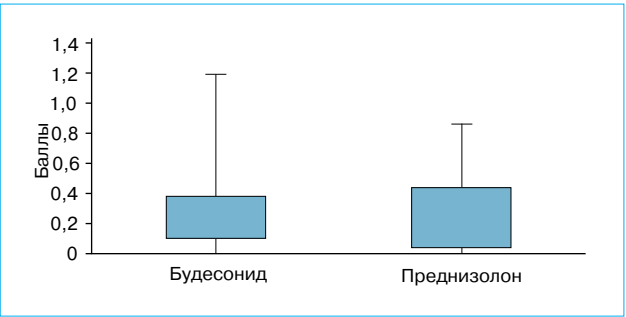


Рис. 2. Ответ на терапию ГКС (p=0,730, U-тест Манна–Уитни)

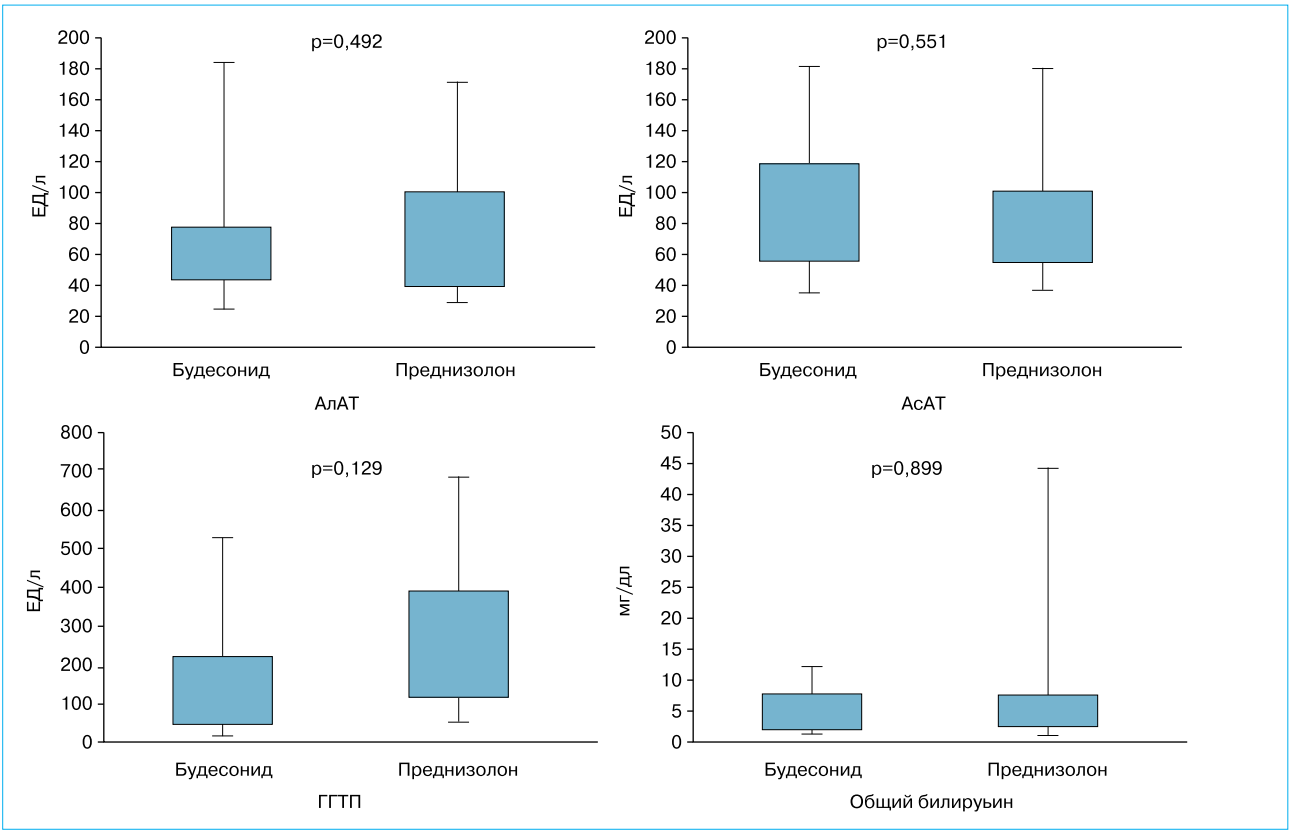


Рис. 3. Основные лабораторные показатели на 28-й день лечения

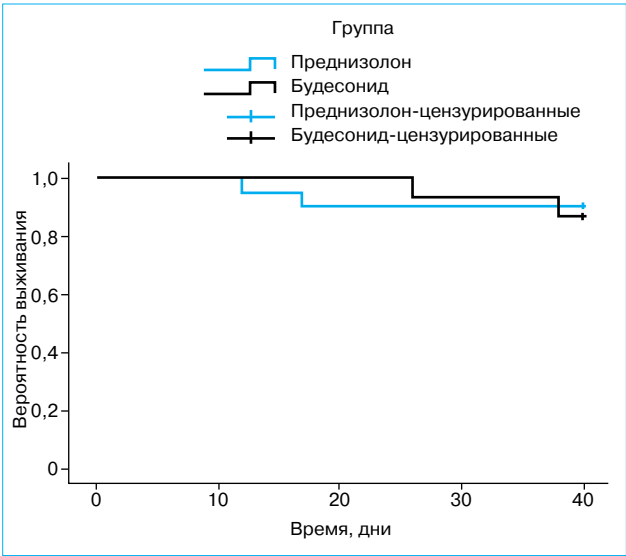


Рис. 4. Вероятность выживания пациентов с ОАГ в течение ближайших 40 дней (метод Каплана–Майера)

нение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина.

В группу А (будесонид) вошли 17 пациентов (двое впоследствии были исключены), в группу Б (преднизолон) – 20 пациентов. В табл. 1 и 2

представлены их исходные демографические и лабораторные данные.

Из табл. 1 видно, что группы статистически достоверно различались по полу: в группе А преобладали женщины, в группе Б – мужчины. Однако, если для дозы алкоголя и длительности его употребления имелись достоверные различия между полами (женщинам требуется достоверно меньшая доза ежедневно принимаемого алкоголя и меньшая длительность его употребления для развития АБП по сравнению с мужчинами) [22, 32], то в плане эффективности и безопасности терапии ГКС данных о различиях между полами нет. Поэтому выявленное отличие не влияло на результат исследования.

По остальным признакам, включая тяжесть алкогольного гепатита, которую мы оценивали с помощью прогностических индексов Maddrey [24] и MELD [30], достоверных отличий не найдено.

В лабораторных показателях статистически достоверных отличий также нет (см. табл. 2).

Практически все пациенты группы А имели ЦП класса С по шкале Child–Pugh, в группе Б у двух человек острый алкогольный гепатит (ОАГ) развился без цирроза, у остальных пациентов также преобладал класс С цирроза печени. Достоверных различий по этому признаку получено не было (рис. 1).

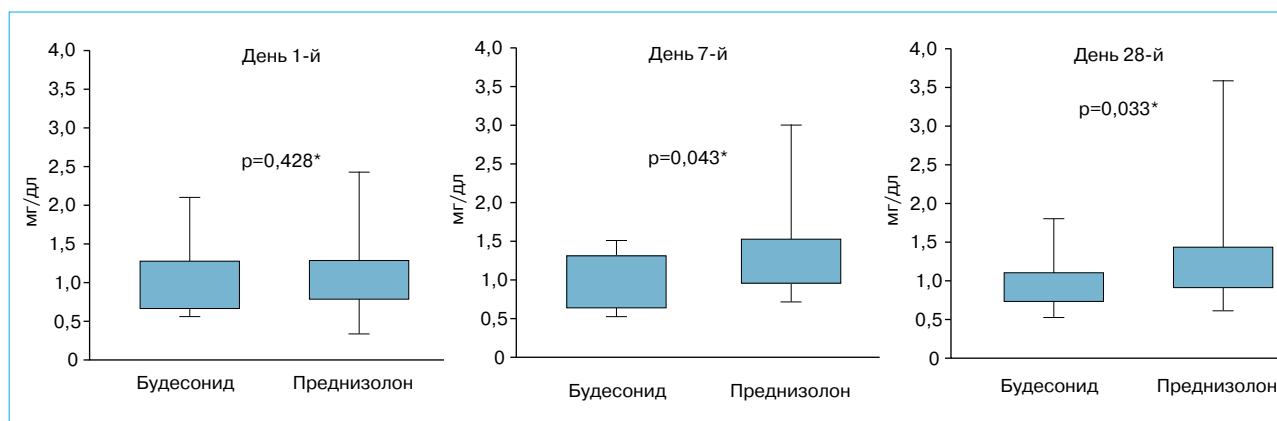


Рис. 5. Динамика уровня креатинина в двух группах в процессе лечения ГКС

*U-тест Манна–Уитни

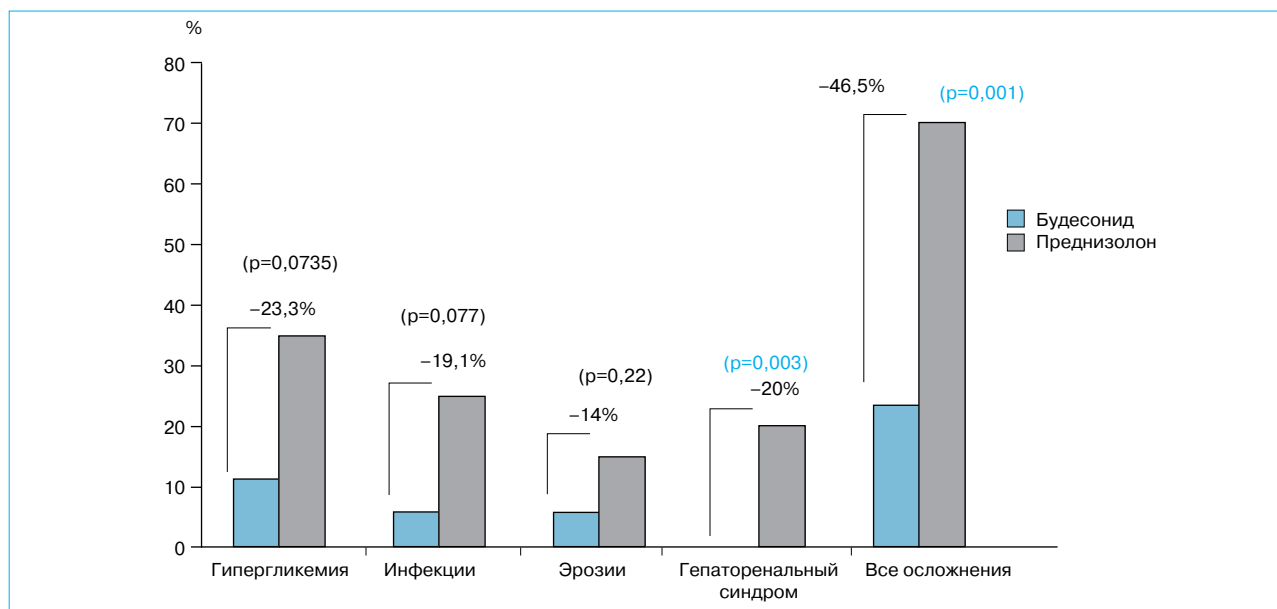


Рис. 6. Нежелательные явления терапии преднизолоном и будесонидом

Итак, исходные данные двух групп оказались сопоставимы по основным параметрам.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно международным рекомендациям, через 7 дней от начала лечения мы рассчитывали индекс Lille. Ответ на терапию ГКС наблюдался в 71,4% случаев (у 25 из 35 пациентов). Количество лиц, не ответивших на лечение, в группе А равнялось трем (20%), в группе Б — семи (35%). Достоверных отличий в ответе на прием исследуемых препаратов не выявлено (рис. 2).

В ходе анализа лабораторных данных на момент окончания терапии отсутствовали достоверные различия в динамике таких показателей, как АлАТ (p=0,492, U-тест Манна–Уитни), АсАТ (p=0,551, U-тест Манна–Уитни), ГГТП (p=0,129, U-тест Манна–Уитни), уровень

общего билирубина (p=0,899, U-тест Манна–Уитни) — рис. 3.

Летальность в обследованных группах составила 13,5%, что согласуется с данными, приводимыми в литературе [23]. Из 35 пациентов, завершивших лечение, умерли четверо (двое в группе А и двое в группе Б), что соответствовало 13,4 и 10%. Проанализировав жизненный прогноз, мы не получили статистически достоверной разницы в уровне выживаемости больных (p=0,810, Log-Rank; p=0,857, Breslow) — рис. 4.

Частым осложнением цирроза, в том числе алкогольной этиологии, является гепаторенальный синдром, что оценивается в первую очередь по уровню креатинина сыворотки крови. Перед началом лечения различий по этому показателю между группами не было, однако уже спустя неделю отмечалась достоверная разница. К концу терапии она не только сохранялась, но и несколько нарастала (рис. 5). Это дает основания счи-

тать, что будесонид эффективен в предотвращении развития гепаторенального синдрома.

В нашем исследовании мы столкнулись с такими нежелательными явлениями, как развитие гипергликемии, присоединение инфекций, развитие гепаторенального синдрома, появление геморрагических эрозий пищевода и желудка (рис. 6).

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что различия в развитии гипергликемии находятся на пороге достоверности (p=0,0735, критерий χ^2). В группе будесонида у 2 пациентов выявлено стойкое повышение содержания сахара в крови на фоне терапии, которое, однако, не потребовало коррекции. В группе преднизолона повышение уровня сахара зафиксировано у 7 пациентов — у 2 с сопутствующим сахарным диабетом II типа, что потребовало увеличения дозы сахароснижающих препаратов. Различия в присоединении инфекции также находились на пороге значимости (p=0,077, критерий χ^2). В группе будесонида у одного пациента диагностирована внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония. В группе преднизолона в 2 случаях развилась внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония, в 2 зарегистрирован микоз пищевода и в одном случае — обострение хронического бронхита с фебрильной лихорадкой и большим количеством гнойной мокроты. По такому признаку, как наличие геморрагических эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки достоверных различий не установлено (p=0,19, критерий χ^2). Достоверной была разница по частоте развития гепаторенального синдрома (p=0,003, критерий χ^2): на фоне приема будесонида не было зафиксировано ни одного случая данного осложнения, тогда как в

группе преднизолона он развился у 4 пациентов. При суммарной оценке всех побочных явлений получены различия с высоким уровнем значимости (p=0,011, критерий χ^2 ; p=0,034, точный критерий Фишера), что говорит о большей безопасности применения будесонида по сравнению с преднизолоном.

Выводы

Краткосрочная выживаемость на фоне применения будесонида при алкогольном гепатите тяжелого течения при оценке методом Каплана–Майера достоверно не отличается от краткосрочной выживаемости на фоне применения преднизолона (p=0,810 Log-Rank, p=0,857 Breslow, p=0,834 Tarone-Ware).

При анализе безопасности терапии выявлены следующие различия: в группе пациентов, леченных будесонидом, осложнения встречались в 23,5% случаев (у 4 из 17 больных), в группе получавших преднизолон — в 70% (у 14 из 20 пациентов) — p=0,011, критерий χ^2 . Достоверно чаще во второй группе обнаруживался гепаторенальный синдром (p=0,033, критерий χ^2).

Учитывая отсутствия статистически значимых различий в краткосрочной выживаемости на фоне применения преднизолона и будесонида, последний также может быть рекомендован для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения.

Согласно результатам проведенного исследования следует считать будесонид препаратом выбора для терапии больных алкогольным гепатитом тяжелого течения при исходном нарушении толерантности к глюкозе, сопутствующих инфекциях, при развитии гепаторенального синдрома.

Список литературы

1. Байкова И.Е., Никитин И.Г., Гогова Л.М. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. журн. 1057.
1. Baykova I.Ye., Nikitin I.G., Gogova L.M. Alcohol-induced liver disease // Rus. med. zhurn. 1057.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Изд. Дом «М-вест», 2005.
2. Liver diseases and biliary tracts: Manual for physicians / ed.: V.T. Ivashkin. — 2 ed. — M.: Publishing house «M-Vesti», 2005.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 4–10.
3. Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Differential approach to treatment of alcohol-induced liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 5. — P. 4–10.
4. Зейтц Гельмут. Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 4. — С. 62–64.
4. Helmut Seitz. Alcoholic liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2001. — Vol. 11, N 4. — P. 62–64.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — С. 85–118.
5. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Alcoholic and viral liver diseases. — M.: Litterra, 2007. — P. 85–118.
6. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Фарматека. — 2005. — 1 (97). — С. 48–55.
6. Kalinin A.V. Alcohol-induced liver disease // Farmateka. — 2005. — 1 (97). — P. 48–55.
7. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. Алкоголь и хроническая HCV-инфекция // Информ. бюл.: Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. — 2001. — № 1 (8). — С. 11–14.
7. Lopatkina T.N., Tanaschuk Ye.L. Alcohol and chronic HCV-infection // Inform. bjul.: Virusnye gepatity. Dostizheniya i perspektivy. — 2001. — N 1 (8). — P. 11–14.
8. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 1. — С. 4–8.
8. Mayevskaya M.V. Alcoholic liver disease // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2001. — N 1. — P. 4–8.
9. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 1–10.

9. *Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.* Algorithm of alcoholic liver disease management // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 6. — P. 1–10.

10. *Наследов А.* SPSS 19 профессиональный статистический анализ данных. — Спб.: Питер, 2011.

11. *Nasledov A.* SPSS 19 professional statistical data analysis. — SPb.: Peter, 2011.

12. *Подымова С.Д.* Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — 548 с.

13. *Podymova S.D.* The liver diseases. — М.: Medicine, 1993. — 548 p.

14. *Хазанов А.И.* Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вести. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 18–24.

15. *Khazanov A.I.* Alcohol-induced liver disease // Ros. med. vesti. — 2002. — Vol. 7, N 1. — P. 18–24.

16. *Хазанов А.И.* Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктol. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 6–15.

17. *Khazanov A.I.* Modern issues of viral and alcoholic liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2002. — Vol. 12, N 2. — P. 6–15.

18. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г.* и др. Значение основных и добавочных этиологических факторов в развитии HCV- и HBV-циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктol. — 2001. — Т. 11, № 4. — С. 8–12.

19. *Khazanov A.I., Vasil'yev A.P., Pekhtashev S.G.* et al. Value of main and added etiological factors in development HCV-and HBV-liver cirrhoses // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2001. — Vol. 11, N 4. — P. 8–12.

20. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Бесякин С.А.* и др. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевание печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктol. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 43–52.

21. *Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Belyakin S.A.* et al. Chronic alcohol intoxication and liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, N 1. — P. 43–52.

22. *Bellentani S, Saccocio G, Costa G,* et al. Drinking habits as cofactor of risk for alcohol induced liver damage. Gut. 1997; 41:845–50.

23. *Bush KR, Bradley KA, McDonell MB,* et al. Screening for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory care quality improvement project. J Gen Intern Med. 1998; 13 (6):379–88.

24. *Espinoza P, Ducot B, Pelletier G,* et al. Interobserver agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci. 1987; 32 (3):244–7.

25. *Fernández-Checa JC.* Alcohol-induced liver disease: when fat and oxidative stress meet. Ann Hepatol. 2003; 2(2):69–75.

26. *Hart C, Morrison D, Batty G,* et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. BMJ. 2010; 340:1240.

27. *Jonsson E, Nilsson T.* Alcohol consumption in monozygotic and dizygotic pairs of twins. Nord Hyg Tidskr. 1968; 49 (1):21–5.

28. *Limuro Y, Frankenberg M, Arteel G,* et al. Female rats exhibit greater susceptibility to early alcohol-induced liver injury than males. Am J Physiol. 1997; 272:1186–94.

29. *Louvet A, Naveau S, Abdelnour M,* et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology. 2007; 45 (6):1348–54.

30. *Maddrey WC, Carithers RL Jr, Herlong HF,* et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med. 1989; 110:685–90.

31. *Maturin P, Lucey MR.* Management of alcoholic hepatitis. J. Hepatol. 56, suppl. 1.

32. *Naveau S, Cassard-Doulier AM, Njiké-Nakseu M,* et al. Harmful effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol. 2010; 52(6):895–902. Epub 2010 Mar 24.

33. *Naveau S, Giraud V, Borotto E,* et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology. 1997; 25(1):108–11.

34. *O'Connor PG, Schottenfeld RS.* Patients with alcohol problems. N Engl J Med. 1998; 338 (9):592–602. Review.

35. *O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ,* et al. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines. Hepatology. 2010; 51(1):307–28.

36. *Sheth M, Riggs M, Patel T.* Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. BMC Gastroenterol. 2002; 2:2.

37. *Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A.* Obesity affects the liver — the link between adipocytes and hepatocytes. Digestion. 2011; 83(1–2):124–33. Epub 2010 Nov 1.

38. *Yin M., Ikejima K., Wheeler M,* et al. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in rat enteral feeding model. Hepatology. 2000; 31:117–23.

Правила обследования пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз

М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, Е.Н. Герман

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Rules for investigation of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity

M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin, Ye.N. German

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Представленный материал предназначен для клиницистов, в работе которых встречаются пациенты с измененными биохимическими тестами. На сегодняшний день исследование показателей биохимического анализа крови, которые отражают функциональное состояние органов и систем человека, прочно закрепилось в практике врача. Правильная интерпретация полученных при этом результатов помогает поставить диагноз, определить стадию заболевания, назначить лечение и контролировать его эффективность.

Особенности дифференциального диагноза и лечебная тактика у пациентов без каких-либо клинических проявлений – актуальная и распространенная проблема, с которой ежедневно сталкивается большое количество практикующих врачей. Как правило, повышение активности *аланиновой* и/или *аспарагиновой аминотрансфераз* (АлАТ, АсАТ) рассматривается в качестве высокодостоверного маркера повреждения гепатоцитов. Однако следует помнить, что далеко не у всех лиц с повышенным уровнем аминотрансфераз имеются серьезные заболевания

Publication is intended for clinicians dealing with patients who have abnormal blood biochemical tests. Nowadays investigation of blood biochemistry scores, which reflect functional state of body organs and systems, deeply settled in medical practice. Correct understanding of these results helps to diagnose, stage the disease, prescribe treatment and control its efficacy.

Features of differential diagnosis and medical approach in patients without any clinical symptoms is actual and common issue faced by many general practitioners every day. As a rule, elevation of activity of *alanine* and-or *aspartate aminotransferases* (ALT, AST) is considered as highly significant marker of hepatocyte damage. However, it is necessary to remember, that far from all patients with raised level of aminotransferases have serious liver diseases. More often doctor should interpret elevation of level of ALT and-or AST in patients with obesity, diabetes mellitus, disorder of lipid metabolism or in the case of absence of clinical symptoms of any disease.

In presented article issues of patient management with asymptomatic elevation of ALT and AST activity are

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» **Mayevskaya Marina V.** — MD, PhD, professor, Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

печени. Чаще всего врачу приходится интерпретировать повышение уровня АлАТ и/или АсАТ у больных с ожирением, сахарным диабетом, нарушением обмена липидов или в случаях отсутствия клинических симптомов какой-либо патологии.

В представленной статье освещены как общетеоретические, так и практические вопросы ведения пациентов с бессимптомным повышением активности АлАТ, АсАТ. Описаны скрининговые маркеры и уточняющие диагностические тесты, которые необходимы для того, чтобы сформулировать правильный диагноз большинства заболеваний печени – вирусных гепатитов, *алкогольной (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), аутоиммунного гепатита (АИГ)*, болезни Вильсона, первичного гемохроматоза и т. д., а также описаны те состояния, при которых в отсутствие первичного поражения печени могут повышаться уровни АлАТ и АсАТ.

Ключевые слова: сывороточные аминотрансферазы, скрининг, обследование, дифференциальный диагноз.

Путь к диагнозу

На рис. 1 приведена схема диагностического поиска, позволяющая сформулировать окончательный диагноз и определить тактику дальнейшего ведения пациента. Самое важное – это дифференциальный диагноз, о чем и пойдет речь далее.

Этап 1

Первый шаг на пути к диагнозу – изучение жалоб пациента, т. е. объективных и субъективных ощущений, которые послужили поводом для обращения к врачу.

Следует отметить, что благодаря широкой пропаганде как здорового образа жизни, так и внимательного отношения к собственному здоровью¹ многие стали самостоятельно обращаться в лаборатории с целью проведения клинического и биохимического анализов крови. Такие лица либо не предъявляют жалоб вообще, либо предъявляют неспецифические (присущие разным патологическим состояниям) жалобы, например на слабость и утомляемость, «дискомфорт» в правом подреберье без четкой связи с едой, физической активностью и пр.

К жалобам, характерным для заболеваний печени, относятся следующие: желтуха, увеличение в объеме живота, отеки, кожный зуд и др.

Чтобы разобраться в причине, повлиявшей на изменения в состоянии пациента или приведшей к отклонениям в биохимических тестах,

¹ Иногда вследствие мнительности, страха, по совету знакомого медицинского работника, родственника и др. (мотив может быть любым)

covered both general-theoretical, and practical points of view. Screening markers and specifying diagnostic tests are necessary to diagnose correct the majority of liver diseases – viral hepatitis, *alcoholic (ALD) and non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD), autoimmune hepatitis (AIH), Wilson diseases, primary hemochromatosis etc.* States at which in absence of primary liver disease levels of ALT and AST can raise are described.

Key words: serum aminotransferases, screening diagnostics, investigation, differential diagnosis.

необходимо тщательно анализировать все полученные сведения.

Этап 2

История заболевания и история жизни – неисчерпаемые источники полезной информации. Поскольку не каждый может четко формулировать свои мысли и стройно излагать факты, то на

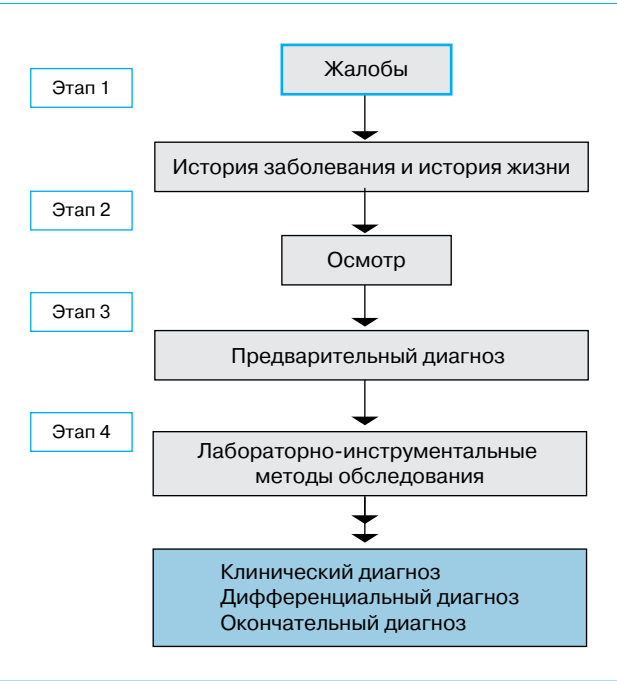


Рис. 1. Путь к диагнозу (пояснения в тексте)

Таблица 1

«Ключевые вопросы» при сборе анамнеза у пациента с предполагаемым заболеванием печени

Вопросы	Полезная информация
1. Это Ваш первый анализ крови? Как давно определяются изменения в биохимических тестах?	Более 6 месяцев – процесс, вероятно, хронический Менее 6 месяцев – процесс может быть острым
2. Каковы Ваши пищевые привычки (с какой частотой Вы принимаете пищу, в какое время, характер пищевых продуктов и т. д.)?	Данная информация полезна для диагностики неалкогольной жировой болезни печени
3. Какой образ жизни Вы ведете (активный с занятиями спортом, малоподвижный и т. д.)?	
4. Употребляете ли Вы кофе и/или чай (черный/зеленый) и/или другие напитки, основанные на травах. Что и в каких количествах? Всегда ли Вы уверены в качестве используемого продукта?	Употребление напитков неизвестного состава может стать причиной токсического поражения печени
5. Употребляете ли Вы алкоголь? Как часто и в каких дозах (в том числе слабоалкогольные напитки)?	Употребление опасных доз алкоголя служит фактором риска развития алкогольной болезни печени
6. Переносили ли Вы когда-либо оперативные вмешательства, в том числе в раннем детском возрасте; были ли у Вас травмы, переливания крови или ее компонентов?	Уточнение возможной причины и факторов риска развития вирусных заболеваний печени
7. Употребляете (употребляли ли ранее) психоактивные вещества (путь их введения)?	
8. Какие лекарственные препараты Вы принимаете (причины для приема, название, доза, кратность, в том числе фитопрепараты, народные лекарственные средства и др.)?	Полезно для исключения лекарственных поражений печени
9. Имеются ли у Вас какие-либо хронические заболевания (например, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т. д.)?	Важно для диагностики неалкогольной жировой болезни печени
10. Какие заболевания имеются у Ваших родственников (особенно заболевания печени, эндокринной системы, крови, онкологическая патология, неврологическая симптоматика)?	Исключение генетически детерминированных заболеваний, например болезни Вильсона, первичного гемохроматоза
11. Эпидемиологический анамнез: где Вы провели свой отпуск и т. п.?	Выявление факторов риска вирусных и паразитарных заболеваний с вовлечением в патологический процесс печени

данном этапе диагностического поиска мы предлагаем задать пациенту 11 «ключевых вопросов» (табл. 1). Полученные ответы помогут очертить круг вероятных заболеваний и понять причину обращения к врачу или изменений в лабораторных показателях.

Этап 3

Осмотр пациента. Оценка демографических и антропометрических показателей (пол, возраст, раса), масса тела, рост, *индекс массы тела (ИМТ)*. Кроме собственно осмотра, на данном этапе диагностического поиска врач применяет перкуссию, пальпацию и аускультацию.

Как правило, о заболевании гепатобилиарной системы могут свидетельствовать:

1) изменение цвета кожных покровов и слизистых оболочек (желтуха)²;

² *Желтуха истинная* – симптомокомплекс, характеризующийся желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек, что обусловлено накоплением в тканях и крови билирубина. Истинная желтуха может развиваться

2) пальмарная эритема и сосудистые звездочки³;

в результате трех основных причин: чрезмерного разрушения эритроцитов и повышенной выработки билирубина – гемолитическая или **надпеченочная** желтуха; нарушения улавливания клетками печени билирубина и связывания его с глюкуроновой кислотой – паренхиматозная или **печеночно-клеточная** желтуха; препятствия к выделению билирубина с желчью в кишечник и обратного всасывания связанного билирубина в кровь – механическая или подпеченочная желтуха. Желтуха ложная (псевдожелтуха, каротиновая желтуха) – желтушное окрашивание кожи (но не слизистых оболочек!) вследствие накопления в ней каротинов при длительном и обильном употреблении в пищу моркови, свеклы, апельсинов, тыквы, а также возникающая при приеме внутрь некоторых препаратов (пикриновой кислоты и др.).
³ *Печеночные ладони (пальмарная эритема)* – симметричное пятнистое покраснение ладоней и подошв, особенно выраженное в области тенара и гипотенара, иногда сгибательных поверхностей пальцев. Пятна бледнеют при надавливании и снова быстро краснеют при прекращении давления. Пальмарная эритема наиболее часто наблюдается у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, встречается также при септическом эндокардите, тиреотоксикозе, но бывает

3) развитая система коллатералей на передней брюшной стенке (например, «Голова медузы»)⁴;

4) отечно-асцитический синдром⁵;

5) увеличение размеров печени;

6) спленомегалия⁶;

7) нарушения когнитивной функции⁷.

Однако не следует забывать, что указанные симптомы и синдромы могут быть связаны с другим заболеванием (не только печени) и нуждаться в другом лечении.

и при некоторых физиологических состояниях, в частности при беременности. Предполагают, что печеночные ладони обусловлены артериовенозными анастомозами.

⁴ *Развитая система коллатералей на передней брюшной стенке* встречается при синдроме портальной гипертензии (повышение давления в системе воротной вены, вызванное нарушением кровотока в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене). Классификация портальной гипертензии основана на локализации блока портального кровотока. Выделяют надпеченочную, внутрипеченочную и подпеченочную формы.

⁵ *Отечно-асцитический синдром* при заболеваниях печени, как правило, служит отражением нарушения ее функции и развития портальной гипертензии. Чаще всего встречается при циррозе печени, но также может иметь место при алкогольном гепатите тяжелого течения, фульминантном гепатите любой этиологии и т. д. В дифференциальный диагноз необходимо включать другие состояния, сопровождающиеся развитием отеков и асцита, — хроническую прогрессирующую декомпенсацию насосной функции сердца, терминальную фазу хронической почечной недостаточности, онкологические заболевания различной локализации, в том числе органов брюшной полости, «прочие» редко встречающиеся клинические ситуации (травмы магистральных стволов, пороки развития лимфатической системы, лимфогранулематоз, амилоидоз, мезотелиому брюшины).

⁶ *Спленомегалия* при заболеваниях печени чаще всего развивается вследствие внутрипеченочной портальной гипертензии и встречается при циррозе. Для внепеченочной портальной гипертензии вследствие тромбоза воротной и/или селезеночной вен также характерна спленомегалия. Синдром Бадда—Киари характеризуется значительным увеличением как печени, так и селезенки. В отсутствие цирроза увеличение селезенки может встречаться при аутоиммунном гепатите. Следует помнить о целом ряде гематологических заболеваний (прежде всего лимфопролиферативных), которые характеризуются спленомегалией и должны быть включены в дифференциальный диагноз. Некоторые инфекционные заболевания протекают с увеличением печени и селезенки (например, инфекционный мононуклеоз, малярия, бруцеллез, лептоспироз), о чем тоже нужно помнить. Кроме того, труднообъяснимая спленомегалия служит основанием для исключения болезней накопления — в первую очередь, болезни Гоше.

⁷ *Исследование когнитивной функции* у пациентов с заболеваниями печени — важная и ответственная задача. В первую очередь необходимо исключить печеночную энцефалопатию, которая развивается у пациентов с нарушением функции печени и/или синдромом портальной гипертензии. Нарушения когнитивной функции встречаются также при алкогольной болезни печени и соответственно хронической алкогольной интоксикации, болезни Вильсона (патологическое накопление меди в головном мозге вследствие нарушения ее обмена). Объективную характеристику нарушений когнитивной функции можно получить, применяя следующие шкалы: шкала для оценки стадий печеночной энцефалопатии (шкала WestHaven с изменениями), шкала комы Глазго, MMSE (Minimal state examination) — см. приложения 3, 4, 5 соответственно.

В диагностике заболеваний печени, особенно у лиц с бессимптомным повышением сывороточных аминотрансфераз, очень важен расчет ИМТ, который представляет собой отношение массы тела, измеренной в килограммах, к росту, измеренному в метрах и возведенному в квадрат. ИМТ более 27 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела, более 30 кг/м² — об ожирении. По мере прогрессирования ИМТ повышается риск поражения органов-мишеней, к которым, в первую очередь, относятся сердце, печень и др. Пациенты с ожирением часто страдают неалкогольной жировой болезнью печени.

НАЖБП может протекать бессимптомно и выявляться случайно при обследовании по другому поводу. Нередко в клинической картине у этих больных на первый план выходят симптомы метаболического синдрома — висцеральное ожирение, нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Некоторые обследуемые предъявляют жалобы неспецифического характера (повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подребра без четкой связи с приемом пищи).

Физикальный осмотр пациента с подозрением на заболевание печени обязательно должен включать расчет ИМТ, поскольку ожирение очень часто ассоциируется с развитием НАЖБП, клиническая симптоматика которой многообразна.

После 3-го этапа диагностического поиска на основании результатов опроса (жалобы, история заболевания и жизни) и физикального обследования должен быть сформулирован **предварительный диагноз**. Тщательный анализ полученной информации без дополнительных методов обследования (лабораторных и инструментальных) позволяет сформулировать правильный предварительный диагноз каждому третьему обследуемому.

Примеры предварительного диагноза:

1. Неалкогольная жировая болезнь печени (пациент с ожирением без оперативных вмешательств и опыта приема психоактивных веществ в анамнезе, с отсутствием вредных привычек и приема каких-либо лекарственных препаратов).

2. Лекарственный гепатит, индуцированный приемом оральных контрацептивов (отсутствие других факторов риска развития заболевания печени, кроме приема потенциально гепатотоксичных оральных контрацептивов).

3. Хронический вирусный гепатит (повышение активности сывороточных аминотрансфераз у молодого пациента с опытом внутривенного введения психоактивных субстанций).

Этап 4

Лабораторную диагностику заболеваний печени (рис. 2), как и других патологических состояний, можно разделить на два этапа: исследование,

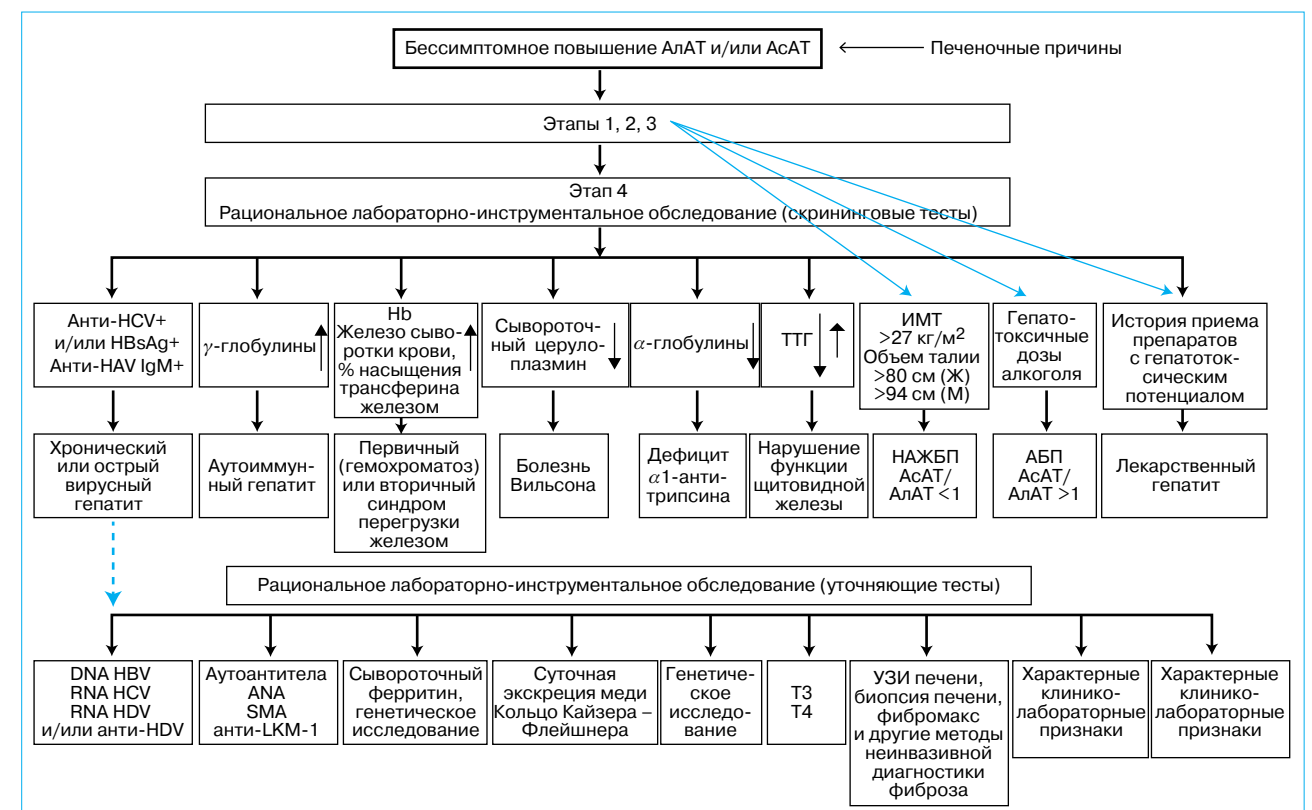


Рис. 2. Диагностический поиск причин бессимптомного повышения активности сывороточных аминотрансфераз

во-первых, скрининговых тестов (они позволяют в комплексе с анализом жалоб, данных расспроса и осмотра пациента конкретизировать предварительный диагноз) и, *во-вторых*, уточняющих тестов, требующихся для окончательного диагноза и решения вопроса о лечебных мероприятиях. По сути, необходимо сделать пациенту клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов, провести так называемые «печеночные» биохимические тесты — на АлАТ, АсАТ, *γ-глутамилтранспептидазу* (ГГТП), *щелочную фосфатазу* (ЩФ), общий билирубин, сывороточный альбумин. В набор «печеночных тестов» включают исследование *протромбинового времени* (ПВ) и/или *международного нормализованного отношения* (МНО), что отражает синтетическую функцию печени, поскольку в ней синтезируются практически все факторы свертывающей системы крови.

Для того чтобы сориентироваться в причине повышения активности сывороточных аминотрансфераз, нужно всего 8 дополнительных лабораторных тестов: скрининговые маркеры хронических вирусных гепатитов (**HBsAg, анти-HCV**), аутоиммунного гепатита (**γ-глобулины**), болезни Вильсона для пациентов молодого и среднего возраста (**сывороточный церулоплазмин**), нарушений обмена железа (анализ уровня гемоглобина, эритроцитов и исследование **сывороточного железа**), дефицита **α1-антитрипсина** (**уровень**

α-глобулинов), нарушений функции щитовидной железы, что нередко сопровождается повышением активности сывороточных аминотрансфераз (**тиреотропный гормон — ТТГ**), неалкогольной жировой болезни печени (**общий холестерин сыворотки крови**).

Итак, внимательный расспрос лица, обратившегося за медицинской помощью, анализ ответов на 11 вопросов, исследование 8 скрининговых лабораторных тестов (если пациент пришел с результатами уже выполненного клинического и биохимического анализов крови — ведь он обеспокоен повышением показателей аминотрансфераз) и если Вы сформулировали клинический диагноз, осталось сделать несколько уточняющих тестов и правильный окончательный диагноз готов, что дает гораздо больше возможностей для успешного лечения, чем слепое назначение препаратов, «помогающих» от всех болезней.

Формулирование клинического диагноза

Анализ структуры заболеваний печени показывает, что чаще всего в клинической практике бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз связано с хроническим вирусным гепатитом В или/и С, неалкогольной жировой болезнью печени, ее алкогольным повреждением.

Таблица 2

Сочетания маркёров вируса гепатита В при различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	HBsAg	Анти-HBs	HBeAg	Анти-HBe	DNA HBV	Анти-HBc IgM	Анти-HBc IgG
Иммунитет после вакцинации	Отр.	Положит.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.
Острый гепатит В	Положит.	Отр.	Положит. (короткий период)	Отр.	Положит. (короткий период)	Положит.	Отр.
Хроническая инфекция	Положит.	Отр.	Отр. или положит.	Положит.	Положит.	Отр.	Положит.
Разрешившаяся инфекция	Отр.	Положит.	Отр.	Положит.	Отр.	Отр.	Положит.

Скрининговые и уточняющие лабораторные тесты в диагностике гепатита В и С

Вирусные заболевания печени широко распространены и представляют серьезную проблему для здравоохранения, поскольку длительно могут протекать незаметно для больного, манифестируя на поздних стадиях.

Гепатит В (основные пути передачи: через кровь, половой, перинатальный)

Скрининговый тест — определение **HBsAg**. Исследуется практически у всех лиц, которые обращаются за медицинской помощью, предполагающей инвазивные процедуры (гастроскопия, колоноскопия и пр.) или оперативные вмешательства. Если в сыворотке крови обнаруживается HBsAg, то речь идет о текущем инфицировании *вирусом гепатита В* (HBV). На основании только этого скринингового теста мы не можем поставить диагноз гепатита В (ни острого, ни хронического). Ясность в ситуацию вносят *уточняющие тесты* (серологические и молекулярные).

HBV имеет три антигена, к каждому из которых формируются антитела:

1) **HBsAg** — свидетельствует о текущей инфекции, **анти-HBs** (антитела к HBsAg) — отражают формирование иммунитета к HBV либо вследствие перенесенной инфекции, либо в результате вакцинации;

2) **HBeAg** (Е-антиген) — свидетельствует об активной репликации HBV, **анти-HBe** (антитела к Е-антигену) — не обладают защитными свойствами, отражают всего лишь клиренс HBeAg;

3) **HBcAg (сердцевинный, или сог-антиген)** — никогда не обнаруживается в сыворотке крови, **анти-HBc** — антитела к сог-антигену (как правило, свидетели перенесенной инфекции) бывают двух классов: **анти-HBc IgM** — указывают на недавно перенесенную инфекцию (в течение предшествующих 10 мес), иногда повторно появляются в сыворотке крови при обострении хронической инфекции, и **анти-HBc IgG** — свидетели перенесенной инфекции.

DNA HBV (ДНК вируса гепатита В) — отражает вирусную репликацию, всегда позитивна, если определяется **HBeAg**, может быть позитивна в присутствии **анти-HBe** (в случае пресог-мутации HBV).

Наиболее типичные сочетания вирусных маркёров при различных клинических ситуациях приведены в табл. 2.

Острый гепатит В, как правило, сопровождается высокими цифрами сывороточных аминотрансфераз (20-кратное и более превышение верхнего лимита нормы), желтухой, существует характерный эпидемиологический и продромальный период.

Важно помнить, что у HBsAg-позитивных пациентов обязательно должны исследоваться маркёры вируса D: анти-HDV IgM, анти-HDV IgG, RNA HDV.

«Ключевые вопросы» № 1, 6, 7, 10, 11 помогут правильно и быстро поставить диагноз.

Гепатит С (основной путь передачи: через кровь)

Скрининговый тест — определение анти-HCV (антител к вирусу гепатита С — HCV). Исследуются также практически у всех лиц, которые обращаются за медицинской помощью, предполагающей инвазивные процедуры (гастроскопия, колоноскопия и пр.) или оперативные вмешательства.

Современные тест-системы позволяют обнаружить анти-HCV через 4–10 нед после инфицирования. Ложноположительные результаты возможны у лиц с низким риском инфицирования HCV. Напротив, ложноотрицательные результаты также возможны преимущественно у лиц со скомпрометированной иммунной системой, например у коинфицированных вирусом иммунодефицита человека и вирусом гепатита С.

Особенность вируса гепатита С заключается в том, что в подавляющем большинстве случаев (примерно в 70%) он приводит к развитию хронической формы заболевания и только небольшая часть пациентов (около 25%) выздоравливает после инфицирования. Как правило, острый гепатит С протекает бессимптомно. Обнаруженные в сыворотке крови анти-HCV не дают оснований

Таблица 3

Сочетания маркёров вируса гепатита С при различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Анти-HCV	RNA HCV
Острый гепатит С при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени	Положит.	Положит.
Хронический гепатит С (если RNA HCV персистирует в сыворотке крови более 6 мес)		
Острый гепатит С в период клиренса RNA HCV	Положит.	Отр.
Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования		
Разрешение острого гепатита С		
Для подтверждения разрешения острого гепатита С показано повторное исследование RNA HCV через 4–6 мес		
Ранняя стадия острого гепатита С (до синтеза анти-HCV)	Отр.	Положит.
Хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммуносупрессией		
Ложнопозитивный результат на RNA HCV (встречается редко)		
Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-HCV и RNA HCV через 4–6 мес		
Отсутствие у пациента инфицирования вирусом гепатита С	Отр.	Отр.

для постановки диагноза «острый» или «хронический» гепатит. Чтобы прояснить ситуацию, необходимо использовать *уточняющие тесты* (методы молекулярной диагностики) и выполнить *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР) с целью определения в сыворотке крови *РНК вируса гепатита С* (RNA HCV). Положительный результат поможет разграничить текущую инфекцию с ранее перенесенной (отрицательный тест на RNA HCV) — табл. 3. Важно знать, что результат ПЦР, используемой для определения RNA HCV, может быть качественным и количественным. В последнем случае определяют уровень вирусной нагрузки, которая измеряется в международных единицах исходя из концентрации в 1 мл (МЕ/мл). Особенно важен этот тест для мониторингования ответа пациента на лечение. В настоящее время оптимальная чувствительность для ПЦР — менее 50 МЕ/мл.

Если у пациента в сыворотке крови определяется RNA HCV более 6 мес, то можно смело говорить о хронической инфекции. В большом числе случаев *хронический гепатит С* (ХГС) протекает с нормальными показателями сывороточных аминотрансфераз, риск прогрессирования заболевания печени у таких лиц представляется низким. В то же время показано, что приблизительно у четверти пациентов с ХГС и нормальным уровнем аминотрансфераз при проведении биопсии печени находят признаки фиброза. Если у больного ХГС персистируют повышенные сывороточные аминотрансферазы, то у него имеется риск прогрессирования заболевания и развития его осложнений, в первую очередь *цирроза печени* (ЦП).

«Ключевые вопросы» № 1, 6, 7, 11 помогут правильно и быстро поставить диагноз.

Чаще всего отклонения в лабораторных показателях при ХГС выявляются случайно, так как большая часть больных чувствует себя удовлетворительно и никаких жалоб не предъявляет.

Если у пациента в сыворотке крови обнаруживается RNA HCV, то следующим этапом необходимо определить генотип вируса. Существует шесть основных генотипов, наиболее часто из них встречаются 1, 2 и 3-й. Среди основных генотипов выделяются подтипы, например 1a, 1b и т. д.

Как генотип HCV, так и уровень вирусной нагрузки относят к независимым факторам прогноза успешного противовирусного лечения (устойчивого вирусологического ответа).

Как же на практике применить представленные выше сведения?

1. Хронический гепатит В и С часто протекает бессимптомно. Пациент может обратиться за медицинской помощью по причине, которая далека от мысли о наличии заболевания печени. Например, пациент А., 47 лет, застрахованный по системе добровольного медицинского страхования, решил пройти профилактическое обследование. Никаких жалоб не предъявляет. Врачом назначены клинический и биохимический анализы крови. И вдруг неожиданно обнаруживается — АлАТ в 2 раза, АсАТ в 1,5 раза выше верхнего лимита нормы.

2. Обратимся к «ключевым вопросам», задавшимся пациенту А., у которого в лабораторных тестах определялись повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз.

О чем мы можем думать в первую очередь, когда у мужчины средних лет, не имеющего жалоб, при случайном обследовании выявлено незначительное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз с коэффициентом де Ритиса <1.

Вопросы	Полезная информация, полученная из ответов
1. Как давно определяются изменения в биохимических тестах крови?	Не могу ответить, не помню, чтобы когда-нибудь делал такие анализы
2. Каковы Ваши пищевые привычки (с какой частотой Вы принимаете пищу, в какое время, характер пищевых продуктов и т. д.)?	Я стараюсь гулять каждый вечер не менее часа (у меня есть две собаки); люблю овощи, фрукты, мясо, сладким не увлекаюсь
3. Какой образ жизни Вы ведете (активный с занятиями спортом, сидячий и т. д.)?	
4. Употребляете ли Вы кофе и/или чай (черный/зеленый) и/или другие напитки, основанные на травах. Что и в каких количествах? Всегда ли Вы уверены в качестве используемого продукта?	Очень люблю кофе, в течение первой половины дня выпиваю около 3–4 чашек, испытываю чувство бодрости. Чай не люблю, настои, отвары никогда не принимаю, не верю в их пользу. Покупаю только качественные продукты, всегда в одном и том же сетевом супермаркете
5. Как часто и в каких дозах Вы употребляете алкоголь (в том числе слабоалкогольные напитки)?	Могу в субботу выпить бокал вина или виски с содовой. Пьяным не бываю
6. Проводились ли Вам оперативные вмешательства, в том числе в раннем детском возрасте; были ли у Вас травмы, переливания крови или ее компонентов?	Десять лет назад попал в аварию, был оперирован (удалена селезенка в связи с ее разрывом)
7. Употребляете (или употребляли ранее) психоактивные вещества (путь введения)?	Наркотики? Никогда не пробовал
8. Какие лекарственные препараты принимаете (название, доза, кратность, причина, в том числе фитопрепараты, народные лекарственные средства и др.)?	Я вообще избегаю лекарств, да и необходимости не было
9. Имеются ли у Вас хронические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и пр.)?	В целом я здоров. Меня очень удивили изменения в анализах — решил провериться по случаю
10. Какие заболевания имеются у Ваших родственников (особенно, заболевания печени, эндокринной системы, крови, онкологическая патология, неврологическая симптоматика)?	Мать болеет сахарным диабетом, отец (ему 77 лет) в целом крепкий и бодрый, продолжает работать, проявляет интерес к жизни
11. Эпидемиологический анамнез	Никуда не ездил в течение последних 6 мес, постоянно занят работой

В анамнезе — ДТП, оперативное вмешательство, вредные привычки отсутствуют. При объективном осмотре: кожа и слизистые оболочки обычной окраски, внепеченочных знаков нет, рост 180 см, масса тела 78 кг, ИМТ 24,3 кг/м²; патологических отклонений со стороны системы дыхания и кровообращения нет, печень и селезенка нормальных размеров. В ходе скрининговой лабораторной диагностики (4-й этап) нужно сделать 8 тестов, которые помогут понять природу заболевания. Но уже есть предположение, что во время операции пациент мог быть инфицирован вирусами гепатита В и/или С.

Скрининговые лабораторные тесты	Полученный результат
HBsAg	Отрицательный
Анти-HCV	Положительный
γ -глобулины	15,2% (норма)
Сывороточное железо	25,5 мкмоль/л (норма)
Сывороточный церулоплазмин	Исследуется у лиц до 40 лет
α -глобулины ($\alpha 1 + \alpha 2$)	11,3% (в пределах нормы)
ТТГ	2,1 мкМЕ/мл (норма)
Общий холестерин	4,7 ммоль/л (норма)

Лабораторные скрининговые тесты дали информацию о положительном результате исследования на анти-HCV, что согласуется с данными истории болезни и жизни пациента. Однако этот результат еще не служит основанием для постановки диагноза гепатита С, поскольку возможны разные варианты развития событий: пациент мог перенести стертую форму острого гепатита и выздороветь, а мог приобрести хроническую форму заболевания (что более вероятно), которое на протяжении многих лет протекало бессимптомно и было диагностировано случайно.

Чтобы прояснить ситуацию, следует выполнить ПЦР (уточняющий тест) с целью определения в сыворотке крови *РНК вируса гепатита С* (RNA HCV). У нашего пациента результат исследования оказался положительным: вирусная нагрузка (количественный показатель RNA HCV) составляет 532 000 МЕ/мл, генотип 1в. Полученная информация позволяет сформулировать диагноз следующим образом: гепатит С, генотип 1в. Наиболее вероятно, что в данном случае мы имеем дело с хроническим процессом (хотя формально должно пройти 6 мес с момента выявления у обследуемого вирусных маркёров, и при усло-

вии их персистенции в сыворотке крови можно смело говорить о хроническом гепатите С).

Для выбора правильной лечебной тактики необходимо знать стадию заболевания, что требует определения степени выраженности фиброза. Ее можно выяснить с помощью биопсии печени и уже после этого сформулировать окончательный диагноз (с указанием характера течения гепатита, генотипа вируса, степени гистологической активности заболевания и его стадии) и решить нуждается или нет пациент в противовирусной терапии.

Неалкогольная жировая болезнь печени включает в себя стеатоз, *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) и цирроз печени. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом.

Важным критерием, отличающим НАЖБП от АБП, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т. е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин. В среднем НАЖБП встречается у 20–33% взрослого населения, ее частота варьирует в разных странах. В Российской Федерации она составляет 27%, что выводит НАЖБП на первое место среди заболеваний печени (71,6%) [12]. Наибольшая распространенность зафиксирована в возрастной группе от 40 до 70 лет. Основными факторами риска развития НАЖБП являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия 2-го типа по Фредериксону. При анализе клинико-морфологических вариантов НАЖБП было обнаружено, что у 77% пациентов наблюдается стеатоз печени, у 20% — НАСГ, у 3% — ЦП.

НАЖБП может протекать бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании по другому поводу. В некоторых случаях в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома, — висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия.

Следовательно, при обращении пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз диагноз НАЖБП может быть заподозрен при анализе демографических и антропометрических данных (возраст в среднем от 40 до 70 лет, избыточная масса тела — ИМТ 27 кг/м²), образа жизни (активный или преимущественно сидячий), пищевых привычек (пища, богатая быстро усваивающимися углеводами, животными жирами), алкогольного анамнеза (количество и стиль приема алкоголя). Сопутствующие проблемы (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и сахарному диабету) также помогают в диагностическом поиске.

Советуем очень внимательно проанализировать ответы пациента на «ключевые вопросы» № 2, 3, 5, 9, 10.

При НАЖБП активность сывороточных аминотрансфераз, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает нормальный уровень более чем в 4–5 раз. Чаще преобладает активность АлАТ. В случае более высокого значения АсАТ соотношение АсАТ/АлАТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АсАТ/АлАТ часто выше 2), с болезнью Вильсона (когда оно может превышать 4,5).

Степень увеличения активности АсАТ и АлАТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных аминотрансфераз превышает верхний лимит нормальных значений более чем в 2 раза. Однако и нормальные показатели не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени.

Уровень ГГТП у большинства пациентов, как правило, повышен не более чем в 2 раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе крови. Увеличение содержания ЩФ наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в 2 раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное увеличение концентрации общего билирубина (в 1,5–2 раза). При НАЖБП, особенно в рамках метаболического синдрома, дислипидемия выступает как характерная черта заболевания. Диагностически значимые отклонения: повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности ($< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин).

В качестве скринингового лабораторного теста нарушения обмена липидов целесообразно исследовать уровень холестерина, который в норме не должен превышать 5,0 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени более 30%. Характерные признаки: диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы (при этом эхогенность печени превышает эхогенность почек); нечеткость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхо-сигнала.

Четко определить стадию НАЖБП можно с использованием уточняющих тестов, к которым, в первую очередь, относится биопсия печени, являющаяся современным «золотым стандартом» в диагностике формы и стадии болезни. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести

дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить выраженность фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. *Показания к проведению биопсии определяются индивидуально.* В большинстве случаев вопрос о гистологическом исследовании следует рассматривать при активности сывороточных аминотрансфераз, в 2 раза и более превышающей верхний лимит нормы, или когда результат морфологического исследования принципиально важен для уточнения диагноза, прогноза и может оказать влияние на лечебную тактику.

Важно понимать, что в процессе диагностического поиска пациенту необходимо исследовать все скрининговые тесты даже в случае уверенности в своем предварительном диагнозе, поскольку возможно сочетание двух и более заболеваний у одного и того же пациента (например, НАЖБП или АБП с вирусным гепатитом и т. д.).

Алкогольная болезнь печени включает несколько вариантов повреждения паренхимы вследствие систематического употребления алкоголя: стеатоз, *алкогольный гепатит* (АГ) и ЦП. Гепатотоксичными принято считать дозы алкоголя 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40%), 400–800 мл сухого вина (крепость 10%), 800–1600 мл пива (крепость 5%). Указанные дозы относятся преимущественно к мужчинам, для женщин безопасной считается доза не более 20 г этанола в сутки. Количество алкоголя в напитке рассчитывается при помощи формулы Widmark: $Об\% \times 0,8 = \text{количество алкоголя в граммах на 100 мл напитка}$.

В большинстве случаев стеатоз протекает без каких-либо клинических проявлений, часто бывает случайной диагностической находкой, в биохимических тестах крови отклонений от нормы не наблюдается. Как правило, стеатоз разрешается при соблюдении абстиненции в течение 4–6 нед.

Алкогольный гепатит представляет собой прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое может развиваться на любом этапе АБП при длительном систематическом употреблении токсических доз этанола. АГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и развиваться на фоне уже сформированного цирроза. Среди госпитализированных пациентов с АБП частота АГ составляет от 10 до 35%. В числе больных алкогольным циррозом на долю пациентов с АГ приходится около 20%.

По степени тяжести алкогольный гепатит можно разделить на две большие группы: тяжелого течения (с признаками печеночной недостаточности) и легкого или средней тяжести течения

(без признаков печеночной недостаточности или с небольшими отклонениями в показателях, отражающих синтетическую функцию печени).

В нашем пособии мы уделяем внимание дифференциальной диагностике при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз. Эта ситуация в случае АБП характерна для АГ средней и легкой тяжести течения, который, как правило, манифестирует измененными биохимическими тестами и гепатомегалией.

Постановка правильного диагноза помогают тщательный анализ истории заболевания и лабораторных тестов пациента.

Обращаем внимание на «ключевой вопрос» № 5. Пациенты редко говорят врачу правду о количестве и стиле употребляемого ими алкоголя. Чтобы получить достоверную информацию, необходимо заслужить доверие больного, побеседовать с его близкими. На злоупотребление алкоголем могут указывать такие косвенные признаки, как депрессивное состояние, проблемы в семье и на работе, изменения периферической нервной системы (полинейропатия), боли в животе, внешние следы травм/травмы в анамнезе, которые можно косвенно связать со злоупотреблением алкоголем.

Очень полезно применять скрининговые вопросники для выявления алкогольной зависимости: CAGE и AUDIT (см приложения 1 и 2). Если результат тестирования по этим вопросникам оказывается положительным, то необходимо более детальное изучение алкогольного анамнеза. Так, например, вопросник AUDIT в своем начальном варианте содержит 10 вопросов, из них первые 3 имеют отношение к количеству принимаемого пациентом алкоголя. Наиболее полезную информацию содержит ответ на вопрос № 3 «Как часто Вы принимаете 6 и более доз алкоголя в течение одного дня?», при этом имеется в виду одна встреча с друзьями, вечеринка и т. п. В качестве 1 дозы предполагается алкогольный напиток, который содержит 10 г чистого этанола. Это — 30 мл крепких алкогольных напитков (водка, коньяк и т. п. крепостью 40%), приблизительно бокал вина или банка пива. Соответственно 6 доз в течение одной вечеринки означает, что пациент принял 180 мл, например, водки (почти стакан) или 450 мл вина (почти бутылку). Если опрашиваемый на вопрос № 3 отвечает — ежемесячно (или чаще), то такой ответ следует считать положительным в аспекте злоупотребления спиртным и/или скрытой алкогольной зависимости.

Характерные лабораторные маркёры, указывающие на систематический прием алкоголя: увеличение показателя ГГТП и среднего объема эритроцитов обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью, более полезно анализировать их вместе; исследование углеводно-дефицитного трансферрина более информативно,

однако в широкой клинической практике этот тест не применяется.

На повреждение печени указывают повышение уровня АсАТ (преимущественно) и АлАТ. Отношение АсАТ/АлАТ при АБП обычно >1. Значения АсАТ и АлАТ более 500 ЕД/л встречаются редко и требуют исключения других причин повреждения печени (более часто вирусной или лекарственной природы).

Правильно оценить тяжесть течения АГ можно с помощью прогностических индексов, наиболее простым из которых является индекс Мэддрей (Maddrey score). Определяется по формуле: Индекс Мэддрей = $4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл)}$. При значении индекса Мэддрей >32 вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца составляет от 30 до 50%. Соответственно эти пациенты служат кандидатами для лечения кортикостероидами или пентоксифиллином и нуждаются в очень тщательном врачебном контроле.

Следует сказать, что АГ тяжелого течения (индекс Мэддрей >32), как правило, протекает с яркой клинической симптоматикой (желтуха, энцефалопатия, лихорадка и т. д.) и не может служить примером пациентов с бессимптомным повышением сывороточных аминотрансфераз. Напротив, АГ легкого и средней тяжести течения (индекс Мэддрей <32) может протекать, как было описано выше, бессимптомно и манифестировать исключительно отклонениями в лабораторных тестах, что очень часто сопровождается такой диагностической находкой, как гепатомегалия.

Нередко при первом обращении пациента с АБП у него выявляют объективные признаки цирроза печени.

Во всех случаях при АБП требуется соблюдение строгой абстиненции, которая на любой стадии заболевания улучшает жизненный прогноз и прогноз заболевания.

АБП с учетом ее стадий имеет свой шифр в МКБ-10, тем не менее практикующие врачи нередко испытывают трудности при формулировке диагноза по бюрократическим причинам.

Аутоиммунный гепатит по определению большинства исследователей представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся потерей толерантности организма по отношению к собственной печеночной ткани, протекающее с перипортальным и более обширным воспалением, значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови аутоантител. Это относительно редкое заболевание: распространённость в Северной Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость 1–1,9 случая на 100 000.

В Российской Федерации количество таких пациентов по приблизительным подсчетам составляет около 10–20 тыс., что намного меньше процента больных хроническими вирусными гепатитами, алкогольной или неалкогольной болезнью печени.

Вместе с тем следующие факты позволяют поставить АИГ в число ведущих проблем современной гепатологии. *Во-первых*, для большинства случаев АИГ характерна массивная гибель печеночной паренхимы, что значительно опережает регенераторные процессы и приводит к избыточному развитию фиброзной ткани с быстрым формированием цирроза. Вероятность развития ЦП через 3 года после дебюта заболевания достигает 40–80%. *Во-вторых*, адекватная и своевременно начатая терапия позволяет достичь устойчивой ремиссии и улучшить жизненный прогноз в 80% случаев. Все это ставит перед клиницистами задачу ранней диагностики АИГ и максимально быстрого и эффективного лечения.

АИГ встречается в любых этнических группах и в любом возрасте, однако отмечаются два пика заболеваемости — в возрасте до 30 лет и старше 50 лет. Болеют преимущественно женщины, соотношение мужчины/женщины составляет 1/3,6.

Клиническая картина АИГ отличается разнообразием: острое течение с желтухой и признаками печеночной недостаточности; в основном наблюдаются внепеченочные проявления (под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов или других аутоиммунных заболеваний).

В 10–20% случаев заболевание протекает латентно, диагноз устанавливается случайно (в сыворотке крови выявляются отклонения в биохимических тестах), нередко — на стадии цирроза.

Чаще всего АИГ ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, язвенным колитом и синовитами.

Следовательно, АИГ должен быть обязательно включен в дифференциальный диагноз при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз.

Полезная информация из анализа демографических данных и истории заболевания: женский пол, возраст до 30 или старше 50 лет (два пика заболеваемости АИГ). Отсутствие риска инфицирования вирусами гепатитов, алкогольного анамнеза, данных о приеме потенциально гепатотоксичных лекарств и других ксенобиотиков, нормальный ИМТ, изменения со стороны щитовидной железы, суставов и т. д. должны направить врачебную мысль в сторону исключения у пациента аутоиммунного гепатита.

Скрининговый тест при диагностике АИГ — повышение уровня γ -глобулинов, что встречается более чем в 80% случаев. Одновременно степень увеличения содержания γ -глобулинов отража-

ет тяжесть течения заболевания. Также часто наблюдается поликлональное повышение уровня иммуноглобулинов, преимущественно класса G (IgG).

Со стороны биохимических тестов следует отметить следующее: активность АсАТ в большинстве случаев редко превышает 500 ЕД/л, показатели ЩФ либо в пределах нормы, либо незначительно повышены (менее чем в 2 раза), гипербилирубинемия, как правило, встречается при тяжелом течении АИГ.

К *уточняющим тестам* АИГ относятся аутоантитела, которые определяются в сыворотке крови и служат серологическими маркерами заболевания, а также позволяют выделить его различные типы. *Антитела к гладкой мускулатуре* (SMA) и *антиядерные антитела* (ANA) характерны для АИГ 1-го типа. Диагностический титр составляет >1:40. При АИГ 2-го типа в сыворотке обнаруживаются *антитела к микросомам печени и почек* (анти-LKM-1).

Данные УЗИ печени при АИГ не имеют каких-либо специфических черт, но позволяют выявить признаки цирроза. Напротив, гистологическое исследование дает возможность обнаружить характерные изменения, к которым относятся воспаление ткани печени с развитием перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфомакрофагальной инфильтрацией в портальных и перипортальных зонах, наличием значительного количества плазматических клеток. В то же время ни один из гистологических признаков не является специфичным для АИГ, а отсутствие плазматических клеток не позволяет исключить этот диагноз.

Таким образом, диагноз АИГ можно установить по совокупности характерных признаков, ни один из которых нельзя отнести к патогномичным.

Диагностические критерии АИГ:
— исключение вирусной, алкогольной, лекарственной природы повреждения печени и наследственных заболеваний (см. далее по тексту);

— признаки воспалительной активности по данным биохимических тестов (повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, преимущественно АсАТ);

— иммунологические маркёры (высокий уровень γ -глобулинов, иммуноглобулинов класса G, характерные аутоантитела);

— известные гистологические признаки.
В помощь практикующему врачу разработаны счетные шкалы для того, чтобы сформулировать вероятный или определенный диагноз АИГ и назначить правильное лечение (см. приложения 6 и 7).

Лекарственные поражения печени. С 1 января по 31 декабря 2009 г. в базу данных «Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора» поступило 6057 сообщений о неблагоприятных побочных реакциях на лекарственные средства и о неэффективности последних, что в сравнении с 2008 г. выше почти в 5 раз. Печень играет ключевую роль в метаболизме лекарств и других ксенобиотиков, соответственно актуальность лекарственной гепатотоксичности абсолютно очевидна.

Существует большое количество различных форм лекарственного поражения печени, которые могут протекать под маской самых разнообразных состояний — от бессимптомного повышения сывороточных аминотрансфераз до комы на фоне фульминантного гепатита (табл. 4).

Факторы риска развития лекарственного повреждения печени:

- возраст (лица старшего возраста более чувствительны к лекарственной гепатотоксичности);
- пол (женщины более предрасположены к гепатотоксичности в сравнении с мужчинами);
- алкоголь (может влиять на гепатотоксический потенциал лекарств через индукцию, подавление и конкурентное взаимодействие с цитохромом P450);
- уже существующее у пациента заболевание печени (так, гепатотоксичность изониазида чаще встречается у больных гепатитом С и/или у ВИЧ-инфицированных);

Таблица 4

Различные формы лекарственного повреждения печени

Характер повреждения	Лекарственные препараты в качестве примеров
Гепатоцеллюлярный некроз	Изониазид, метилдопа, галотан, парацетамол и т. д.
Жировая печень	Тетрациклин, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, амиодарон и др.
Гранулематозные реакции	Аллопуринол, карбамазепин и пр.
Острый холестаз	Оральные контрацептивы, анаболики, флуклоксациллин, хлорпромазин и т. п.
Хронический холестаз	Флуклоксациллин, амитриптилин, хлорпромазин и др.
Хронический гепатит	Метилдопа, нитрофураны и т. д.
Фиброз и цирроз	Метотрексат
Сосудистые изменения	Оральные контрацептивы, анаболики, азатиоприн

— генетические факторы (например, генетические вариации в HLA системе могут предрасполагать к иммуноаллергической гепатотоксичности.

Следовательно, мысль о возможной гепатотоксичности должна всегда возникать у врача при обследовании пациента с любым заболеванием печени, особенно в случаях бессимптомного повышения активности сывороточных аминотрансфераз. Неоценимую роль для быстрой правильной диагностики играет сбор анамнеза. Пациент должен рассказать обо всех препаратах, которые он принимал в течение не менее 3 последних месяцев. Особое внимание следует уделить фитопрепаратам, биологически активным добавкам и т. п. Данные о частоте побочных реакций, связанных с применением фитосредств, трав и БАД, как правило, не приводятся. Пациент и врач обычно не связывают возникшие побочные явления с принимаемыми травяными препаратами, и «лекарственный анамнез» остается в тени.

Советуем внимательно отнестись к «ключевым вопросам» № 4, 5, 7, 8, 9.

Осмотр пациента с предполагаемым лекарственным повреждением печени должен быть очень внимательным с выявлением внепеченочных знаков, иктеричности склер, размеров и консистенции печени. Целесообразно проверить вероятность лекарственного поражения печени с помощью шкалы CIOMS/RUCAM (см. приложение 8).

Лабораторные отклонения при лекарственных повреждениях печени могут быть самыми разнообразными. Важно помнить, что лекарственное поражение печени — это диагноз исключения и все другие причины (аутоиммунные, вирусные и т. д.) должны быть проанализированы и обоснованно отвергнуты. Для этого следует выполнить все лабораторные скрининговые тесты (см. рис. 2). Шкала CIOMS/RUCAM поможет проверить правильность диагностической концепции.

Редкие наследованные заболевания печени

Наследственный (первичный) гемохроматоз

Актуально ли обследование пациентов с измененными печеночными тестами в целях выявления нарушений обмена железа?

Железо (Fe) относится к числу незаменимых микроэлементов. Его биологическая роль связана со способностью легко окисляться и восстанавливаться. Благодаря этому железо является переносчиком электронов в цепи тканевого дыхания, транспортирует кислород клеткам, является кофактором множества ферментов. Однако способность Fe менять валентность может оказывать и отрицательное влияние. Свободное железо

образует гидроксильные радикалы, которые в результате пероксидазного повреждения клеточных мембран могут вызывать гибель клеток. Чтобы предупредить последнее, обмен Fe (всасывание, транспорт, депонирование) осуществляется в нетоксичной форме, т. е. связанной с белком.

Необходимое количество железа в суточном рационе составляет в среднем 10–20 мг, из которых усваивается 10%. Железо, поступающее с пищей, всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишке, а затем при помощи трансферрина транспортируется к различным органам и тканям. В нормальных условиях поддерживается его баланс между поступлением и потерями.

Трансферрин — белок плазмы крови, гликопротеин, представляет собой основной переносчик железа. Синтез трансферрина осуществляется в печени и зависит от ее функционального состояния, потребности в железе и резервов последнего в организме. При снижении концентрации Fe синтез трансферрина возрастает. Трансферрин участвует в транспорте железа от места его всасывания (тонкая кишка) до основных мест использования или хранения (костный мозг, печень, селезенка), препятствуя накоплению токсичных ионов железа в крови.

Печень — основной орган в человеческом организме, который служит для накопления запасов железа (20–30%). В гепатоцитах и клетках ретикулоэндотелиальной системы оно хранится в форме, связанной с белком ферритином, концентрация которого в сыворотке крови отражает запасы железа в организме. Однако необходимо помнить, что ферритин — это острофазовый белок, содержание которого увеличивается при воспалении. Именно поэтому ферритин не относят к числу скрининговых тестов при исследовании обмена железа.

Более чувствительным и специфичным тестом служит показатель *насыщения трансферрина* (TS) железом, при вычислении которого используется концентрация трансферрина и железа в сыворотке крови. В норме процент насыщения трансферрина железом составляет около 30%. Снижение этого показателя (следствие уменьшения содержания железа и роста концентрации трансферрина) указывает на анемию, обусловленную недостатком поступления железа. Рекомендуется исследовать насыщение трансферрина железом натошак, чтобы избежать влияния диетических особенностей пациента (значение данного показателя >45% предполагает перегрузку железом). Избыточное отложение Fe в клетках печени приводит к ее повреждению с последующим формированием фиброза и цирроза. Кроме того, железо может откладываться в сердце с развитием кардиомиопатии, в поджелудочной железе, приводя к сахарному диабету, в суставах

с развитием артритов и в коже с появлением бронзовой пигментации.

Перегрузка железом наиболее часто встречается при наследственном гемохроматозе — генетическом заболевании, которое передается аутосомно-рецессивным путем. В его основе лежит мутация гена *HFE* (гена гемохроматоза, аббревиатура которого не отражает название заболевания). В 87–90% случаев регистрируется мутация *C282Y* — замена цистеина на тирозин в 282-й аминокислотной последовательности. Реже встречается мутация *H63D* — замена цитидина на гуанин в 63-й аминокислотной последовательности.

Клиническая картина наследственного гемохроматоза:

- возможны отсутствие клинических симптомов и случайное обнаружение повышенных уровней сывороточных аминотрансфераз;
- боли в суставах (артриты и артралгии);
- хроническое заболевание печени (часто ассоциированное с сахарным диабетом), что обычно рассматривается в рамках НАЖБП;
- злоупотребление алкоголем может усугублять повреждение печени у гомозигот с наследственным гемохроматозом.

Перечисленные клинические признаки еще раз показывают необходимость использования всех скрининговых тестов для выявления заболеваний печени у пациентов с измененными биохимическими показателями и важность тщательного анализа ответов на предложенные «ключевые вопросы», особенно № 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10.

Лабораторное исследование должно включать:

- развернутый клинический анализ крови (как правило, выполняется всем пациентам);
- исследование сывороточного железа, насыщения трансферрина железом (*скрининговый тест для дифференциации синдрома перегрузки железом*), ферритина (*его уровень может повышаться при воспалении, новообразованиях*);
- уточняющий тест для наследственного гемохроматоза — генетическое исследование гена *HFE* с определением наиболее частых мутаций *C282Y* и *H63D*.

Синдром перегрузки железом при заболеваниях печени может быть не только наследственно обусловленным, но и приобретенным, например при хроническом гепатите В и С, алкогольной болезни печени и неалкогольном стеатогепатите, финальных стадиях цирроза. Для дифференциальной диагностики полезно использовать алгоритм, представленный в приложении 9.

Болезнь Вильсона

Актуально ли обследование пациентов с измененными печеночными тестами в целях выявления нарушений обмена меди?

Медь является жизненно важным элементом, который входит в состав многих витаминов, гормонов, ферментов, дыхательных пигментов, участвует в процессах обмена веществ, в тканевом дыхании и т. д. Она имеет большое значение для поддержания нормальной структуры костей, хрящей, сухожилий (коллаген), эластичности стенок кровеносных сосудов, легочных альвеол, кожи (эластин). Входит в состав миелиновых оболочек нервов. В организме взрослого человека половина от общего количества меди содержится в мышцах и костях, 10% — в печени.

Медь необходима для регулирования процессов снабжения клеток кислородом, образования гемоглобина и «созревания» эритроцитов. Она способствует также более полной утилизации организмом белков, углеводов и повышению активности инсулина. Всасывается из кишечника в основном в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки с помощью энтероцитов. Далее транспортируется в систему портального кровообращения и печень, связываясь с альбумином и аминокислотным гистидином. В печени активно выводится из циркуляции. Некоторое ее количество утилизируется для метаболических процессов; в печени синтезируется и секретируется также медьсодержащий белок *церулоплазмин*. Остальная медь выводится через желчевыводящие пути. Процессы, препятствующие выведению меди через желчь, могут привести к ее повышенному накоплению в печени.

Являясь наследственным заболеванием (аутосомно-рецессивный тип наследования), болезнь Вильсона связана с патологическим накоплением меди в организме (печени, головном мозге, роговице и т. д.), которое также известно под названием «гепатолентикулярная дегенерация». Ген болезни Вильсона расположен на 13-й хромосоме и кодирует металлопереносящую аденозинтрифосфатазу (АТФазу) Р-типа, которая действует как трансмембранный переносчик меди — белок АТР7В. Отсутствие или ослабление функции этого белка вследствие генетических мутаций приводит к уменьшению инкорпорации меди в церулоплазмин и нарушению ее выведения из печени, что способствует накоплению микроэлемента в органе и соответственно его повреждению. В конце концов, медь выходит в кровеносную систему и откладывается в других органах и тканях, в основном в головном мозге, почках и радужной оболочке глаза. Болезнь Вильсона — не часто встречающееся заболевание, его частота составляет в среднем 3:100 000.

Клинические симптомы заболевания редко появляются в возрасте до 5 лет, у большинства нелеченных пациентов характерная клиническая симптоматика развивается к 40-м годам. Основные органы, которые вовлечены в

патологический процесс, — печень, головной мозг, глаза, почки и суставы. Соответственно клинически болезнь Вильсона может проявляться как заболевание печени (бессимптомное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, фульминантный гепатит, цирроз и т. д.), прогрессирующее неврологическое заболевание (характерной чертой служит крупноразмашистый тремор и другие симптомы, похожие на проявления болезни Паркинсона), как психиатрическое заболевание, синдром Фанкони (проксимальный тубулярный ацидоз, остеопороз со спонтанными переломами и медь-индуцированная гемолитическая анемия). Симптомы болезни Вильсона в любой возрастной группе часто бывают неспецифичными.

Для **диагностики** болезни Вильсона необходимо сочетание клинических и лабораторных тестов.

Скрининговый тест — низкий уровень сывороточного церулоплазмينا (<20 мг/дл).

Уточняющие тесты:

- повышение концентрации свободной меди (не связанной с церулоплазмином); в нормальных условиях ее уровень не превышает 10 мкг/дл, при болезни Вильсона концентрация увеличивается до 25 мкг/дл;

- суточная экскреция меди с мочой (в норме не превышает 40 мкг/24 ч), при болезни Вильсона может увеличиваться до 100 мкг/24 ч;

- кольцо Кайзера—Флейшера — отложение меди в десцеметовой оболочке радужки глаза (определяется с помощью щелевой лампы).

Молекулярно-генетический анализ ограничен из-за большого количества мутаций (более 200) в гене болезни Вильсона, тем не менее, для каждой популяции характерны определенные мутации, исследование которых позволяет верифицировать диагноз. В РФ доступны для исследования 8 наиболее часто встречающихся мутаций.

Биопсия с подсчетом содержания в печени сухой меди в настоящее время применяется редко.

Многообразие клинических проявлений болезни Вильсона делает необходимым ее включение в дифференциальный диагноз у всех пациентов моложе 40 лет с бессимптомным или необъяснимым повышением активности сывороточных аминотрансфераз.

Алгоритм обследования пациента с подозрением на болезнь Вильсона представлен в приложении 10.

Как проявляется дефицит α_1 -антитрипсина?

α_1 -антитрипсин — это гликопротеин, основной сывороточный ингибитор трипсина и некоторых других протеаз (эластазы), синтезируемый только в печени (очень незначительно макрофагами и моноцитами) и составляющий 90% α_1 -глобулина крови. Недостаточность α_1 -антитрипсина — наследственный дефицит белка, уменьшающего

вязкость слизи бронхов, улучшающего отхождение мокроты. Заболевание проявляется чаще всего в детском возрасте эмфиземой легких, в процесс нередко вовлекается печень.

Дефицит α_1 -антитрипсина — генетическое заболевание, которое наследуется аутосомно-доминантно, мутация наблюдается в 342-м кодоне гена, кодирующего α_1 -антитрипсин. Заболеваемость 1:2000–5000.

Патология печени клинически проявляется хроническим гепатитом, циррозом с возможным развитием гепатоцеллюлярного рака.

Скрининговый тест — низкое содержание фракции α_1 -глобулинов в сыворотке крови.

Уточняющие тесты — исследование α_1 -антитрипсина в сыворотке крови, генетическое тестирование (определение дефектного α -ATZ-аллеля).

Дефицит α_1 -антитрипсина встречается в 70% случаев хронической обструктивной болезни легких у взрослых, соответственно должен включаться в дифференциальный диагноз при изменении печеночных тестов у взрослого контингента пациентов.

Целесообразно при опросе пациента обратить внимание на «ключевые вопросы» № 1, 9, 10.

Если при тщательном опросе, осмотре и обследовании пациента не выявлена причина хронического воспалительного процесса в печени, то допускается диагностировать криптогенный гепатит. Такой больной нуждается в наблюдении, повторном обследовании и пересмотре диагностической концепции.

У пациентов с нерасшифрованным повышением активности АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови необходимо исследование ТТГ (скрининговый тест для определения функции щитовидной железы). Особое значение это имеет для субклинической формы гипотиреоза. Клетки щитовидной железы захватывают йод и аминокислоту тирозин, превращая их в гормоны — тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), которые затем поступают в кровоток и транспортируются по всему телу, где контролируют метаболизм (в частности, продукцию энергии) в каждой клетке человеческого тела.

Нельзя забывать о целиакии, которая часто протекает без яркой клинической симптоматики и ассоциируется с повышением уровней АЛАТ и АсАТ, что требует включения этого заболевания в дифференциальный диагноз бессимптомного повышения активности сывороточных аминотрансфераз.

Существуют внепеченочные причины для повышения, в первую очередь, уровня АсАТ, поскольку данный фермент помимо печени содержится в скелетных мышцах, сердечной мышце, почках, клетках головного мозга, поджелудочной железы, легких, в лейкоцитах и эритроцитах.

Сочетание нормального уровня АлАТ с повышением значений АсАТ требует исключения изменений со стороны скелетных мышц. Важно помнить, что уровень АсАТ может повышаться при выраженных физических нагрузках.

Заключение

При повышении активности сывороточных аминотрансфераз необходимо тщательное обследование пациента для выявления причины. Первый и второй этапы дифференциально-диагностического поиска (изучение жалоб и истории заболевания) представляют неоценимый источник информации, при анализе которой следует уделять внимание стереотипам питания и образу жизни пациента, количеству и кратности употребления алкоголя, приему различных лекарственных препаратов, особенно антибиотиков. Имеют значение сведения о приеме пациентом витаминов, фитопрепаратов, биологических добавок, средств народной и альтернативной медицины. Заболевание печени может манифестировать через несколько недель после отмены препарата, вызвавшего ее повреждение. Расспрос пациента должен быть направлен

на выявление факторов риска развития хронических вирусных гепатитов.

Третий этап — объективное обследование, при котором нужно уделять внимание размерам и консистенции печени и селезенки, изучению внепеченочных знаков.

Четвертый этап, на котором используются лабораторные методы исследования, должен включать все скрининговые тесты, поскольку у одного пациента с бессимптомным повышением уровней сывороточных аминотрансфераз может быть сочетание двух и более этиологических факторов повреждения печени. Внепеченочные причины повышения активности аминотрансфераз также должны быть учтены.

Только после тщательного обследования врач имеет право остановиться на диагнозе «криптогенный гепатит» — диагнозе, который должен быть пересмотрен посредством анализа клинического течения заболевания и повторного обследования больного.

Мы надеемся, что высказанные рекомендации и клинические примеры помогут совершенствованию врачебной деятельности.

Приложения

Приложение 1. **Вопросник CAGE** (используется для выявления скрытой зависимости от алкоголя)

- Ощущали ли Вы когда-либо потребность сократить количество употребляемого алкоголя?
- Раздражает ли Вас критика окружающих в отношении употребления Вами алкоголя?
- Испытывали ли Вы когда-либо чувство вины на следующий день после употребления алкоголя?
- Употребляете ли Вы алкоголь на следующее утро после его приема для устранения похмелья?

Ответ «Да» на два или более вопросов считается позитивным тестом, что свидетельствует о скрытой алкогольной зависимости у данного пациента [3].

Приложение 2. **Опросник AUDIT** (Alcohol Use Disorders Identification Test: World Health Organization, 2001, second edition) — вариант для самостоятельного заполнения пациентом. Предназначен для выявления алкогольной зависимости, определения потенциального вреда или опасности принимаемого пациентом алкоголя (1 мл этанола содержит 0,79 г чистого этанола). Предполагает изучение алкогольного анамнеза пациента в течение последних 12 мес.

№	Вопросы	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	Никогда	1 раз в месяц и реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 и более раз в неделю
2	Сколько спиртного Вы обычно принимаете в течение одного дня (измеряется в дозах) 1 доза = 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т. п.); 250 мл 5% пива; 100 мл 12% вина	1–2	3–4	5–6	7–9	10 и более
3	Как часто Вы выпиваете 6 и более доз в течение одного дня (т. е. ≈180 мл водки или других крепких напитков, или 600 мл вина и т. п.)	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром для устранения похмелья	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года, начав прием спиртного, Вы не могли самостоятельно остановиться	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года Вы меняли свои планы и из-за алкоголя не выполняли свои рутинные обязанности	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто за последний год у Вас возникало чувство вины на следующий день после употребления алкоголя	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того что были пьяны	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Являлось ли когда-либо употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей	Никогда	—	Да, но это было более чем год назад	—	Да, в течение этого года
10	Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый или доктор проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо предлагали прекратить выпивать	Никогда	—	Да, но не в этом году	—	Да, в течение этого года

Интерпретация: 8–15 баллов означает, что пациенту следует уменьшить количество спиртного в рационе; 16–19 баллов — употребление алкоголя несет вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество спиртного; 20 и более баллов означает вероятную алкогольную зависимость [3].

Приложение 3. Стадии печеночной энцефалопатии (шкала WestHaven с изменениями)

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная) Стадия 0	Не изменено	Не изменено	Изменения в выполнении психометрических тестов Астериксиса нет
Стадия 1 (легкая)	Сонливость или бессонница, или нарушение ритма сна	Снижение, концентрации внимания, забывчивость, эйфория или депрессия, нарушение способности к простым арифметическим действиям (сложение, вычитание)	Может быть астериксис
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение, Смазанная речь	Астериксис
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, или ступор, выраженная дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис обычно отсутствует
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Определить невозможно	Арефлексия, потеря тонуса

Примечание. Andres T. Blei, Juan Cordoba Practice Guidelines for Hepatic Encephalopathy // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 1968–1976 [11].

Приложение 4. Шкала комы Глазго (для измерения уровня сознания)

Критерии	Баллы
1. Открывание глаз:	
спонтанное	4
по команде	3
на боль	2
нет ответа	1
2. Речь:	
пациент ориентирован, разговорчив	5
дезориентирован, разговорчив	4
слова, не соответствующие смыслу	3
бессвязные звуки	2
отсутствие ответа	1
3. Движения:	
по команде	6
локализация болевого стимула	5
сгибательные движения в ответ на болевой стимул	3
разгибательные движения в ответ на болевой стимул	2
отсутствие ответа	1
Сумма	3–15

Примечание. Шкала комы Глазго – суммарный результат по всем категориям. Наихудший результат – 3 балла, лучший результат – 15 баллов. Тяжелая энцефалопатия соответствует количеству баллов менее 12. Andres T. Blei, Juan Cordoba Practice guidelines for hepatic encephalopathy // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 1968–1976 [11].

Приложение 5. Исследование когнитивного статуса пациента (Mini-mental state examination – MMSE)

<i>Оценка когнитивной сферы в баллах</i>
1. Ориентация во времени: 0–5 Назовите дату (число, месяц, год, день недели)
2. Ориентация в месте: 0–5 Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)
3. Восприятие: 0–3 Повторите три слова: карандаш, дом, копейка
4. Концентрация внимания: 0–5 Серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз либо: произнесите слово «земля» наоборот
5. Память: 0–3 Припомните 3 слова (см. п. 3)
6. Речь: 0–2 Назвать предметы (ручка и часы) Повторите предложение: «никаких если, и или но»
7. 3-этапная команда: 0–1 Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол
8. Чтение – прочтите и выполните: 0–3 а) Закройте глаза б) Напишите предложение
9. Срисуйте рисунок: 0–3
Общий балл: 0–30

Инструкция к выполнению теста

- Ориентация во времени.
Попросите полностью назвать сегодняшние число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если называется только число, спрашивают: «Какого месяца?», «Какого года?», «Какой день недели?». Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.
- Ориентация в месте.
Задается вопрос: «Где мы находимся?». Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.
- Восприятие.
Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова – карандаш, дом, копейка». Слова должны произноситься больным максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако оценивается в баллах лишь первое повторение.
- Концентрация внимания.
Просят последовательно вычитать из 100 по 7.

- Достаточно пяти вычитаний (до результата «65»). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например, если произносится «ямлез» вместо «ялмез» ставится 4 балла; если «ямлзе» – 3 балла и т. д.
- Память.
Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.
- Речь.
Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл. Просят повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.
- Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.
- 8–9. Даются три письменные команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. Для выполнения третьей команды дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который больной должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий,

выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

Интерпретация результатов

Осуществляется суммация результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

≥25 баллов — норма
21–24 балла — легкая деменция
10–20 баллов — умеренная деменция
≤9 баллов — тяжелая деменция

US, Folstein MF, Folstein SE & PR McHugh, «Mini-mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician», published 2000-06-08 Patent number TX0005228282 [15]. Русская версия — <http://therapy.irkutsk.ru/doc/mmse.pdf>

Приложение 6. Балльная система оценки вероятности диагноза «Аутоиммунный гепатит»

Критерий	Показатель	Количество баллов
Пол	Женский	+2
ЩФ/АсАТ (или АлАТ)	>3	–2
	<1,5	+2
↑γ-глобулинов/IgG	>2 N	+3
	1,5–2,0 N	+2
	1,0–1,5 N	+1
	<1,0 N	0
ANA, ASMA или анти-LKM ₁	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
АМА	Положит.	–4
Вирусные маркёры	Положит.	–3
	Отр.	+3
Гепатотоксичные препараты	Да	–4
	Нет	+1
HLA	DR3 или DR4	+1
Другие аутоиммунные заболевания	Тиреоидит, колит и др.	+2
Биопсия печени	Перипортальный гепатит	+3
	Розетки	+1
	Плазматические клетки	+1
	Ничего из перечисленного	–5
	Изменения желчных протоков	–3
	Другое	–3
Ответ на лечение	Полный	+2
	Рецидив	+3

Интерпретация до лечения: более 15 баллов — определенный диагноз; 10–15 баллов — вероятный диагноз
Интерпретация после лечения: более 17 баллов — определенный диагноз; 12–17 баллов — вероятный диагноз
AASLD PRACTICE GUIDELINES, 2010 Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giorgina, Mieli-Vergani,, Diego Vergani, John M. Vierling <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AIH2010.pdf> [17]

Приложение 7. Упрощенная шкала оценки вероятности диагноза «Аутоиммунный гепатит»

Критерий	Показатель	Количество баллов
Аутоантитела	ANA или ASMA или LKM>1:40	1
	ANA или ASMA или LKM>1:80 SLA/LP положит. (>20 ед.)	2
IgG (или γ-глобулины)	>N	1
	>1,1N	2
Гистологическая картина	Не исключает АИГ	1
	Типична для АИГ	2
Отсутствие вирусных гепатитов	Да	2
	Нет	0

Интерпретация: 6 баллов — вероятный диагноз аутоиммунного гепатита; более 7 баллов — определенный диагноз аутоиммунного гепатита

Приложение 8. Шкала для оценки вероятности лекарственного поражения печени (Council for International Organizations of Medical Sciences/RousselUclaf Causality Assessment Method – CIOMS/RUCAM scale)

Указанная шкала предназначена для установления причинно-следственной связи между приемом препарата и поражением печени. Данный алгоритм является стандартным инструментом для определения возможной гепатотоксичности препарата и в настоящее время признан наиболее надежным по сравнению с другими шкалами при диагностике лекарственного поражения печени

Критерий	Вариант поражения печени				Баллы
	гепатоцеллюлярный		холестатический/смешанный		
Время появления	Первый прием	Второй прием	Первый прием	Второй прием	—
Время, прошедшее от момента приема препарата до развития реакции	5—90 дней	1—15 дней	5—90 дней	1—90 дней	+2
	<5 или >90 дней	>15 дней	<5 или >90 дней	>90 дней	+1
Время, прошедшее от момента отмены препарата до развития реакции	≤15 дней	≤15 дней	≤30 дней	≤30 дней	+1
Факторы риска	Алкоголь		Алкоголь или беременность		+1
	Возраст ≥55 лет		Возраст ≥55 лет		+1
Течение заболевания	Снижение уровня АлАТ относительно верхней границы нормы >50% в течение 8 дней		Снижение уровня ЩФ относительно верхней границы нормы		+3
	>50% в течение 30 дней		>50% в течение 180 дней		+2
	—		<50% в течение 180 дней		+1
	Недостаточно информации или отсутствие динамики		Недостаточно информации или отсутствие динамики		+0
	Ухудшение или <50% улучшения в течение 30 дней		—		—1

Сопутствующая терапия:

- пациент не принимал никаких сопутствующих препаратов: +0
 - время развития реакции совпадает с приемом препаратов, гепатоксичность которых не описана: –1
 - время развития реакции совпадает с приемом препаратов с описанными гепатотоксичными свойствами: –2
 - роль сопутствующего препарата в развитии реакции доказана: –3
 - нет данных: +0

Другие причины поражения печени:

- исключены: +2
 - «возможны» или «не исследованы»: от –2 до +1
 - вероятны: –3

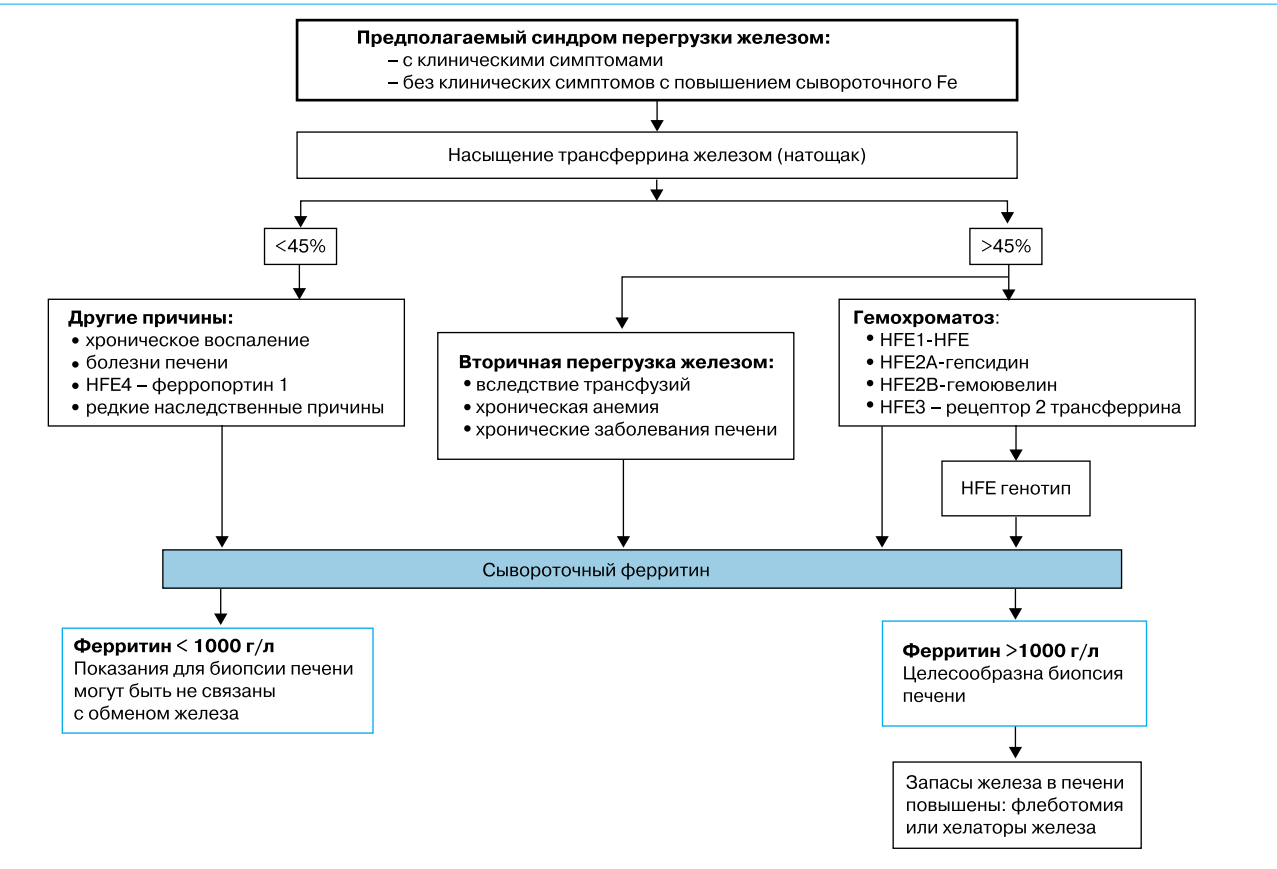
Информация о гепатотоксичности препарата:

• реакции не известны:	+0
• реакции опубликованы, но не внесены в инструкцию к препарату:	+1
• реакции внесены в инструкцию к препарату:	+2
Ответ при повторном назначении препарата:	
• положительный:	+3
• сходный:	+1
• отрицательный:	-2
• нет данных или данные невозможно интерпретировать:	+0
• или наличие изменений в лабораторных тестах, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью:	
• да:	+3
• нет:	-3
• не известно:	0

Интерпретация: 0 баллов и меньше – связь с приемом препарата исключена; 1–2 балла – связь маловероятна; 3–5 баллов – связь возможна; 6–8 – связь вероятна; >8 – связь с приемом препарата определенная или высоковероятна

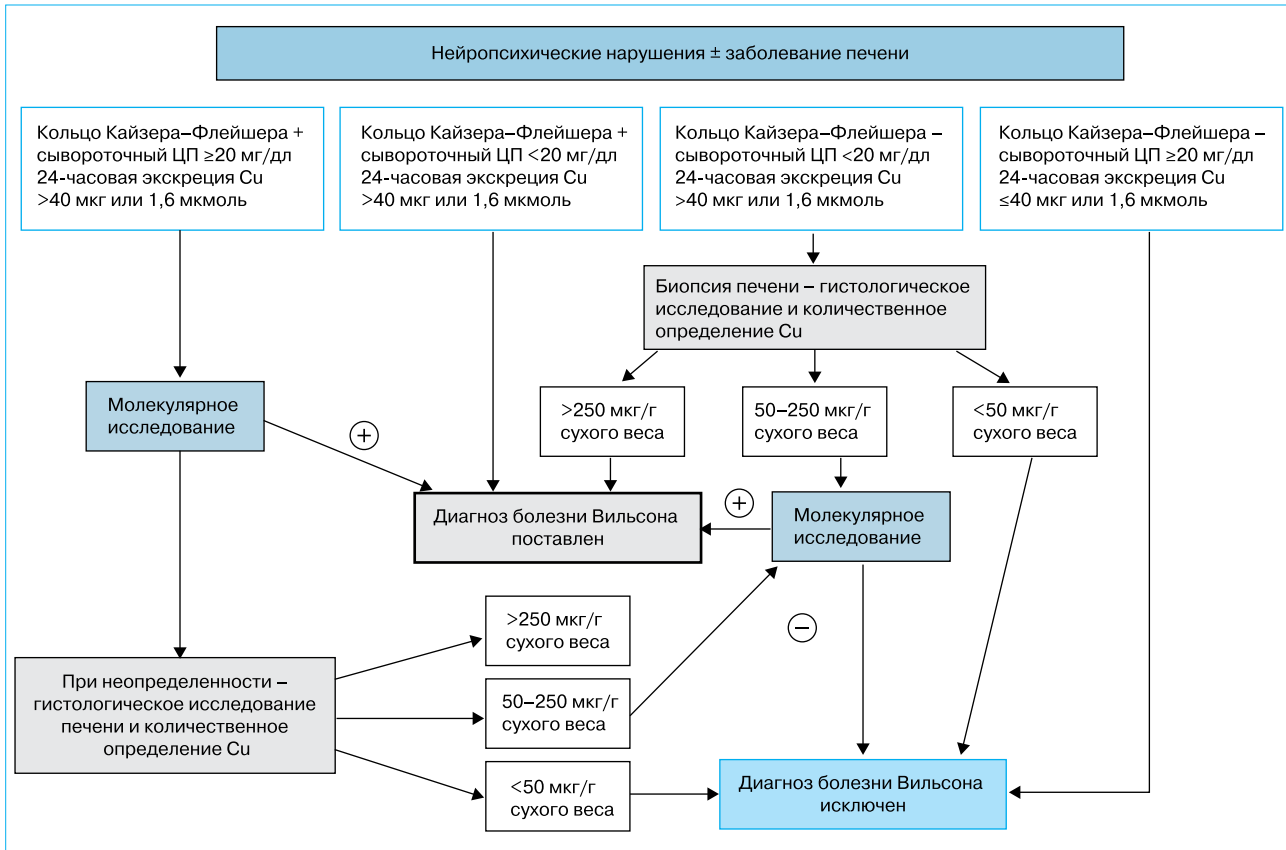
http://en.wikipedia.org/wiki/CIOMS/RUCAM_scale
Калькулятор http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/

Приложение 9. Предполагаемый синдром перегрузки железом: план обследования пациента



Gastroenterology and Hepatology: a clinical handbook. Ed. by NJ Talley, I Segal, MD Weltman, 2008 [16]

Приложение 10. План обследования пациента с подозрением на болезнь Вильсона



Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update Eve A. Roberts and Michael L. Schilsky, Hepatology, June 2008 [18]
Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 5. – С. 6 [5]

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 286 с.
1. Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. – М.: GEOTAR-Media. – 2010. – 286 p.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – Изд. 2-е, испр. и доп. – 2005. – 536 с.
2. Liver diseases and biliary tracts: the manual for physicians / ed. V.T. Ivashkin. – 2 ed corr. rev. – 2005. – 536 p.
3. Буверов А.О., Маевская М.В. Лечение алкогольной болезни печени: Методические рекомендации для студентов медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд-во «Планида», 2011. – 24 с.
3. Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V. Treatment of alcoholic liver disease: Guidelines for students of high medical schools, postgraduate students, general practitioners / ed. V.T. Ivashkin. – М.: Publishing house «Planida», 2011. – 24 p.
4. Герман Е.Н., Люсина Е.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз (Клиническое наблюдение) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 63–68.
4. German Ye.N., Lyusina Ye.O., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of management of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases activity (Clinical case) // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 1. – P. 63–68.
5. Диагностика болезни Вильсона: Методические рекомендации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 5. – С. 78–88; № 6. – С. 55–64.
5. Diagnostics of Wilson disease: Guidelines // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2009. – Vol. 19, N 5. – P. 78–88; N 6. – P. 55–64.
6. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации для студентов медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.
6. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines for students of medical high schools, postgraduate students, general practitioners. – М.: MEDpress-inform, 2012. – 32 p.
7. Ивашкин В.Т., Буверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011. – 112 с.
7. Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Autoimmune liver diseases in practice of clinician. – М.: Publishing house «M-Vesti», 2011. – 112 p.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – 176 с.
8. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Alcoholic and viral liver diseases. – М.: Litterra, 2007. – 176 p.
9. Маевская М.В. У пациента HBsAg. Тактика действий врача // Фарматека. – 2007. – Т. 137, № 2. – С. 40–46.
9. Mayevskaya M.V. Patient with HBsAg. Medical approach // Farmateka. – 2007. – Vol. 137, N 2. – P. 40–46.

10. *Маевская М.В., Федосыина Е.А.* Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для студентов медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина.* — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 32 с.

10. *Mayevskaya M.V., Fedos'yina Ye.A.* Treatment of complications of liver cirrhosis: Guidelines for students of medical high schools, postgraduate students, general practitioners / Ed. *V.T. Ivashkin.* — М.: MEDpress-inform, 2012. — 32 p.

11. *Andres T. Blei, Juan Cordoba.* Practice guidelines for hepatic encephalopathy // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, N 7. — P. 1968—1976.

12. *Drapkina O.M. Ivashrin V.T.* Liver disease structure explored in Russian Federation national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. 46-th annual meeting of the European Association for the study of the liver. Berlin. Germany. March 30 — April 3, 2011. Poster Presentations. Session Title: Category 10b: Fatty Liver Disease: Clinical Presentation Date: 01 APR, 2011.

13. EASL Clinical practice guidelines on the management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 55. — P. 245—264.

14. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245—264.

15. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, published 2000-06-08 Patent number TX0005228282.

16. Gastroenterology and hepatology: A clinical handbook / Eds. *N.J. Talley, I. Segal, M.D. Weltman,* 2008.

17. *Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D.* Gorham et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, AASLD Practice Guidelines, 2010 <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AIH2010.pdf>.

18. *Roberts E.A., Schilsky M.L.* Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update AASLD Practice Guidelines // Hepatology. — 2008, June. — P. 2089—2111.

Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника

Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ

Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases

Ye.A. Konovich, I.L. Khalif, M.V. Shapina

Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить анализ данных по иммунопатогенезу воспалительных заболеваний кишечника.

Основные положения. У генетически чувствительных животных *воспалительные заболевания кишечника* (ВЗК) развиваются при различных воздействиях на врожденную и адаптивную системы иммунитета (нокаутные и трансгенные мыши), вызывающих изменения экспрессии значимых иммунологических факторов с нарушением соотношения про- и противовоспалительных клеток и молекул в их контактах со структурами микроорганизмов.

Физиологическое состояние кишечника характеризуется сбалансированным взаимодействием эффекторных (Th1, Th2, Th17) и регуляторных (Treg) клеток, определяющих наличие иммунной толерантности к антигенам резидентной микрофлоры.

Установленные в последние годы изменения в системе врожденного иммунитета, связанные с мутациями генов рецепторов бактериальных структур (NOD2, toll-подобных рецепторов, аутофагии), вызывают нарушение внутриклеточных сигнальных процессов и патологическую активацию клеток адаптивного иммунитета слизистой оболочки кишечника и соответствующего им профиля цитокинов с развитием хронического воспаления, которое опосредуется: при болезни Крона – Th1- и Th17-клетками, цитокинами ИЛ-12, интерфероном- γ и

The aim of review. To present analysis of data on immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases.

Key points. At genetically sensitive animals *inflammatory bowel diseases* (IBD) develop at various effects on innate and adaptive systems of immune defense (knock-out and transgenic mice), causing changes of expression of significant immunologic factors with distortion of pro- and anti-inflammatory cells and molecules ratio at their contact to microbiota structures.

The physiological state of intestine is characterized by balanced interaction of effector (Th1, Th2, Th17) and regulatory (Treg) cells determining presence of immune tolerance to resident microflora antigens.

Innate immunity changes revealed in last years, related to mutations of genes of bacterial structures receptors (NOD2, toll-like receptors, autophagy), cause disorder of endocellular signal processes and pathological activation of cells of adaptive immunodefense of intestinal mucosa and conforming profile of cytokines with development of chronic inflammation which will be mediated: at Crohn's disease – by Th1-and Th17-cells, cytokines IL-12, interferon- γ etc., at ulcerative colitis – by Th2-and NKT-cells, cytokines IL-4 and IL-3 in combination to incompetence of suppressor function of regulatory T-cells and their cytokines TGF- β (transforming growth factor) and IL-10.

Conclusion. Investigations of experimental enterocolites and human IBD confirm immunologic hypoth-

Конович Евгений Аронович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России. Контактная информация: evgkonovich@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саляма-Адила, д. 2, ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

Konovich Eugeny A. — MD, PhD, senior research associate of department of microbiologic and immunologic investigations, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: evgkonovich@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam-Adilya street, 2, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation

Халиф Игорь Львович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России

Шапина Марина Владимировна — ординатор отделения гастроэнтерологии с хирургической группой ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России

др., при язвенном колите – Th2- и NKT-клетками, цитокинами ИЛ-4 и ИЛ-13 в сочетании с недостаточностью супрессорной функции регуляторных Т-клеток и их цитокинов TGF- β (трансформирующий фактор роста) и ИЛ-10.

Заключение. Исследования экспериментальных энтероколитов и ВЗК человека подтверждают иммунологическую гипотезу патогенеза: связь их развития с дефектами врожденной и адаптивной иммунной системы.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, иммунопатогенез, врожденный и адаптивный иммунитет, экспериментальные модели.

По мнению большинства авторов, развитие *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК), представляющих различные клиничко-морфологические формы, обусловлено взаимодействием генетических, иммунологических и бактериальных механизмов. Разработанные в последние годы различные модели воспаления кишечника у экспериментальных животных позволяют исследовать роль отдельных патогенетических факторов в сложной системе их взаимодействий. Большинство новых моделей ВЗК получены у линейных мышей с инсерцией (вставка гена, трансгенные мыши) или селективной делецией генов (утрата гена, нокаутные мыши). Нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры лежат в основе развития экспериментальных колитов у генетически чувствительных животных.

Роль врожденного иммунитета

Врожденный иммунитет обеспечивает ранний неспецифический ответ на внедрение антигенов (патогенов), опосредуемый барьерной функцией эпителия, фагоцитами (нейтрофилы, макрофаги), естественными клетками-киллерами (NK-клетки), а также эндотелиальными клетками сосудов, которые участвуют в циркуляции воспалительных клеток в очаге поражения. Его основная роль состоит в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP – pathogen-associated molecular pattern) или структур (паттернов), ассоциированных с микроорганизмами (MAMP – microbial-associated molecular pattern), организации воспалительного ответа для изоляции патогенов, их выведения и активации специфического адаптивного (приобретенного) иммунитета, который опосредуется Т- и В-клетками и обеспечивает ответ на повторное внедрение патогенов [1, 3].

Распознавание патогенов осуществляется клетками врожденной иммунной системы посредством экспрессии селективных паттерн (образ)-распознающих рецепторов (PRR- pattern-recognition receptors): трансмембранные TLR (toll

esis of pathogenesis: relation of their development to defects of innate and adaptive immune system.

Key words: inflammatory bowel diseases, immunopathogenesis, innate and adaptive immunodefense, pilot models.

like receptors, toll-подобные рецепторы) и внутриклеточные рецепторы NLR (NOD like receptors, NOD-подобные рецепторы). Контакт рецепторов с PAMP вызывает ряд последовательных молекулярных и клеточных взаимодействий, ведущих к развитию острого и хронического воспаления [25, 28].

TLR активируют отдельные и частично перекрывающиеся сигнальные механизмы, адаптерные белки и различные дополнительные факторы, которые опосредуют специфические иммунные ответы. Адаптерные белки MyD88, Mal/TIRAP, TRIF/TICAM-1, TRAM/Tirp/TICAM-2 и другие участвуют в комплексных сигнальных процессах, которые иницируют транскрипционные факторы (NF- κ B, AP-1, STAT и др.) к активации генов с последующей продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, активацией и миграцией клеток врожденной и адаптивной иммунной систем в слизистую оболочку кишечника. Ингибиторные молекулы животного и человеческого происхождения (Tollip, PPAR- γ , SIGIRR или TIR8, A20, ИЛ-10, IFN- α/β , TGF- β , ингибиторы COX-2 и др.) супрессируют в нормальных условиях провоспалительные механизмы, ассоциированные с функциями TLR и NLR, блокируя, таким образом, избыточные воспалительные реакции по отношению к аутологичной микрофлоре [6–8].

Различные рецепторы распознают определенные PAMP (лиганды), которые могут представлять значимые структуры микроорганизмов: *липополисахарид* (ЛПС), липопотеины, ДНК бактерий, двухнитчатую РНК у вирусов и др. В настоящее время у млекопитающих известно более 10 типов TLR, которые реагируют с их лигандами. В частности, TLR4 распознает ЛПС бактерий, TLR2 в комбинации с TLR6 или TLR1 являются рецепторами пептидогликана и других компонентов бактерий, TLR5 – рецептором флагеллина, компонента жгутиков бактерий (фактора вирулентности грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов) [4].

TLR4 является основным рецептором для узнавания грамотрицательных бактерий, а также грибов и вирусов. Мыши, у которых не продуцирует-

ся TLR4 (TLR4 нокаутные мыши), не распознают ЛПС и после его введения погибают от сепсиса. У них также увеличивается чувствительность к колиту, вызываемому DSS (dextran sulfate sodium, декстран сульфат натрия). Экспрессия TLR4 при ВЗК увеличивалась в кишечном эпителии, в макрофагах и дендритных клетках собственной пластинки слизистой оболочки. Предполагается, что в естественных условиях существует определенный баланс противoinфекционной (протективной) и провоспалительной функций TLR4 [4, 6, 8].

TLR2 в сочетании с TLR1 и TLR6 распознают грамположительные бактерии, структуры патогенных сальмонелл, антигены микобактерий и грибы. Экспрессия TLR2 увеличена в макрофагах и дендритных клетках слизистой оболочки толстой кишки больных *язвенным колитом* (ЯК) и *болезнью Крона* (БК) при активном воспалительном процессе. Дендритные клетки кишечника больных БК после стимуляции лигандами TLR2 увеличивали продукцию провоспалительных интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-12 [16, 17].

TLR5 активируется мономерным флагеллином патогенных бактерий. У больных БК выявляются антитела к флагеллину бактерий-комменсалов. У мышей, дефицитных по TLR5, наблюдается увеличение колонизации бактерий и развитие спонтанного колита [4, 41].

TLR3 является рецептором двухнитчатой РНК и распознает преимущественно вирусные PAMP. Его ген локализуется в участке хромосомы 4, где расположены некоторые локусы чувствительности ВЗК. Экспрессия TLR3 в эпителиальных клетках кишечника снижается при активной БК, но не при ЯК. Введение мышам синтетической РНК (poly I:C), как аналога лиганда TLR3, защищало их от развития острого DSS-колита [4, 42].

TLR9 распознает бактериальную ДНК. Этот рецептор экспрессируется в клетках Панета кишечного эпителия, которые продуцируют дефензины, защищающие кишечник от патогенов [38]. У TLR9-дефицитных мышей наблюдалось увеличение чувствительности к острому DSS-колиту и снижение ее в отношении хронического колита, т. е. TLR9 выполнял различные функции в разные фазы воспалительного процесса [30, 36].

Мутации генов TLR, ассоциированные с нарушением гомеостатических антибактериальных механизмов, выявлены при ВЗК, включая и больных с тотальным поражением толстой кишки (TLR₄D₂₉₉G, TLR₁L₈₀P, TLR₂R₇₅₃G и др.) [11].

В 2001 г. было установлено, что мутации гена NOD2 ассоциированы с чувствительностью к БК. NOD2, который продуцируется главным образом в фагоцитах, включая макрофаги, моноциты, дендритные клетки и нейтрофилы, в эпителиальных клетках выявляется после активации провоспалительными цитокинами. В кишечнике

NOD2 экспрессируется в клетках Панета, которые продуцируют дефензины и лизоцим. CARD15 (caspase recruitment domains)/NOD2 является внутриклеточным рецептором мурамилдипептида, структуры пептидогликана стенки бактерий [14, 23]. Белок NOD2 выполняет в кишечном эпителии защитную антибактериальную функцию [19]. В клетках с мутантным геном снижается резистентность местного иммунитета к инвазии кишечными бактериями. У мышей, дефицитных по NOD2, наблюдается увеличение продукции провоспалительных цитокинов и возрастает чувствительность к индукции колита. У 30% больных БК выявляется один из трех вариантов аллелей гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp, Gly908Arg, Leu1007) против 10% у здоровых или больных ЯК. Гомозиготность увеличивает риск развития БК в 5–10 раз. Однако не во всех популяциях (Япония, Корея и др.) обнаруживается связь этого гена с чувствительностью к БК. Это предполагает наличие других генов чувствительности, ответственных за распознавание бактериальных лигандов [5, 21, 28].

Дефензины (антимикробные пептиды иммунной системы) обладают антибактериальной, антигрибковой и противовирусной активностью и ограничивают рост микроорганизмов в тонкой и толстой кишке. Они продуцируются преимущественно в нейтрофилах и в клетках Панета – энтероцитах, расположенных на дне крипт слизистой оболочки тонкой кишки. Содержание α -дефензинов человека (HD5 и HD6) было значительно снижено при БК тонкой кишки, особенно у больных с мутацией NOD2. При БК толстой кишки выявляется снижение количества копий генов β -дефензинов 2 и 3, основных антимикробных пептидов толстой кишки. Стимуляция TLR4 и TLR2 вызывает экспрессию β -дефензина 2 в эпителиальных клетках кишечника [43].

Генетические исследования обнаружили связь БК с различными полиморфизмами в генах аутофагии ATG16L1 и IRGM. Аутофагия рассматривается как один из центральных механизмов антибактериальной резистентности, при котором цитоплазматические белки образуют мембрану, изолирующую часть цитоплазмы с ее органеллами и внутриклеточными патогенами. Макрофаги используют аутофагию для захвата и киллинга внутри- и внеклеточных бактериальных патогенов (*E. coli*, *Streptococcus*, *Mycobacterium species* и др.) посредством слияния фагоцитированных компонентов с лизосомой. Эпителиальные клетки также используют аутофагию для киллинга инвазирующих бактерий. Гены аутофагии, связанные с риском развития ВЗК, влияют на процесс ксенофагии, а дефекты ксенофагии могут способствовать нарушению взаимодействия с бактериями, тем самым обеспечивая среду, которая предрасполагает к неадекватному ответу организ-

ма на микроорганизмы-комменсалы и хроническому воспалению [13]. Показано, что мутации в генах и снижение экспрессии белков аутофагии и NOD2 ведут к дисфункции аутофагии и дефекту киллинга бактерий, нарушению процессинга и презентации антигенов в дендритных клетках. Помимо основной роли в инициации иммунного ответа на внутриклеточные бактерии, аутофагия играет роль в противовирусном ответе посредством регуляции противовирусных сигнальных каскадов [22, 31]. Кроме того, аутофагия участвует в гомеостазе клеток Панета, поддерживая достаточное число гранул в этих клетках [13]. Недостаточность аутофагии как функции врожденного иммунитета сопровождается стимуляцией пролиферации Т-клеток, т. е. активацией провоспалительных механизмов адаптивного иммунитета [11, 26].

Слизистая оболочка толстой кишки находится в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов и их РAMP. Поверхностный эпителий является первым защитным барьером врожденной иммунной системы слизистой оболочки. В нормальных условиях экспрессия TLR в эпителиальных клетках снижена или не выявляется и отсутствует реакция на резидентную кишечную микрофлору. Контакт микрофлоры с клетками иммунной системы значительно усиливается при нарушении кишечной проницаемости, которая рассматривается как важный фактор патогенеза ВЗК, особенно БК, и может предшествовать развитию заболевания, а также выявляется у родственников больных. Увеличение проницаемости кишечной стенки связано со снижением экспрессии адгезивных белков (клаудинов), регулирующих функцию плотных межэпителиальных соединений, и с увеличением продукции клаудина-2, который способствует образованию пор в этих соединениях [48]. Дефекты TLR и NOD2 приводят к снижению выведения бактерий с апикальной поверхности эпителия. У больных ВЗК наблюдается значительное увеличение количества бактерий в слизистой оболочке толстой кишки. TLR участвуют в регуляции барьерной функции кишечника. Для восстановления пораженного эпителия и снижения транслокации бактерий внутри слизистой оболочки требуется присутствие интактных TLR [4, 28].

Дендритные клетки, макрофаги и эпителий являются местом первичной локализации дефектов врожденной иммунной системы при ВЗК. Нарушение функции ее бактериальных рецепторов сопровождается миграцией (транслокацией) бактерий в мезентериальные лимфоузлы при экспериментальном колите и в глубокие слои слизистой оболочки при БК [5]. Возникающая вследствие этого избыточная активация Т- и В-клеток может рассматриваться как вторичное событие, направленное на компенсацию дефек-

та врожденной иммунной системы. У больных выявляются антимикробные антитела к микроорганизмам-комменсалам: *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *Escherichia coli* (Omp-C), *Pseudomonas fluorescens* [12], флагеллину из кластридий (Cbir) и эпитопам углеводов (ALCA, ACCA). Антитела к Cbir ассоциированы с БК тонкой кишки, с пенициллиноустойчивой и фиброэктензирующей формами БК [4]. Мутации NOD2 сопровождаются повышением уровня антибактериальных антител, подтверждая, что недостаточность врожденной иммунной системы ведет к активации адаптивного иммунитета. Поскольку большинство TLR экспрессируются на CD4+ Т-клетках, они могут непосредственно влиять на их пролиферацию, продукцию цитокинов, активацию и супрессорную функцию [9].

Изложенные выше данные о дефектах функции рецепторов врожденной иммунной системы при воспалительных заболеваниях кишечника и при экспериментальных колитах открывают возможности разработки стратегии таргетной (прицельной) терапии с целью нормализации взаимодействия иммунной системы слизистой оболочки и собственной кишечной микрофлоры.

Роль адаптивного иммунитета. Провоспалительное и регулирующее действие цитокинов

Антигенпрезентирующие клетки (активированные мукозные дендритные клетки и макрофаги) выполняют переработку (процессинг) антигена и представляют его на своей поверхности Т- и В-клеткам в форме антигенного пептида, соединенного с молекулой главного комплекса гистосовместимости. Распознавание антигена рецепторами Т- и В-клеток ведет к их активации, увеличению численности, продукции цитокинов Т-клетками (клеточный иммунный ответ) и трансформации В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела (гуморальный иммунный ответ). Сбалансированный иммунный ответ осуществляется эффекторными клетками Т-хелперами (Th) и Т-регуляторными клетками (Treg). Обе популяции клеток вырабатываются вилочковой железой. «Наивные» Т-клетки, ранее не встречавшиеся с антигеном, в периферическом кровотоке дифференцируются в эффекторные CD4+ Th (Th1, Th2 и Th17) клетки [1, 3].

CD4+ Т-лимфоциты являются ключевым звеном адаптивного иммунитета, реагирующим на патогенное влияние микрофлоры, и доминирующей субпопуляцией клеток иммунного воспалительного процесса, ведущего к развитию ВЗК. Слизистая оболочка толстой кишки при ЯК и БК значительно инфильтрирована активированными CD4+ Т-клетками. Увеличиваются резистентность этих клеток к апоптозу (запрограммированной смерти клеток) и продолжительность их клеточ-

ного цикла. Нормальное состояние слизистой оболочки в ее взаимодействии с микрофлорой («физиологическое воспаление») является результатом баланса между эффекторными и регуляторными лимфоцитами адаптивной иммунной системы и соответствующим каждой из этих субпопуляций лимфоцитов профилем цитокинов [33].

Цитокины (низкомолекулярные гликопротеины) продуцируются широким спектром иммунных и неиммунных клеток и осуществляют многообразные не прямые (дистанционные) взаимодействия между ними. Цитокины функционируют посредством контактов с их высокоаффинными специфическими клеточными рецепторами. В зависимости от функции цитокины подразделяются на ряд групп, включающих в том числе интерлейкины, интерфероны, хемокины и др.; по их влиянию на воспалительный процесс выделяют группы про- и противовоспалительных (регуляторных) цитокинов. Провоспалительные цитокины выполняют различные функции в индукции и поддержании воспаления, включая инициацию острого воспаления и продукцию белков острой фазы, стимуляцию дифференцировки «наивных» Т-клеток в эффекторные CD4+ Т-клетки, экспансию патогенных Т-клеток с увеличением их цитотоксической активности, активацию и дифференцировку В-клеток с переключением их на продукцию IgG для выработки антибактериальных антител при хроническом воспалении и IgE при защите от гельминтов и развитии аллергии [1]. Содержание соответствующих цитокинов увеличивается в культуральной среде Т-лимфоцитов из собственной пластинки *in vitro* и в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки больных ЯК и БК [12, 33].

Субпопуляции эффекторных CD4+ Т-клеток (Th1, Th2, Th17) отличаются профилем продуцируемых провоспалительных цитокинов.

Дифференцировку Th1-клеток направляет интерлейкин-12 (ИЛ-12), активированные Th1-клетки продуцируют транскрипционные факторы T-bet и STAT4. Эта субпопуляция Т-клеток ассоциирована с БК и характеризуется продукцией значительного количества интерферона IFN- γ и других провоспалительных интерлейкинов, включая ИЛ-12p40, ИЛ-18, ИЛ-2, фактор некроза опухолей (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6. CD4+ Т-клетки ответственны за реакции клеточного иммунитета (резистентность к внутриклеточным патогенам, гиперчувствительность замедленного типа и др.) и различные иммунопатологические состояния, включая ВЗК. ИЛ-23, другой цитокин Th1 типа, имеющий с ИЛ-12 общую цепь p40, направляет поляризацию субпопуляции Th17-клеток. Th17-клетки контролируются TGF- β (transforming growth factor, трансформирующий фактор роста) и ИЛ-6. Их функция связана с продукцией ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-21, ФНО- α

и резистентностью к некоторым внеклеточным бактериям и грибам. Им принадлежит ведущая роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний, включая экспериментальные колиты. Эти данные подтверждаются при введении больным БК антител к ИЛ-12p40. Введение антител вызывает снижение продукции не только макрофагами ИЛ-12 и ИЛ-23, но и Т-клетками IFN- γ , ИЛ-17, ИЛ-6 и ФНО- α [12, 34].

Развитие CD4+ Th2-клеток регулируется ИЛ-4, который при этом типе иммунного ответа продуцируется в сочетании с ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13 и ИЛ-25. Th2-клетки ответственны за реакции гуморального иммунитета, в том числе за резистентность к паразитам, развитие аллергии и астмы. Th2 тип иммунного ответа в его модифицированном виде является характерным для ЯК. ИЛ-4 как основной цитокин Th2 доминирует при развитии данного заболевания. Его длительное хроническое течение определяется ИЛ-13, который продуцируется NKT-клетками слизистой оболочки (Т-клетки, несущие маркеры естественных киллеров — НК-клеток). У больных ЯК увеличивается продукция ИЛ-13, который усиливает цитотоксический эффект NKT-клеток на эпителиальные клетки. Этот иммунопатологический механизм связывают с активацией NKT-клеток микрофлорой слизистой оболочки с развитием последующего цитолиза эпителиальных клеток и образованием язв [12, 34].

Роль цитокинов в развитии колитов установлена на экспериментальных моделях в основном при исследовании линий мышей, у которых не происходит продукции ИЛ-2, ИЛ-10 или TGF- β , а также при специфической таргетной терапии путем введения антител к ним (TNF- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-23 и др.) или выключении рецептора цитокина его антагонистом (ИЛ-1) [12].

В развитии воспаления, особенно при БК, кроме указанных провоспалительных цитокинов, важную роль играет ИЛ-21. Этот интерлейкин продуцируется активированными CD4+ Т-клетками и NKT-клетками и опосредует свои функции через рецептор ИЛ-21R, состоящий из специфической единицы и общей гамма-цепи. ИЛ-21 стимулирует пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-клеток, дифференцировку В-клеток в клетки памяти и плазматические клетки, усиливает активность НК-клеток. Через сигнальные молекулы он активирует факторы транскрипции STAT1, STAT3 и др. Эпителиальные клетки, которые также экспрессируют ИЛ-21R, под влиянием ИЛ-21 увеличивают продукцию MIP-3 α (macrophage inflammatory protein, воспалительный белок макрофагов), который усиливает миграцию CD3+ Т-клеток из крови в пораженную слизистую оболочку. ИЛ-21 стимулирует секрецию фибробластами большого количества металлопротеиназ

ММР-1, -2, -3 и -9 (ММР, metalloproteinases), относящихся к группе нейтральных эндопептидаз, которые в активной форме расщепляют компоненты внеклеточного матрикса с развитием деструкции слизистой оболочки и нарушением ее восстановления. Стимуляция интерлейкинами миофибробластов и фибробластов сопровождается наряду с металлопротеиназами продукцией коллагена и других фибротических компонентов, что при глубоком поражении стенки кишечника ведет к их избыточному отложению и образованию стриктур [33].

Иммунорегуляторная (противовоспалительная) функция связана с регуляторными Т-клетками (Treg) и соответствующим профилем цитокинов (TGF- β , ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-11, ИЛ-35). Иммунорегуляторные цитокины влияют на различные физиологические процессы (эмбриогенез, заживление раны и др.), поддерживают состояние иммунологической толерантности Т-клеток и продукцию IgA, подавляют антигенпредставительную функцию макрофагов и дендритных клеток, снижают продукцию провоспалительных цитокинов, проявляют протективный и лечебный эффект при экспериментальных колитах [24, 34].

Регуляторные Т-клетки, секретирующие TGF- β 1 или несущие его на своей мембране, подавляют провоспалительную активность Th1- и Th2-эффекторных клеток, ограничивают чрезмерный иммунный ответ на антигены микрофлоры и тормозят развитие экспериментального колита. При ВЗК человека TGF- β 1 подавляет развитие Th17-клеток, а ИЛ-21, напротив, противодействует развитию Treg-клеток. Регуляторные CD4+ Т-клетки присутствуют в виде двух субпопуляций: естественные Treg (nTreg) — вырабатываются в тимусе и адаптивные, или индуцированные Tregs (aTreg) — вырабатываются периферической иммунной системой. nTreg продуцируют белок-репрессор транскрипции Foxp3 (fork head transcription factor), обеспечивающий функцию супрессии. На своей поверхности nTreg экспрессируют CD25 и другие функциональные молекулы. aTreg состоят из двух субпопуляций — Tr1-клетки и Th3-клетки, которые продуцируют большое количество противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и TGF- β соответственно. Другие клетки (CD8+ Т-клетки, NK-, NKT- и В-клетки) также участвуют в регуляции иммунологического равновесия в кишечнике [1, 5, 34].

TGF- β 1 является доминантным регулятором воспаления кишечника. Он активирует клетки-мишени, контактируя со своими мембранными рецепторами. После взаимодействия белка с рецептором происходит фосфорилирование и активация Smad2 и Smad3, которые, образуя комплекс вместе с Smad4, проникают через ядерную мембрану и контролируют транскрипцию генов [18]. Группа сигнальных молекул (Smad) включа-

ет 9 белков, участвующих в контроле транскрипции определенных генов. Установлено, что Smad3 является медиатором противовоспалительной и супрессивной активности TGF- β 1. Инактивация Smad3 ассоциирована с развитием значительной инфильтрации Т-клетками и образованием абсцессов желудка и кишечника. Напротив, Smad7 выполняет функции антагониста TGF. Его экспрессия увеличена в Т-клетках слизистой оболочки толстой кишки больных ВЗК. Ингибция Smad7 при экспериментальном колите восстанавливала экспрессию Smad3 и функцию TGF- β , направленную на снижение активности эффекторных Th1-клеток (уровня цитокинов ИЛ-12, IFN- γ) и экспрессии Th1-ассоциированных транскрипционных факторов T-bet и Stat1 [33]. В экспериментах на мышах было показано, что отсутствие гена TGF- β 1 или блокада рецепторов TGF- β 1 на Т-лимфоцитах приводит к спонтанному колиту [15].

Основные факторы транскрипции, включая STAT3 (signal transducer and activator of transcription, передатчик сигнала и активатор транскрипции), играют важную роль в передаче сигналов воспалительных цитокинов в ядро. Супрессор цитокиновых сигналов (SOCS3) является главным физиологическим регулятором цитокин-опосредованного STAT3 сигнального каскада. SOCS3 относится к семейству SOCS, в которое входит 8 белков: CIS (цитокин-индуцированный SH2-содержащий белок) и SOCS1-7 [37]. SOCS ингибируют передачу сигнала Jak/STAT, формируя отрицательную обратную связь. На мышинных моделях ВЗК была показана повышенная экспрессия SOCS3, где она, по-видимому, определяла протяженность поражения. А повышенная экспрессия мРНК SOCS3 выявлялась в биопсийном материале у пациентов с язвенным колитом по сравнению с образцами нормальной слизистой [32].

Участие SOCS3 во врожденном иммунитете при ВЗК осуществляется посредством макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток. CD68-макрофаги, находящиеся в собственной пластинке, экспрессируют SOCS3 только у 11% здоровых людей, в то время как у пациентов с активными ВЗК — более чем в 40% случаев. Экспрессию SOCS3 в макрофагах индуцируют ИЛ-6, ЛПС, ФНО- α , ИФН- γ и бактериальные антигены [45]. В нейтрофилах, количество которых также увеличено в собственной пластинке у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми, экспрессию SOCS3 индуцирует гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [20]. Повышенная экспрессия SOCS3 в нейтрофилах увеличивает апоптоз и снижает индуцированную ИФН- γ активацию нейтрофилов. В дендритных клетках дефицит SOCS3 приводит к стойкой активации STAT3 и, как следствие, к снижению экспрессии МНСII,

CD40, CD68, ИЛ-12, повышению уровней TGF- β и индукции FoxP3-позитивных Treg-клеток [35].

Антибактериальная резистентность кишечника достигается также эффективным функционированием гуморального иммунитета, основным компонентом которого в иммунной системе слизистой оболочки является *секреторный IgA* (sIgA). Последний связывает бактериальные и пищевые антигены внутри слоя слизи на поверхности эпителия, снижает экспрессию иммунологически активных эпитопов в стенке бактериальных клеток, препятствует адгезии патогена и инвазии эпителиальных клеток, способствуя в итоге эффективному клиренсу патогенов дендритными клетками, макрофагами и нейтрофилами. При ВЗК уровень sIgA обычно снижается и компенсируется значительной секрецией IgG, который стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, антител к резидентной микрофлоре и может являться проводником аутоиммунного воспаления. При ЯК и БК количество IgG-продуцирующих клеток в собственной пластинке слизистой оболочки и уровень IgG в слизи существенно повышаются [2, 11].

Экспериментальные модели ВЗК

В последние 10–20 лет разработаны экспериментальные модели воспалительных заболеваний кишечника, которые развиваются спонтанно у мышей с определенным генотипом или в результате воздействия на геном (нокаутные, трансгенные мыши) и ассоциированы с утратой иммунной толерантности к аутологичной кишечной микрофлоре.

Модели экспериментальных ВЗК, основанные на активации врожденной иммунной системы, могут быть получены различными методами:

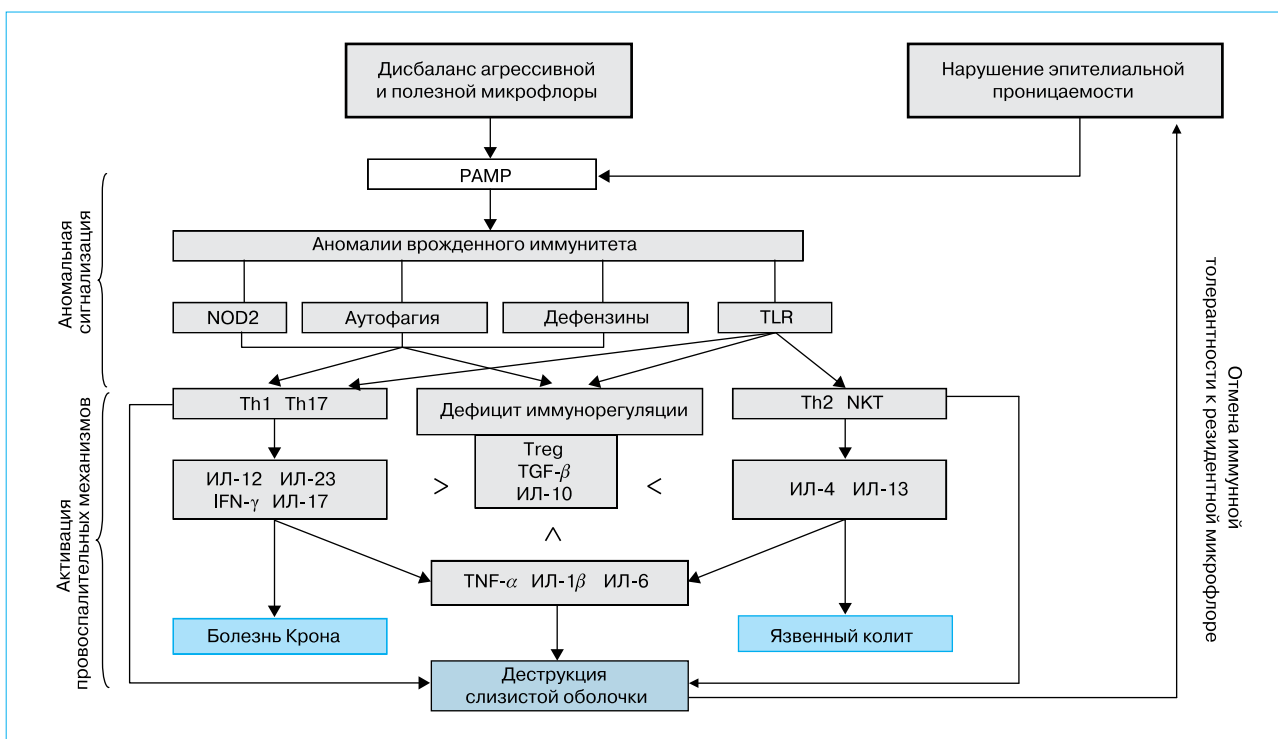
- повреждение эпителия химическими агентами, включая их роль в качестве гаптенов в иммунологических реакциях — DSS (dextran sulfate sodium, декстран сульфат натрия), TNBS (trinitrobenzenesulfonic acid, тринитробензолсульфоновая кислота);

- утрата компонентов эпителия (кератин 8-дефицитные мыши), слизи (муцин 2-дефицитные мыши), транспортного белка (мыши с дефицитом гена 1a множественной лекарственной резистентности);

- выключение сигнальных молекул, ведущее к нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов (A20-дефицитные мыши, STAT73—/—дефицитные мыши) и др. В течение 5–12 нед у мышей развиваются различные по локализации и тяжести варианты энтероколита или колита с инфильтрацией стенки кишечника иммунокомпетентными клетками (нейтрофилы, CD4+ Т-клетки, В-клетки и др.) и увеличением продукции провоспалительных цитокинов IFN- γ , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-12, хемокинов и их рецепторов [10, 44, 46].

Ко второй группе экспериментальных ВЗК относятся энтероколиты, которые развиваются при воздействии на адаптивную иммунную систему и вызывают активацию эффекторной функции CD4+ Т-лимфоцитов. Одной из таких моделей являются STAT4 трансгенные мыши (STAT4 — фактор транскрипции, который активирует гены иммунного ответа типа Th1 с увеличением продукции IFN- γ). У мышей этой линии после дополнительной активации иммунной системы антигеном гемоцианином через 7–14 дней развивается энтероколит с глубоким трансмуральным воспалением и плотным инфильтратом CD4+ Т-клеток, продуцирующих IFN- γ и ФНО- α . Перенос активированных бактериальными антигенами CD4+ Т-клеток этих мышей иммунодефицитным реципиентам вызывал развитие колита. Другие варианты ВЗК этого типа наблюдаются при стимуляции роста незрелых и зрелых лимфоцитов, их дифференцировки с развитием патогенной эффекторной функции, в частности при высокой экспрессии ИЛ-7 (ИЛ-7-трансгенные мыши) или лиганда CD40 на лимфоцитах (CD40-лигандтрансгенные мыши), который активирует клетки, несущие рецептор CD40 («наивные» Т-клетки, В-клетки, макрофаги, моноциты) с увеличением продукции провоспалительных цитокинов. В последнем случае развивалось мультиорганный воспалительный энтероколит, который воспроизводился при переносе CD4+ Т-клеток от больных мышей [10, 27, 40].

Хронические ВЗК, развивающиеся вследствие нарушений в системе регуляторных субпопуляций, относятся к третьей группе моделей энтероколита. Основными моделями этой группы являются ВЗК у ИЛ-10-, ИЛ-2- и TGF- β 1-нокаутных мышей. ИЛ-10 относится к группе противовоспалительных цитокинов и подавляет эффекторные функции Th1-клеток, макрофагов и NK-клеток. У ИЛ-10-дефицитных мышей развиваются анемия и хронический энтероколит с выраженной инфильтрацией кишечника нейтрофилами, Т- и В-клетками, макрофагами и плазматическими клетками. Заболевание развивается прогрессивно, и у 60% мышей с колитом в возрасте старше 6 мес выявляются аденокарциномы толстой кишки. Колит переносится CD4+ Т-клетками. CD4+ Т-клетки ИЛ-10-дефицитных мышей, выведенных в стерильных условиях, после колонизации кишечника резидентной микрофлорой, продуцировали провоспалительные цитокины IFN- γ и ИЛ-17 в ответ на воздействие лизатов этих бактерий и их антигенов. Опыты с нейтрализацией провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-12p40, ИЛ-23) и IFN- γ соответствующими антителами показали, что при дефиците ИЛ-10 основную роль в индукции колита играют Th17- и Th1-клетки. Активация макрофагов ведет к гиперпродукции ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и ИЛ-17, которые



Основные факторы иммунопатогенеза воспалительных заболеваний кишечника

Слизистая оболочка кишечника находится в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов и их PAMP. Нарушение кишечной проницаемости, особенно при болезни Крона, ведет к значительному увеличению контакта клеток иммунной системы с резидентной микрофлорой. Аномалии врожденного иммунитета, а именно мутации генов рецепторов PAMP (NOD2, TLR), аутофагии и дефицит антибактериальных кишечных дефензинов вызывают нарушения процессинга и представления антигенов, дисфункцию аутофагии, дефекты внутриклеточных сигнальных процессов и киллинга бактерий, инициируют активацию провоспалительных механизмов адаптивного иммунитета (отмена иммунной толерантности к резидентной кишечной микрофлоре). Стимулирующие цитокины направляют дифференцировку субпопуляций CD4⁺ Т-клеток с продукцией ими определенного профиля цитокинов и формированием соответствующего клинического фенотипа: Th1-клетки и Th17-клетки — при болезни Крона и Th2-клетки и NKT-клетки — при язвенном колите. Продукция цитокинов с высокой провоспалительной активностью (TNF-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др.) в сочетании с недостаточностью функции иммунорегуляторных Т-клеток (Treg) и их цитокинов (TGF-β, ИЛ-10) наблюдается при обоих заболеваниях.

PAMP (pathogen associated molecular patterns) — патоген-ассоциированные молекулярные структуры (образы); NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain) — рецептор мурамилдипептида стенки бактерий; TLR (toll like receptors) — toll-подобные рецепторы, рецепторы различных структур микроорганизмов; NKT (natural killer T cells) — естественные киллерные Т-клетки; TNF-α (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; TGF-β (transforming growth factor) — трансформирующий фактор роста

обнаруживаются в пораженной ткани кишечника. У мышей, содержащихся в безмикробной среде, колит не развивался [29, 47].

ИЛ-2 выполняет важные функции в системе клеточного иммунитета, состоящие в стимуляции роста, миграции и апоптоза Т-клеток, дифференцировки В-клеток, активации макрофагов и NK-клеток. У ИЛ-2-дефицитных мышей в возрасте 5–9 нед наблюдаются спленомегалия, лимфоаденопатия и аутоиммунная гемолитическая анемия. У мышей старше 10 нед развивается панколит (диарея, периодические кровотечения, выпадение прямой кишки) с выраженной инфильтрацией стенки толстой кишки клетками острого и хронического воспаления, ее утолщением и образованием язв. Ведущим патогенным фактором являлись CD4⁺ Th1-клетки, что подтверждалось

высоким уровнем IFN-γ и ИЛ-12 в слизистой оболочке. Введение антител к ИЛ-12p40 предотвращало развитие колита. У безмикробных животных колит не наблюдался. Установлено, что у ИЛ-2-дефицитных мышей развивается недостаточность субпопуляции регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-клеток, которые ответственны за поддержание состояния периферической толерантности [10, 39]. Недостаточность соответствующей субпопуляции регуляторных клеток наблюдается также у TGF-β1-дефицитных мышей; у них обнаруживаются воспалительные поражения многих органов, включая кишечник [10].

Развитие колита зависело также от определенного соответствия видов микроорганизма и хозяина. Различные линии мышей реагировали неодинаково на одни и те же виды микроорганизмов; с

другой стороны, два разных вида бактерий могли индуцировать различные фенотипы воспаления у одного хозяина.

Таким образом, изучение экспериментальных энтероколитов показало, что у генетически чувствительных животных ВЗК могут быть индуцированы при различных воздействиях на врожденную и адаптивную системы иммунитета, направленных на увеличение экспрессии или, напротив, выключение продукции значимых иммунологических факторов, ведущих к нарушению иммунного баланса в сторону преобладания функций эффекторных CD4⁺ Т-клеток над регуляторными Treg (провоспалительных молекул над противовоспалительными) в их взаимодействии с кишечной микрофлорой.

Заключение

Микрофлора значительно влияет на структуру и функции иммунной системы слизистой оболочки кишечника; иммунная система, в свою очередь, оказывает влияние на состав и свойства микрофлоры. Врожденный иммунитет играет ведущую роль в регулировании барьерной функции эпителия кишечника по отношению к микрофлоре и ее компонентам. Физиологическое состояние кишечника является результатом баланса между эффекторными (Th1, Th2, Th17) и регуляторными (Treg) клетками, определяющими иммунологиче-

скую ареактивность (толерантность) по отношению к антигенам аутологичной микрофлоры.

Исследования экспериментальных энтероколитов подтверждают иммунологическую гипотезу патогенеза ВЗК человека — связь их развития с дефектами врожденной и адаптивной иммунной системы. Toll-подобные рецепторы являются главным компонентом врожденной иммунной системы в ее взаимодействии со структурами микроорганизмов. Патогенез ВЗК связан с изменением сигнальной функции данных рецепторов, а также рецепторов NOD2 и функции аутофагии при БК. Вследствие этого нарушаются трансмембранная и внутриклеточная рецепция бактериальных структур, процессинг антигенов микроорганизмов и внутриклеточная бактерицидность; инициируется патологическая активация врожденной и адаптивной иммунной системы с развитием хронического воспаления, опосредованного Th1-клетками (IFN-γ, ИЛ-12, ИЛ-23) и Th17-клетками (ИЛ-17) — при БК, Th2-клетками (ИЛ-4) и NKT-клетками (ИЛ-13) — при ЯК и общими цитокинами с высокой провоспалительной активностью (ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-18 и др.). Таким образом, патогенез ВЗК можно рассматривать как дисбаланс указанных провоспалительных клеток и цитокинов и противовоспалительных (иммунорегуляторных) клеток Treg и цитокинов — TGF-β, ИЛ-10 (см. рисунок).

Список литературы

1. Караулов АВ, Быков СА, Быков АС. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. — М., 2012. — С. 96–119.
1. Karaulov AV., Bykov SA. Bykov AS. Immunology, microbiology and immunopathology of skin. — М., 2012. — Р. 96–119.
2. Конович ЕА, Куркин БВ, Халиф ИЛ. IgG, IgM, IgA, секреторный IgA и комплемент C3, C4 и C9 в толстой кишке при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Журн микробиол эпидемиол иммунол. 1987; 1:71–5.
2. Konovich EA., Kirkin BV., Khalif IL. IgG, IgM, IgA, secretory IgA and C3, C4 and C9 complement in the colon at ulcerative colitis and Crohn's disease. Zhurn mikrobiol epidemiol immunol. 1987; 1:71-5.
3. Фиокки К. Современные патогенетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Байкальский форум по проблемам воспалительных заболеваний толстой кишки. — 2012:3–70.
3. Fiokki K. Modern pathogenic aspects of inflammatory bowel diseases. Baikal forum inflammatory bowel disease issues. — 2012. — Р. 3–70.
4. Abreu MT, Fukata M, Breglio K. Innate immunity and its implications on pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Targan SR, Shanahan F, Karp LC. — 2010:64–81.
5. Broat H, Peppelenbosch MP, Hommes DW. Immunology of Crohn's disease. Ann NY Acad Sci. 2006; 1072:135–54.
6. Cario E, Podolsky DK. Innate immune responses in inflammatory bowel diseases. Falk sympos. 153 / Eds. Dignass A. et al. — 2006:3–11.

7. Cario E, Podolsky DK. Taking a tall on MD-2 in inflammatory bowel disease. In: Immunoregulation in inflammatory bowel diseases. Falk sympos. 153 / Eds. Dignass A. et al. — 2006:30–5.
8. Cario E, Podolsky DK. Toll-like receptor signaling and its relevance to intestinal inflammation. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Domschke WW. et al. Ann NY Acad Sci. 2006; 1072:332–8.
9. Caron G, Duluc D, Fremaux I, et al. Direct stimulation of human T cells via TLR5 and TLR 7/8: flagellin and R-848 up-regulate proliferation and IFN-gamma production by memory CD4⁺ T cells. J Immunol. 2005; 175 (3):1551–7.
10. Elson ChO, Casey TW. In vivo models of inflammatory bowel diseases. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Targan SR. et al. — 2010:25–51.
11. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend or foe? World J Gastroenterol. 2011; 17 (5):557–66.
12. Fuss IJ. The adaptive immune responses in inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel diseases. Falk sympos. 153 / Eds. Dignass A. et al. — 2006:12–20.
13. Gardet A, Xavier RJ. Common alleles that influence autophagy and the risk for inflammatory bowel disease. Curr Opin Immunol. 2012; 24:522–9.
14. Giarardin SE, Boneca IG, Viala J, et al. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. J Biol Chem. 2003; 278:8869–72.
15. Gorelik L, Flavell RA. Abrogation of TGF-beta signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease. Immunity. 2000; 12:171–81.
16. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2005; 129 (1):50–65.

17. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2002; 122 (7):1987–2000.
18. Hawinkels LJ, Ten Dijke P. Exploring anti-TGF- β therapies in cancer and fibrosis. *Growth Factors*. 2011; 29:140–52.
19. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003; 124:993–1000.
20. Hortner M, Nielsch U, Mayr LM, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 is recruited to the activated granulocyte-colony stimulating factor receptor and modulates its signal transduction. *J Immunol*. 2002; 169:1219–27.
21. Hugot J-P. CARD 15/NOD2 Mutations in Crohn's disease. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1072:9–18.
22. Hwang S, Maloney NS, Bruinsma MW, et al. Nondegradative role of Atg5-Atg12/Atg16L1 autophagy protein complex in antiviral activity of interferon gamma. *Cell Host Microbe*. 2012; 11:397–409.
23. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Chron's disease. *J Biol Chem*. – 2003; 278:5509–12.
24. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. *Immunol Rev*. 2006; 212:256–71.
25. Janeway CA, Medzhdov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002; 20:197–216.
26. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140 (6):1738–47.
27. Kawamura T, Kanai T, Dohi T, et al. Ectopic CD40 ligand expression on B cells triggers intestinal inflammation. *J Immunol*. 2004; 172:6388–97.
28. Kufer TA, Banks DJ, Philpott DJ. Innate immune sensing of microbes by NOD proteins. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1072:19–27.
29. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin-10 – deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993; 75:263–74.
30. Lee J, Mo JH, Katakura K, et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol*. 2006; 8 (12):1327–36.
31. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*. 2011; 469:323–35.
32. Li Y, de Haar C, Peppelenbosch MP, van der Woude CJ. SOCS3 in immune regulation of inflammatory bowel disease and inflammatory bowel disease-related cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2012; 23:127–38.
33. MacDonald TT, Monteleone G. Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: *Inflammatory bowel disease* / Eds. Targan SR. et al. – 2010:82–91.
34. Maillard MH, Snapper SB. Cytokines and chemokines in mucosal homeostasis. In *Inflammatory bowel disease* / Eds. Targan SR. et al. – 2010:119–56.
35. Matsumura Y, Kobayashi T, Ichiyama K, et al. Selective expansion of foxp3-positive regulatory T cells and immunosuppression by suppressors of cytokine signaling 3-deficient dendritic cells. *J Immunol*. 2007;179:2170–9.
36. Obermeier F, Dunger N, Deml L, et al. CpG motifs of bacterial DNA exacerbate colitis of dextran sulfate sodium-treated mice. *Eur J Immunol*. 2002; 32 (7):2084–92.
37. Piessevaux J, Lavens D, Peelman F, et al. The many faces of the SOCS box. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008; 19:371–81.
38. Rumio C, Besusso D, Palazzo M. Degranulation of paneth cells via toll-like receptor 9. *Am J Pathol*. 2004; 165 (2):373–81.
39. Takedatsu H, Taylor KD, Mei L, et al. Linkage of CD-related serological phenotypes: NFKB1 haplotypes are associated with anti-CBirl and ASCA and show reduced NF- κ B activation. *Gut*. 2009; 58:60–7.
40. Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, et al. IL-7 is essential for the development and the persistence of chronic colitis. *J Immunol*. 2007;178:4737–48.
41. Vijay-Kumar M, Sanders CJ, Taylor RT, et al. Detection of TLR5 results in spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest*. 2007; 117 (12):3909–21.
42. Vijay-Kumar M, Wu H, Aitken J, et al. Activation of toll-like receptor 3 protects against DSS-induced acute colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13 (7):856–64.
43. Wehkamp J, Schmid M. Defensin deficiency, intestinal microbes and clinical phenotypes of Crohn's disease. *J Leukocyte Biol*. 2005; 77:460–5.
44. Welte T, Zhang SS, Wang T, et al. STAT3 deletion during hematopoiesis causes Crohn's disease-like pathogenesis and lethality: a critical role of STAT3 in innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:1879–84.
45. White GE, Cotterill A, Addley MR, et al. Suppressor of cytokine signalling protein SOCS3 expression is increased at sites of acute and chronic inflammation. *J Mol Histol*. 2010; 42:137–51.
46. Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, Neurath MF. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc*. 2007; 2:541–6.
47. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*. 2006; 116:1310–6.
48. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007; 56 (1):61–72.

Отдаленные результаты хирургического лечения ректоцеле

Ю.А. Шельгин, А.Ю. Титов, О.М. Бирюков, А.А. Мудров, Л.П. Орлова, А.А. Тихонов, Ю.А. Джанаев, М.А. Войнов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России

Long-term results of rectocele surgical treatment

Yu.A. Shelygin, A.Yu. Titov, O.M. Biryukov, A.A. Mudrov, L.P. Orlova, A.A. Tikhonov, Yu.A. Dzhanayev, M.A. Voynov

Federal state-funded institution «State scientific center of coloproctology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Оценка качества жизни и изучение отдаленных результатов лечения у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу ректоцеле.

Материал и методы. В исследование включены пациентки ($n=41$), оперированные в ГНЦК по поводу ректоцеле в период с 2007 по 2011 г. Возраст больных от 24 до 64 лет ($48,95\pm9,09$). Пластика ректовагинальной перегородки имплантом выполнена у 23 (56,1%) пациенток, у 18 (43,9%) осуществлена операция Лонго, в том числе у 9 (21,6%) в сочетании с пластикой ректовагинальной перегородки пропиленовым имплантом. Результаты хирургического вмешательства оценивались в сроки от 6 до 60 мес после операции. Медиана прослеженности составила 36 мес.

Результаты. Хорошие и удовлетворительные результаты лечения достигнуты у 28 (70,7%) больных. У них отмечено улучшение функции прямой кишки по сравнению с дооперационным периодом. Неудовлетворительные результаты зарегистрированы у 12 (29,3%) пациенток, состояние которых после операции не улучшилось.

Заключение. Анализ результатов показал, что эвакуаторная функция прямой кишки в первые 2 года после операции улучшилась у 85,4% больных,

Aim of investigation. Evaluation of quality of life and studying of long-term results of treatment in patients after rectocele surgery.

Material and methods. Original study included patients ($n=41$), operated in State Scientific Center of Coloproctology for rectocele in 2007 to 2011. Age of patients was 24 to 64 years (mean — $48,95\pm9,09$). The plasty of rectovaginal septum was executed by an implant in 23 patients (56,1%), in 18 (43,9%) Longo's procedure, including combination to plasty of rectovaginal septum by polypropylene implant in 9 cases (21,6%). Results of surgery were estimated in terms of 6 to 60 months after operation. The median follow-up period was 36 months.

Results. Good and satisfactory results of treatment were achieved in 28 (70,7%) patients. improvement rectum function was marked in comparison to preoperative period. Unsatisfactory results were registered in 12 (29,3%) patients which postsurgical state did not improve.

Conclusion. Analysis of results indicated, that evacuatory function of the rectum in the first 2 years after operation improved at 85,4% of patients, however eventually in 46,3% it worsened. It was found also, that results of operation did not depend on the method of rectocele surgery. During the study statistically signifi-

Шельгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России

Войнов Михаил Андреевич — аспирант отделения общей и реконструктивной колопроктологии «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России. Контактная информация: mv28@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2

Voynov Michael A. — post-graduate student of department of general and reconstructive coloproctology Federal state-funded institution «State scientific center of coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: mv28@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam-Adilya street, 2.

однако с течением времени у 46,3% она ухудшилась. Установлено также, что результаты операции не зависят от способа хирургической коррекции ректоцеле. В ходе исследования выявлены статистически значимые факторы, влияющие на результаты лечения ректоцеле: возраст больных, длительность запоров и количество родов в анамнезе, а также наличие у пациенток внутренней ректальной инвагинации.

Ключевые слова: ректоцеле, нарушение эвакуаторной функции, синдром опущения промежности.

Распространенность ректоцеле среди женщин, имеющих жалобы на нарушение опорожнения прямой кишки, по данным разных авторов, составляет от 7,0 до 56,5%. [2, 4, 6, 8, 13]. Исследования J.J. Tjandra [15], C.J. van Laarhoven [16] показали, что при профилактических осмотрах женщин среднего и пожилого возраста проктография позволяет выявить ректоцеле у 15–80% из них. При этом клинические проявления заболевания отмечаются в среднем лишь у 25%. В этой связи показания к операции должны определяться в большей степени не фактом наличия обнаруженных анатомических изменений, а характером клинических проявлений этого заболевания. Несмотря на многообразие методов хирургической коррекции, неудовлетворительные результаты оперативного лечения ректоцеле достигают 50,1% [1, 3, 5, 7, 9, 10–12, 14].

Целью исследования были оценка качества жизни и изучение отдаленных результатов лечения у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу ректоцеле.

Материал и методы исследования

Обследованы пациентки ($n=41$), оперированные в ГНЦК по поводу ректоцеле в период с 2007 по 2011 г., проживающие в Москве и Московской области. Возраст больных от 24 до 64 лет ($48,95 \pm 9,09$). Ректоцеле 3-й степени было у 35 (85,4%) женщин, 2-й степени — у 6 (14,6%).

У части пациенток кроме ректоцеле имелись и другие анатомические изменения органов таза: внутренняя инвагинация прямой кишки — 19 (46,3%), сигмоцеле — 3 (7,3%), цистоцеле — 3 (7,3%). При объективном осмотре у 21 (51,2%) больной диагностированы сопутствующие заболевания аноректальной зоны: геморрой — 10 (24,4%), анальная трещина — 8 (19,5%), неполный внутренний свищ прямой кишки — 3 (7,3%).

Пластика ректовагинальной перегородки имплантом выполнена у 23 (56,1%) пациенток. У 18 (43,9%) больных по поводу ректоцеле осуществлена операция Лонго, в 9 (21,6%) случаях

cant factors influencing results of rectocele treatment were revealed: age of patients, duration of constipation and number of deliveries in past history, as well as the presence of internal rectal intussusception.

Key words: rectocele, disorder of evacuatory function, syndrome of perineum ptosis.

это вмешательство было дополнено пластикой ректовагинальной перегородки полипропиленовым имплантом.

Послеоперационные осложнения обнаружены у одной пациентки, перенесшей циркулярную проктопластику по Лонго в сочетании с пластикой ректовагинальной перегородки полипропиленовой сеткой. У нее отмечено формирование переднего эстрасфинктерного свища. В результате больная была оперирована повторно — выполнена сегментарная проктопластика полнослойным лоскутом.

Результаты хирургического лечения ректоцеле определялись в сроки от 6 до 60 мес после операции (медиана 36 мес). Субъективно функция прямой кишки оценивалась при заполнении пациентками анкеты до и после операции. На каждый из 8 вопросов, включенных в анкету, давались варианты ответов, оцениваемые в баллах. Максимальная сумма 18 баллов характеризовала наиболее выраженные нарушения эвакуации кишечного содержимого из прямой кишки. Кроме того, все больные были дополнительно анкетированы по качеству жизни после операции (анкета IBSQOL UEGW99). Также проводился объективный осмотр пациенток и применялись инструментальные методы (дефекография, трансректальное УЗИ, физиологическое обследование).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное анкетирование и обследование пациенток в отдаленном послеоперационном периоде позволило установить, что у 29 из них (70,7%) удалось достичь улучшения эвакуаторной функции прямой кишки.

У 16 (39,0%) из общего числа обследованных (у 8 — после пластики ректовагинальной перегородки имплантом и у 8 — после операции Лонго) не было жалоб на свое состояние. В связи с этим результаты лечения в этой группе расценивались как хорошие (*первая группа*). У пациенток отмечались регулярный самостоятельный стул, полное удовлетворение от дефекации и не требовалось

ручного пособия для опорожнения прямой кишки. Основная масса больных указанной группы — 13 (81,3%) — не нуждалась в применении вспомогательных средств и лишь трое из них (18,7%) для регуляции стула пользовались препаратами, увеличивающими объем кишечного содержимого (мукофальк, форлакс).

По данным анкетной оценки, средний балл нарушений эвакуаторной функции прямой кишки до операции составил $10,6 \pm 4,0$, после операции — $2,37 \pm 1,31$ ($p < 0,05$).

Всем больным была проведена контрольная дефекография, при которой лишь у 5 не обнаружено признаков ректоцеле, в остальных случаях определялось выпячивание передней стенки прямой кишки от 1,5 до 3,5 см. Избыточная подвижность слизистой оболочки кишки выявлена у 2 и сигмоцеле у 1 пациентки. Результаты дефекографии были сопоставлены с показателями данного исследования до операции. При их сравнении после операции статистически значимо уменьшились размер ректоцеле и остаточный объем в прямой кишке после опорожнения. По остальным показателям статистически значимых различий не отмечено.

По результатам ультразвукового исследования ректальным датчиком до операции средний размер ректоцеле в первой группе больных составлял $9,12 \pm 5,66$ мм. При контрольном исследовании в послеоперационном периоде он составил $4,22 \pm 6,66$ мм ($p < 0,05$). Таким образом, по данным трансректального УЗИ отмечено статистически значимое уменьшение размера ректоцеле.

Сравнительная оценка результатов профило- и сфинктерометрии в до- и послеоперационном периодах не показала статистически значимых различий.

Средние показатели качества жизни (по сведениям опросника IBSQOL UEGW99) в данной группе составили $116,93 \pm 37,97$ балла, что является очень хорошей характеристикой послеоперационного самочувствия обследованных.

Удовлетворительные результаты лечения получены у 13 (31,7%) из 41 больной (*вторая группа*). Все они отмечали значительное улучшение самочувствия по сравнению с дооперационным периодом, но предъявляли некоторые жалобы на свое состояние. Из них у 9 была выполнена пластика ректовагинальной перегородки имплантом, у 4 — операция Лонго (в 3 случаях в сочетании с пластикой перегородки).

Эти пациентки регулировали стул с помощью слабительных препаратов (бисакодил, дюфалак и др.), средств, увеличивающих объем кишечного содержимого (мукофальк, форлакс) или периодическим применением очистительных клизм. Однако у 9 (21,9%) больных оставалось ощущение неполного опорожнения прямой кишки после дефекации, 9 (21,9%) человек использовали руч-

ное пособие, 4 (9,7%) отмечали дробное опорожнение прямой кишки, а 4 (9,7%) — боли в области ануса и промежности.

Согласно ответам на вопросы анкеты, оценивающей эвакуаторную функцию прямой кишки, средний балл до операции составил $9,53 \pm 2,98$, после операции — $4,53 \pm 2,90$ ($p < 0,05$). Таким образом, по субъективной оценке пациенток данной группы, отмечено статистически значимое улучшение эвакуаторной функции кишки.

При контрольной дефекографии у 12 из 13 больных обнаружено дивертикулообразное выпячивание передней стенки прямой кишки размером от 2 до 6 см. У 3 из них выявлена избыточная подвижность складок слизистой оболочки и у одной — сигмоцеле.

Результаты дефекографии указывали на статистически значимое уменьшение послеоперационного размера ректоцеле. По остальным показателям статистически значимых различий не найдено.

При проведении ультразвукового исследования ректальным датчиком до операции средний размер ректоцеле у больных второй группы составил $4,78 \pm 3,30$ мм. После операции он уменьшился до $3,20 \pm 2,84$ мм ($p > 0,05$). Сравнительный анализ дооперационных и послеоперационных показателей профило- и сфинктерометрии не выявил статистически значимых различий.

Средние показатели качества жизни (по сведениям опросника IBSQOL UEGW99) в данной группе больных составили $123,00 \pm 16,10$ балла, что даже превышает аналогичный показатель у пациенток, не предъявлявших жалоб. Однако эти различия не существенны. Их можно объяснить наличием изначально более запущенных форм заболевания у больных данной группы.

Третью группу составили 12 (29,3%) пациенток, которые после операции не отмечали улучшения своего состояния. Полученные у них результаты расценивались как неудовлетворительные. В этой группе 6 человек перенесли пластику ректовагинальной перегородки имплантом, 6 — операцию Лонго (в 3 случаях в сочетании с пластикой ректовагинальной перегородки полипропиленовой сеткой).

В послеоперационном периоде у 9 (21,9%) больных оставались жалобы на ощущение неполного опорожнения прямой кишки после дефекации, у 5 (12,2 %) необходимость в ручном пособии, у 6 (14,6%) дробное опорожнение прямой кишки, у 2 (4,9%) боли в области ануса и промежности, у 2 (4,9%) боли во влагалище при половом контакте, у 1 (2,4%) — недержание газов и жидкого кишечного содержимого. Большинство (7 человек) для регуляции стула периодически пользовались слабительными средствами или клизмами, однако даже после их применения не удавалось полноценно опорожнить прямую кишку. У 3 пациенток на

фоне самостоятельного стула отмечались дробное опорожнение прямой кишки, ощущение неполного опорожнения, периодическая потребность в ручном пособии. Одна больная, напротив, отмечала учащенный стул до 6–8 раз в день, плохое удержание газов и жидкого кала.

После анкетирования оценка эвакуаторной функции прямой кишки в третьей группе выражалась следующими цифрами: до операции — $8,7 \pm 3,6$ балла, после операции — $7,9 \pm 3,1$ балла, следовательно, изменений эвакуаторной функции практически не наблюдалось.

Контрольная дефекография определила у 7 больных выпячивание передней стенки кишки от 2 до 5 см, в 5 случаях ректоцеле не выявлено. Кроме этого, у 3 пациенток установлена внутренняя ректальная инвагинация и еще у одной — признаки сигмоцеле. Статистически значимые различия получены только в размерах ректоцеле — выявлено их уменьшение после операции. По результатам трансректального ультразвукового исследования средний размер ректоцеле до операции был $5,06 \pm 7,22$ мм, после нее — $2,33 \pm 3,58$ мм ($p < 0,005$).

В послеоперационном периоде отмечено снижение средних показателей профило- и сфинктерометрии. Ухудшение функции держания в этой группе больных можно объяснить тем, что у 8 из них до операции была выявлена внутренняя инвагинация прямой кишки, достигавшая анального канала. Однако инструментально признаки анальной недостаточности были обнаружены лишь у 3 пациенток. Вероятно, у остальных снижение функции анального жома также имело место, но протекало в связи с прогрессированием синдрома опущения промежности (СОП) латентно и не выявлялось при обследовании. После оперативного вмешательства произошла манифестация симптомов анальной инконтиненции, что было установлено при физиологическом обследовании.

Средние показатели качества жизни (по сведениям опросника IBSQOL UEGW99) в данной группе больных составили $96,90 \pm 25,35$ балла, что значительно меньше, чем в первой и второй группах.

Для выявления причин, определяющих результаты лечения, был проведен сравнительный анализ по следующим факторам: возраст больных, давность запоров, количество родов в анамнезе, субъективная оценка эвакуаторной функции прямой кишки, размер ректоцеле, степень декомпенсации СОП и наличие других проявлений заболевания (внутренняя инвагинация прямой кишки, сигмоцеле).

Различия в возрастных характеристиках были статистически не значимы ($p > 0,05$): средний возраст больных в группе с хорошими результатами составлял $47,75 \pm 10,52$, с удовлетворительными — $49,69 \pm 4,28$, с неудовлетворительными

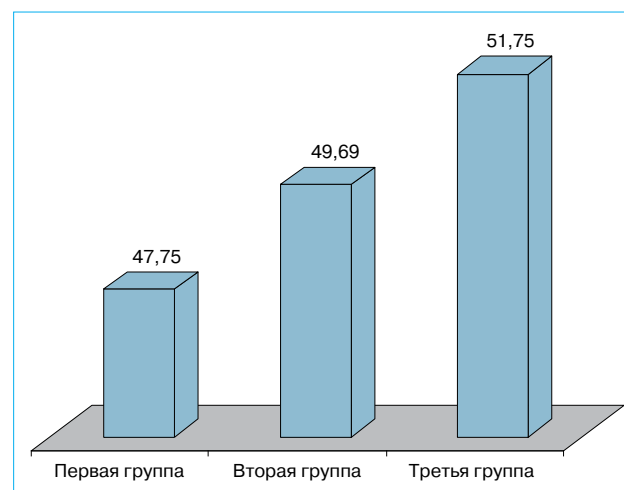


Рис. 1. Средний возраст пациенток (лет) с хорошими (первая группа), удовлетворительными (вторая группа) и неудовлетворительными (третья группа) результатами лечения

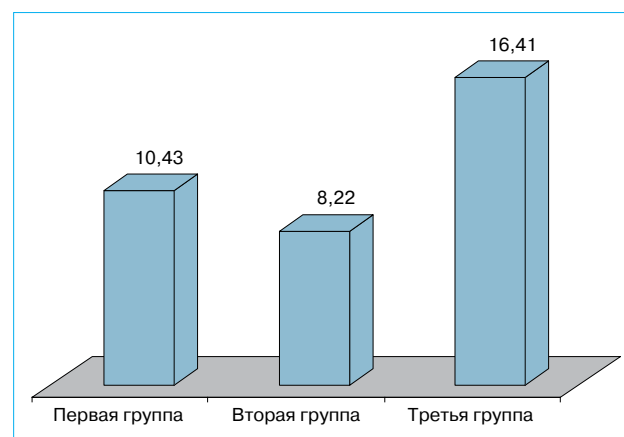


Рис. 2. Средняя давность запоров (лет) у обследованных пациенток

— $51,75 \pm 11,08$ года. Несмотря на это, отмечена тенденция к ухудшению результатов лечения с увеличением возраста пациенток (рис. 1).

Давность запоров в первой группе составила $10,43 \pm 9,08$ года, во второй — $8,22 \pm 8,10$, в третьей — $16,41 \pm 10,86$ года. В данном ряду не отмечено статистически значимых различий между первой и второй группами ($p > 0,05$), но они выявлены между первой и третьей, а также между второй и третьей группами ($p < 0,05$), что указывает на зависимость эффективности лечения от длительности запоров (рис. 2).

При сравнительном анализе зависимости результатов лечения от количества родов в анамнезе установлено: при равных цифровых показателях удельный вес двукратно рожавших женщин во второй группе больше, чем в первой, а в третьей группе данная категория пациенток более чем в 3 раза преобладает над остальными ($p < 0,05$). Таким образом, наблюдается статистически значи-

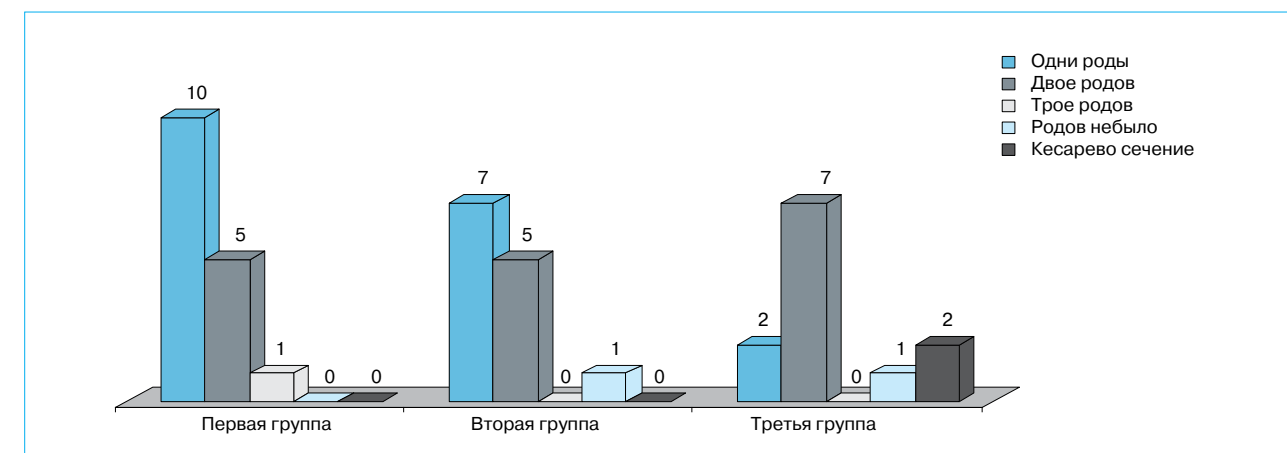


Рис. 3. Зависимость результатов лечения от количества родов в анамнезе

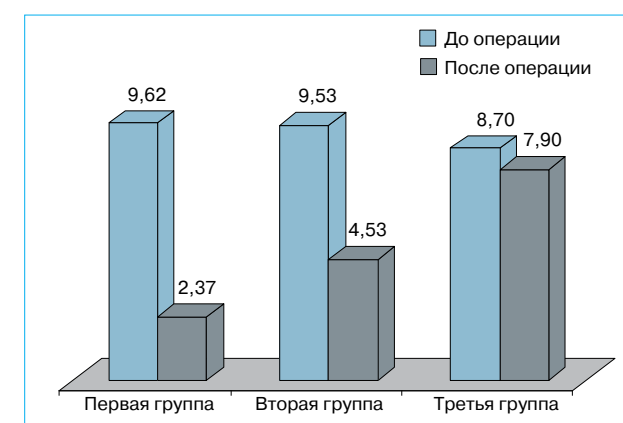


Рис. 4. Субъективная оценка эвакуаторной функции прямой кишки по данным анкетирования (баллы) до и после операции

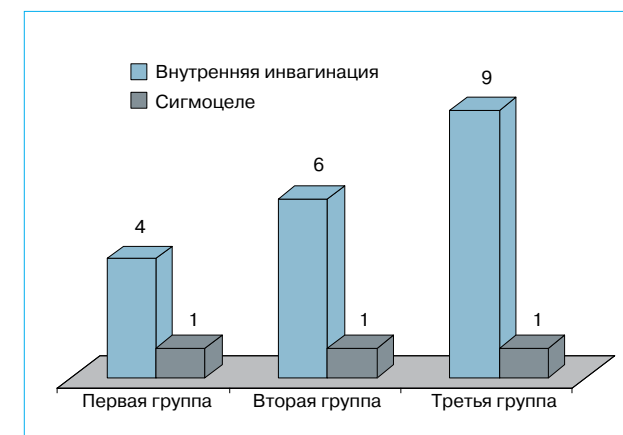


Рис. 5. Другие проявления СОП (внутренняя инвагинация прямой кишки, сигмоцеле), выявленные при рентгенологическом исследовании в предоперационном периоде

мая зависимость результатов лечения от количества родов в анамнезе (рис. 3).

Анализ субъективной оценки пациентками эвакуаторной функции прямой кишки до и после

оперативного вмешательства (по данным анкетирования) показал, что произошло ее статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) в группе с хорошими и удовлетворительными результатами лечения, а при неудовлетворительных результатах она практически не изменилась (рис. 4).

Размер ректоцеле определялся при дефекографии. Также рентгенологически устанавливалась степень декомпенсации СОП по отношению прямой кишки к лонно-копчиковой линии и изменению ее положения при волевом усилии и натуживании. При сравнении средних показателей этих параметров статистически значимых различий не обнаружено.

Кроме того, оценивалась зависимость эффективности лечения от наличия других, выявленных при рентгенологическом исследовании, признаков СОП, таких как внутренняя инвагинация прямой кишки и сигмоцеле. Установлено ухудшение результатов лечения в зависимости от количества случаев внутренней инвагинации кишки ($p < 0,05$) — рис. 5.

Эти данные говорят о том, что выраженность СОП была большей в группах с удовлетворительными и неудовлетворительными результатами хирургических вмешательств, несмотря на то, что при исследовании положения прямой кишки по отношению к лонно-копчиковой линии существенных различий в группах не выявлено.

При анализе результатов хирургического лечения ректоцеле у пациенток, оперированных в клинике с 2007 по 2011 г. ($n=41$), установлено, что у 29 из них (70,7%) достигнуто улучшение опорожнения прямой кишки в отдаленном послеоперационном периоде. Хорошие результаты получены у 16 (39%) больных, которые не предъявляли жалоб на свое состояние и были полностью удовлетворены результатом лечения. У 13 (31,7%) пациенток зарегистрировано улучшение функции прямой кишки по сравнению с дооперационным периодом, а 12 (29,3%) чело-

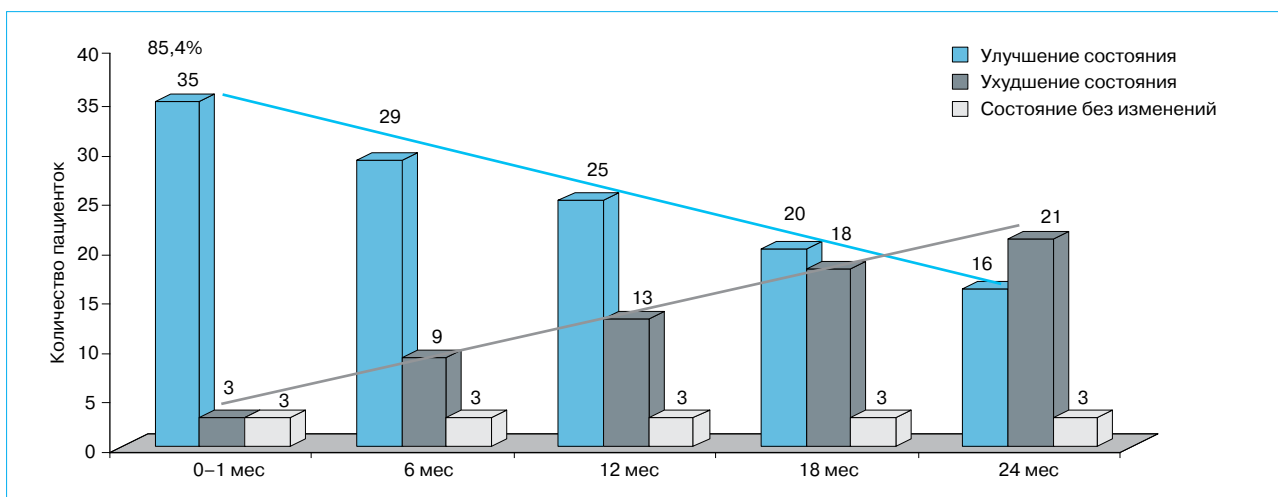


Рис. 6. Зависимость результатов хирургического лечения ректоцеле от длительности послеоперационного периода

век не отметили улучшения своего состояния после операции.

Сравнительный анализ, направленный на выявления факторов, определяющих результаты лечения, показал, что последние зависят от возраста пациенток, длительности запоров и количества родов в анамнезе, а также от выраженности синдрома опущения промежности, проявляющейся наличием сопутствующей ректоцеле внутренней инвагинации прямой кишки.

По данным анкетирования, большинство больных (85,4%) отмечали значительное улучшение своего состояния в первые месяцы после операции. Части пациенток на фоне предписанного режима питания, медикаментозной коррекции запоров, а также ограничения физических нагрузок удавалось свободно без ручного вспоможения опорожнять прямую кишку и испытывать полное удовлетворение от дефекации. Однако с течением времени их состояние ухудшалось: появлялись затруднение дефекации, ощущение неполного опорожнения прямой кишки, многие вновь были вынуждены прибегать к ручному пособию. Выявленные изменения возникали в первые два года после операции, но несмотря на это большинство больных характеризовали свое состояние как лучшее по сравнению с дооперационным периодом (рис. 6).

При субъективной оценке причин, которые могли вызвать ухудшение состояния, пациентки

указывали на потерю контроля за режимом питания и поведения на фоне хорошего самочувствия в раннем послеоперационном периоде. Некоторые из них даже называли день, когда после подъема тяжести или длительной задержки стула они почувствовали резкое ухудшение.

Заключение

Таким образом, основываясь на данных проведенного исследования, мы полагаем, что в подавляющем большинстве случаев ректоцеле является проявлением системного нарушения функции связочно-мышечного аппарата таза (синдром опущения промежности).

Результаты хирургического лечения ректоцеле зависят от степени выраженности функциональных нарушений органов таза, возникающих на фоне синдрома опущения промежности и прогрессирующих с возрастом у пациенток, имеющих в анамнезе многократные роды и продолжающиеся запоры. При компенсированном состоянии тазового дна и эффективной терапии, направленной на улучшение пассажа по толстой кишке, оперативное лечение позволяет восстановить эвакуаторную функцию прямой кишки и добиться улучшения состояния больных. В случаях декомпенсации функции связочно-мышечного аппарата таза оперативное лечение не дает желаемого эффекта.

Список литературы

1. Абдуллаев М.Ш. Клиника, диагностика и лечение ректоцеле. Дис. ... канд. мед. наук. — Алма-ата, 1989.
1. *Abdullayev M.Sh.* Clinical presentation, diagnostics and treatment rectocele. MD degree thesis. — Alma-Ata, 1989.

2. Аминев А.М. Руководство по проктологии. — Куйбышев: Книжное изд., 1971. — Т. 2. — С. 437–453.
2. *Aminev A.M.* Proctology: Manual. — Kuibyshev: Book publ., 1971. — Vol. 2. — P. 437–453.
3. Беженар В.Ф. Осложнения, возникающие при хирургическом лечении пролапса тазовых органов с использованием системы Prolift // Акуш. жен. бол. — 2009. — Т. 58, № 5. — С. 25–26.

3. *Bezhenar V.F.* Morbidity at surgical treatment of prolapse of pelvic organs with application of Prolift system // *Akush. zhen. bol.* — 2009. — Vol. 58, N 5. — P. 25–26.
4. Глебова Н.Н. Методы хирургического лечения опущения и выпадения матки и стенок влагалища: Тез. докл. Республ. науч.-практ. конф. акушерство и гинекологии. — Уфа, 1989. — С. 58–62.
4. *Glebova N.N.* Methods of surgical treatment of ptosis and prolapse of uterus and vagina walls: Abstr. rep. Republ. sci.-pract. conf. obstetrics and gynecology. — Ufa, 1989. — P. 58–62.
5. Тарасов Н.И., Миронов В.И., Шульгин А.С. Выбор метода оперативного лечения пролапса гениталий у женщин // Урология. — 2008. — № 6. — С. 33–37.
5. *Tarasov N.I., Mironov V.I., Shulgin A.S.* Choice of surgical method for prolapse of genitalia in women // *Urology.* — 2008. — N 6. — P. 33–37.
6. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Джанаев Ю.А. и др. Особенности клинической картины и характер нейрофункциональных нарушений у больных ректоцеле // Колопроктология. — 2012. — Т. 42, № 4. — С. 27–32.
6. *Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Dzhanaev Yu.A.* et al. Features of clinical pattern and pattern of neurofunctional disorders at rectocele // *Coloproctology.* — 2012. — Vol. 42, N 4. — P. 27–32.
7. Arnold M.W., Stewart W.R.C., Aguilar P.S. Rectocele repair: Four years' experience // *Dis. Colon Rectum.* — 1990. — Vol. 33. — P. 684–687.
8. Block I.R. Transrectal repair of rectocele using obliterative suture // *Dis. Colon Rectum.* — 1986. — Vol. 29. — P. 707–711.
9. *Boccasanta P., Venturi M., Cioffi U.* et al. Selection criteria and long-term results of surgery in symptomatic rectocele // *Minerva Chir.* — 2002. — Vol. 57, N 2. — P. 157–163.
10. *Gagliardi G., Pescatori M., Altomare D.F.* et al. Results, outcome predictors, and complications after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation // *Dis. Colon Rectum.* — 2008. — Vol. 51, N 2. — P. 186–95.
11. *Khubchandani I.T., Hakki A.R., Sheets J.R., Stasik J.J.* Endorectal repair of rectocele // *Dis. Colon Rectum.* — 1983. — Vol. 26. — P. 792–796.
12. *Sarles J.C., Arnaud A., Selezneff I., Olivier S.* Endorectal repair of rectocele // *Int. J. Colorectal Dis.* — 1989. — Vol. 4. — P. 167–171.
13. *Savoye-Collet C., Savoye G., Koning E.* et al. Defecography in symptomatic older women living at home // *Age Ageing.* — 2003. — Vol. 32. — P. 347–350.
14. *Sullivan E.S., Leaverton G.H., Hardwick C.E.* Transrectal perineal repair: An adjunct to improved function after anorectal surgery // *Dis. Colon Rectum.* — 1968. — Vol. 11. — P. 106–114.
15. *Tjandra J.J.* Transanal repair of rectocele corrects obstructed defecation if it is not associated with anismus // *Dis. Colon Rectum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1554–1550.
16. *Van Laarhoven C.J., Kamm M.A., Bartman C.I.* Relationships between anatomic and symptomatic long-term results after rectocele repair impaired defecation // *Dis. Colon Rectum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 204–209.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.С. Агеева — Молекулярные и клеточные основы иммунопатогенеза *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний у населения Республики Хакасии.

Ye.S. Ageyeva — Molecular and cellular bases of *Helicobacter pylori*-associated disease immunopathogenesis at Khakasia population.

Цель исследования — установить молекулярно-генетические и клеточные основы иммунопатогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний — язвенная болезнь (ЯБ), хронический гастрит (ХГ) у населения Республики Хакасии (хакасы, европеоиды).

В основу работы положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 201 больного ХГ и ЯБ (мужчин 102, женщин 99, возраст от 18 до 55 лет, средний — 42,0±4,1 года). Обследованный контингент представлен двумя популяциями: хакасы (монголоиды, или коренное население) и остальные жители Республики Хакасии. С учетом того, что во второй популяции более 95% составляли русские, украинцы и белорусы, данная группа обозначена как «европеоиды». В качестве синонима применялся термин «пришлого население».

В I группу обследованных был включен 71 пациент (36 хакасов и 35 европеоидов) с диагнозом ЯБ двенадцатиперстной кишки, во II группу — 130 пациентов (61 хакас и 69 европеоидов) с хроническим поверхностным антральным гастритом.

Диагноз ЯБ устанавливался в период обострения заболевания на основании клинических, эндоскопических и морфологических данных. Материал для морфологического исследования забирался во время эзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией из пилорического отдела, большой кривизны и малой кривизны (области угла) тела желудка (Ж). Для исследования брали 3 биоптата из антрального отдела и тела Ж в каждой контрольной точке на границе здоровой и пораженной ткани.

Диагноз ХГ в острый период заболевания устанавливался при морфологическом исследовании биоптатов слизистой из трех отделов Ж (пилори-

ческий отдел, малая кривизна, большая кривизна) в соответствии с классификацией, разработанной на основе Сиднейской системы (Dixon M.F., 2005).

Обязательным критерием включения в группу исследования было наличие у пациентов *H. pylori*. Больным, включенным в группы исследования, не должна была проводиться эрадикационная терапия, а также лечение следующими препаратами: антибактериальными, нестероидными противовоспалительными, ингибиторами протонной помпы, кортикостероидами (в течение 6 предшествующих месяцев).

Контрольной группой служили 60 здоровых доноров-добровольцев (30 хакасов и 30 европеоидов), сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования являлась венозная кровь и биоптаты слизистой оболочки Ж.

На первом этапе исследования проводили идентификацию *H. pylori*. Присутствие бактерий должно было быть подтверждено с помощью хотя бы одного из четырех методов: быстрого уреазного теста, серологического — определение специфических иммуноглобулинов (Ig) G *H. pylori* в сыворотке крови («Им-Ди Спектр», г. Новосибирск), бактериоскопического исследования биоптатов слизистой оболочки Ж и/или определения видов и субтипов *H. pylori* *cagA*, *vacA* s1, *vacA* s2, *vacA* m1, *vacA* m2 в биоптатах слизистой оболочки Ж методом полимеразной цепной реакции («Хеликопол» НПФ «Литех», г. Москва).

На втором этапе исследования определяли наличие маркеров CD4+ (клон RTU—CD4—1F6 «Novocastra», Великобритания), CD8+ (клон RTU—CD8—295 «Novocastra», Великобритания), CD20+ (клон L26 «DAKO», Дания), Ki-67 (клон «MIB-1 DAKO», Дания), Bcl-2 (клон 124 «DAKO», Дания), CPP-32 (клон JHM62

«Novocastra», Великобритания) в лимфоцитах клеточного инфильтрата слизистой оболочки Ж в биоптатах иммуногистохимическим методом. Учет содержания маркеров в моноклеарных клетках собственной пластинки слизистой оболочки Ж проводили определением процента положительно окрашенных клеток (с ядерной и цитоплазматической метками в зависимости от использованного маркера).

В крови оценивали иммунофенотипический состав лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) методом проточной лазерной цитофлуориметрии с применением моноклональных антител («R&D Systems», США).

Содержание цитокинов (фактор некроза опухоли- α , TNF- α), интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10)) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Затем проводили оценку содержания IL-2, IL-4, IL-10 в супернатантах культур моноклеарных лейкоцитов крови для активации лимфоцитов при определении индуцированной продукции цитокинов (Хаитов Р.М., 2005)).

Оценивали спонтанный и индуцированный апоптоз лимфоцитов крови. Для индукции апоптотической гибели использовали неспецифический индуктор апоптотической гибели — перекись водорода в концентрации 0,01%. Учет апоптотической гибели лимфоцитов крови проводили с использованием световой микроскопии и окрашивания гематоксилином и эозином (Меньшиков В.В., 1997). При анализе использовали критерии, характеризующие кариопатологические и цитопатологические изменения в клетках.

Морфологически апоптоз проявляется в конденсации и маргинации хроматина, уменьшении объема клетки, пузырчатости и фрагментации клеточного ядра (Allen R.T., 1997; Kroemer G., 2009). Подсчитывали не менее 200 клеток, учет результатов проводили путем определения процента клеток с апоптотической морфологией. Для сравнительного анализа степени прироста индуцированного апоптоза в разных группах определяли апоптотический индекс как отношение между разницей спонтанного и индуцированного апоптоза к спонтанному, выраженное в процентах.

На третьем этапе был проведен анализ полиморфизма генов цитокинов (IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8) методом рестрикционного анализа продуктов амплификации специфических участков генома.

По результатам исследования, различные клинические фенотипы ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, у коренного и пришлого населения Республики Хакасии сопровождаются доминированием в различных этнических популяциях разных по генетическим характеристикам патогенов. У хакасов ЯБ ассоциирована с *cagA* штаммами *H. pylori* (95,2%), у европеоидов — с

s1s2 *vacA* штаммами *H. pylori* (55,6%). *H. pylori*-ассоциированный ХГ также характеризуется молекулярно-генетической дифференцированностью возбудителя: у хакасов ХГ ассоциирован с m2 *vacA* штаммами (62,9%), у европеоидов — с m1 *vacA* штаммами (62,1%).

Изменения субпопуляционного состава клеточного инфильтрата в слизистой оболочке Ж у хакасов и европеоидов с *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией характеризуются активацией гуморального (увеличение числа CD20+-лимфоцитов) и клеточного звеньев иммунитета (возрастание количества CD4+- и CD8+-лимфоциты).

Дисбаланс между апоптозом (CPP-32 и Bcl-2) и пролиферацией (Ki67) лимфоцитов слизистой оболочки Ж у хакасов и европеоидов с ХГ и ЯБ, ассоциированных с *H. pylori*, имеет одинаковую направленность, но разную интенсивность: активность апоптоза лимфоцитов (отношение показателей CPP-32 и Bcl-2) выше при ХГ, чем при ЯБ; у хакасов более выражено по сравнению с европеоидами.

Изменения численности субпопуляций лимфоцитов крови при гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, у коренного и пришлого населения характеризуются снижением числа CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов у хакасов, как при ХГ, так и при ЯБ и увеличением количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов у европеоидов, больных ХГ и ЯБ, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров.

Течение *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии у больных, относящихся к разным этническим группам и проживающих на территории Республики Хакасии, сопровождается изменением числа лимфоцитов крови, вступивших в апоптоз (наиболее выраженным у хакасов по сравнению с европеоидами).

Чувствительность лимфоцитов, полученных у пациентов с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, к действию неспецифического модулятора апоптоза (0,01% раствора перекиси водорода) *in vitro* снижена по сравнению с лимфоцитарными клетками крови у здоровых доноров; выраженность указанных изменений наиболее значима у европеоидов, чем у хакасов. При ЯБ апоптотический индекс снижен, что свидетельствует о снижении функционального потенциала иммунокомпетентных клеток при длительной инфекции *H. pylori*.

Дисбаланс интерлейкинов сыворотки крови у хакасов и европеоидов, страдающих *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией, характеризуется увеличением концентрации TNF- α , IL-4 и IL-10. Особенности спонтанной и фитогем-агглютинин-индуцированной продукции интерлейкинов моноклеарными лейкоцитами крови у пациентов с *H. pylori*-сопряженными ХГ и ЯБ

закljučаются в снижении базальной и резервной продукции IL-2 у хакасов и увеличением продукции IL-4, IL-10 у европеоидов.

Распространенность полиморфизмов генов цитокинов C+3953T IL-1 β , IL1-Ra VNTR, –330 T/G IL-2, –174 G/C IL-6, –251 T/A IL-8 имеет выраженные межпопуляционные различия и является определяющим в иммунопатогенезе *H. pylori*-сопряженных ХГ и ЯБ у хакасов и европеоидов.

Иммуногенетическими предикторами *H. pylori*-ассоциированной ЯБ у хакасов являются генотип AA промоторного региона –251 T>A гена IL-8 (*отношение шансов* – ОШ=3,15), генотип GG промоторного региона –330 T/G IL-2 (ОШ=1,91); у европеоидов – генотип CC промоторного региона C+3953T гена IL-1 β (ОШ=2,63), генотип R2R3 гена IL-1Ra (ОШ=8,08), генотип CC промоторного региона –174 G>C гена IL-6 (ОШ=2,25). У хакасов риск развития ХГ при инфицировании *H. pylori* ассоциирован с генотипом СТ полиморфизма C+3953T гена IL-1 β (ОШ=1,97); у европеоидов – с генотипом R2R3 гена IL-1Ra (ОШ=4,41) и генотипом GT промоторного региона – 330 T/G гена IL-2 (ОШ=2,35).

Фактором, снижающим риск развития ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, у хакасов является генотип ТА промоторного региона –251 T>A гена

IL-8 (ОШ=0,40), у европеоидов – генотипы СТ и ТТ промоторного региона C+3953T гена IL-1 β (ОШ=0,51 и ОШ=0,44 соответственно), генотипы R3R4 и R4R4 гена IL-1Ra (ОШ=0,30 и ОШ=0,51 соответственно). Риск развития ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, снижен у хакасов и европеоидов – носителей генотипа ТТ промоторного региона –330 T/G IL-2 (ОШ=0,42 и ОШ=0,28 соответственно).

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Н.В. Рязанцева**; доктор медицинских наук, профессор **О.В. Штыгашева**.

Дата защиты: 25.05.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете.

Ю.В. Эмбутниекс — Состояние минеральной плотности костной ткани у больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения.

Yu.V. Embutnieks — Bone mineral density in patients with digestive diseases

Цель исследования — разработать критерии прогнозирования нарушений метаболизма костной ткани и повысить эффективность профилактики и лечения остеопении на основании патогенетических особенностей ее развития у гастроэнтерологических больных.

В основу работы положены результаты обследования 1026 больных. Для оценки *минеральной плотности кости* (МПК) всем больным проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в области поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. По данным последней, снижение МПК выявлено у 742 человек (72,3 $\pm$ 1,4%).

Из дальнейшего исследования исключались лица с сопутствующей патологией, сочетающейся с риском снижения МПК (заболевания, протекающие с нарушениями функции щитовидной и паращитовидной желез, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, сахарный

диабет, наличие сердечной недостаточности от II ст. и выше, легочной недостаточности от II ст. и выше, почечной недостаточности), а также получающие заместительную гормональную терапию, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, препараты тироксина, глюкокортикостероиды, больные с новообразованиями и в возрасте старше 70 лет.

Таким образом, в исследование было включено 422 пациента, среди них страдающие хроническим панкреатитом ($n=95$), желчнокаменной болезнью ($n=130$), циррозом печени различной этиологии ($n=134$), больные глютенчувствительной целиакией ($n=63$). Среди обследованных женщин было 321 (76,1%), у 239 (74,5%) из которых менструальная функция отсутствовала, а мужчин — 101 (23,9%). Средний возраст мужчин и женщин достоверно не отличался.

Длительность основного заболевания у 62,8% больных составила менее 5 лет, у 37,2% — 5 лет

и более. Из всех обследованных дефицит массы тела отмечался лишь у 3% больных, достоверно преобладали пациенты с нормальным *индексом массы тела* (ИМТ) — 51,9% или ее избытком — 45%. У 17,8% больных в анамнезе имелось указание на наличие перенесенных переломов.

В работе использованы следующие методы:

– клиническое обследование, включающее сбор жалоб, изучение анамнеза, объективное обследование; приверженность к употреблению алкогольных напитков исследовалась с помощью вопросника «CAGE»;

– в условиях клинической лаборатории по общепринятым методикам проводились общеклинические исследования: анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, дополнительно исследовались содержание кальция, фосфата, магния в сыворотке крови, а также экскреция креатинина, кальция и фосфора с мочой;

– методом высокoeffективной жидкостной хроматографии в сыворотке крови определялись метаболиты витамина D₃ — 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃; дефицитом являлось снижение концентрации 25(OH)D₃ ниже 30 нг/мл, а 1,25(OH)₂D₃ — ниже 40 пкг/л;

– уровень гормонов кальцитонина, кортизола, тестостерона, эстрадиола, *паратиреоидного гормона* (ПТГ), а также уровень *фактора некроза опухоли- α* (ФНО- α) и *продукта распада коллагена I типа* (CrossLaps) в сыворотке крови определялся методом *иммуноферментного анализа* (ИФА). Уровень ПТГ исследовался в утренней пробе крови натощак. Референсные значения для ПТГ составили от 6,67 до 55,24 пг/мл. С целью исследования концентрации кальцитонина применялся набор фирмы «Biomerica» (США). За норму у мужчин принимались значения кальцитонина от 0,7 до 30 пкмоль/л, у женщин — от 0,7 до 13 пкмоль/л. Для определения кортизола использовался набор фирмы «Adaltis» (Италия). Норма для лиц обоих полов была одинакова — от 60 до 230 нг/мл. Тестостерон определяли методом ИФА при помощи набора реактивов «Diagnostics Biochem Canada Inc»; референсные значения тестостерона для женщин были в пределах от 0,2 до 1 нг/мл, для мужчин — от 3 до 12 нг/мл. Эстрадиол определяли, используя наборы реактивов фирмы «Adaltis» (Италия); референсные значения — для женщин: в фолликулярную фазу — от 30 до 120 пг/мл, в овуляторный пик — от 130 до 370 пг/мл, в лютеиновую фазу — от 70 до 250 пг/мл, в менопаузе — от 15 до 60 пг/мл; для мужчин — в пределах от 15 до 60 пг/мл. Уровни ФНО- α и CrossLaps определяли при помощи наборов фирм «Bender MedSystems» (США) и «Nordicbioscience» (Дания); отклонением ФНО- α от нормы являлось повышение его значения свыше 30 пг/мл у обоих полов и CrossLaps у женщин с сохраненной менструальной функцией — более

0,738 нг/мл, в менопаузе — свыше 1,351 нг/мл, а у мужчин — более 0,748 нг/мл.

Для выявления других сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта проводились эзофагогастродуоденоскопия, интестиноскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Для оценки МПК всем больным выполнялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Lunar DPXRT21200) в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Определение МПК проводилось по критерию Т — сравнение выявленной МПК с нормой, соответствующей пику костной массы (использовался у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин в возрасте 50 лет и старше) и критерию Z — сравнение показателя полученной МПК со среднестатистической нормой для того же возраста, что и у больного (использовался у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет). Результаты выражались в *стандартных квадратичных отклонениях* (SD): снижение критериев от –1,0 до –2,5 SD соответствовало остеопении, снижение меньше –2,5 SD — остеопорозу.

Для оценки 10-летнего риска остеопоретических переломов была использована методика FRAX с применением компьютерной программы FRAX™, с количественной оценкой суммарного риска на основании математического анализа уже имеющихся факторов риска остеопороза.

По результатам исследования, снижение МПК встречается у 64,7% больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения (60,4–69,0 95% ДИ — *доверительный интервал*), в том числе у 67,8% женщин в менопаузе (62,1–73,5 95% ДИ), у 63% женщин с сохраненной менструальной функцией (57,0–73,8 95% ДИ) и 58,4% мужчин (48,8–68 95% ДИ).

Менопауза у женщин с заболеваниями органов пищеварения достоверно увеличивает только частоту остеопороза — *относительный риск* (ОР)=2,52; 1,31–4,82 95% ДИ. Наличие предшествующих переломов приводит к статистически значимому увеличению частоты остеопении с 12,3 до 87,7% (ОР=1,42; 1,25–1,61 95% ДИ). Возраст больных и ИМТ достоверно не влияют на МПК и частоту остеопении.

При заболеваниях органов пищеварения остеопения ассоциирована с дефицитом кальцитиола и кальцитриола (встречается у 43,4 и 40% больных соответственно). ОР развития остеопении, обусловленный дефицитом кальцитиола, у женщин в менопаузе составляет 1,48 (1,26–1,75 95% ДИ), у женщин с сохраненной менструальной функцией 2,4 (1,47–3,78 95% ДИ), у мужчин 1,59 (1,15–2,22 95% ДИ). Дефицит кальцитриола увеличивает ОР остеопении у женщин в менопаузе до 1,73 (1,43–2,09 95% ДИ), у женщин с сохраненной

менструальной функцией до 1,62 (1,26–2,08 95% ДИ) и у мужчин до 1,06 (0,76–1,48 95% ДИ).

Ведущим патогенетическим механизмом потерь МПК при заболеваниях органов пищеварения является вторичный гиперпаратиреоидизм, который развивается у 46% больных и увеличивает ОР остеопении у женщин в менопаузе до 1,33 (1,12–1,57 95% ДИ), при сохраненной менструальной функцией — ОР=3,38 (2,04–5,6 95% ДИ) и у мужчин — ОР=2,69 (1,71–4,23 95% ДИ).

У больных с заболеваниями органов пищеварения отмечается дефицит половых гормонов. Среди женщин снижение уровня эстрогенов может быть обусловлено как менопаузой, так и встречаться у 32,9% женщин с сохраненной менструальной функцией. Дефицит тестостерона отмечается у 26,7% мужчин. ОР остеопении при снижении уровня эстрадиола у женщин в менопаузе составляет 1,12 (0,62–1,29 95% ДИ), при сохраненной менструальной функции — 1,49 (1,11–2,02 95% ДИ), а у мужчин при снижении уровня тестостерона ОР=1,75 (1,32–2,32 95% ДИ).

Повышенная активность воспаления при болезнях органов пищеварения увеличивает процессы резорбции костной ткани, что подтверждается наличием прямой корреляционной взаимосвязи между уровнями CrossLaps и ФНО- α ($r=0,28$, $p=0,017$) и между уровнями кальцитонина и ФНО- α ($r=0,31$, $p=0,02$). Повышение ФНО- α , выявляемое у 38,4% больных, достоверно увеличивает частоту остеопении с 49 до 89% ($p<0,05$).

К группе риска развития остеопении относятся больные хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ОР=1,2; 1,06–1,29 95% ДИ), больные желчнокаменной болезнью с тяжелой степенью билиарной недостаточности (ОР=1,4; 1,28–1,75 95% ДИ), больные целиакией с высокой степенью иммунологической активности (ОР=1,4; 1,19–1,62 95% ДИ) и больные с первичным билиарным циррозом (ОР=1,6; 1,46–1,76 95% ДИ).

Заболевания органов пищеварения повышают вероятность 10-летнего риска остеопоротических

переломов (по шкале FRAX) для женщин в менопаузе с $6,5\pm 1,2$ до $9,7\pm 5,2\%$ ($p=0,003$), для женщин с сохраненной менструальной функцией с $4,05\pm 0,4$ до $6,96\pm 1,9\%$ ($p<0,01$) и для мужчин — с $4,2\pm 1,2$ до $6,3\pm 1,5\%$ ($p<0,01$). Длительность заболевания более 5 лет увеличивает частоту остеопении с 53 до 84% (ОР=1,58; 1,38–1,81 95% ДИ).

У больных с заболеваниями органов пищеварения выделены следующие варианты остеопении. Среди женщин: постменопаузальная остеопения — 40%, смешанная (постменопаузальная и вторичная) — 36%, вторичная — 19%, идиопатическая — 5%. Среди мужчин: вторичная остеопения — 61%, гипоандрогенная — 24% и смешанная (гипоандрогенная и вторичная) — 15%.

Заместительная терапия при дефиците витамина D альфакальцитолом (1 мкг/сут) и кальцием (1 г/сут) в течение 6 мес увеличивает МПК в позвоночнике у 30% больных в среднем на $3,5\pm 2,9\%$, в шейке бедренной кости — у 25% больных в среднем на $1,07\pm 3,5\%$. Нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии, не отмечается.

Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами увеличивает МПК в позвоночнике у 90% больных в среднем на $4,83\pm 3,27\%$ при приеме алендроната и у 70% больных в среднем на $6,05\pm 3,21\%$ при приеме ибандроната; в шейке бедренной кости — у 80 и 45% больных (в среднем на $2,42\pm 2,84$ и $4,75\pm 1,7\%$ соответственно). Нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии, не зарегистрировано.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор В.Н. Дроздов.

Дата защиты: 30.03.2012 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является «загрузка» через сайт журнала www.gastro-j.ru. Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляют:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

- оригинальные исследования — до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,
- лекции и обзоры — до 20 страниц,
- обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии — до 6 страниц;
- б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;
- в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсужде-

ние», «Выводы» (IMRAD format — Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (в том числе и на английском языке).

7. **Обязательно указание сведений о всех авторах в тексте статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подача статьи»:**

- фамилия, имя, отчество полностью, научная степень и ученое звание;
- название учреждения, в котором работает данный автор;
- контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;
- данные автора, ответственного за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подписанные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением услов-

ных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы — точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристатейный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

Цитируемые русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу — admin@gastro-j.ru или editorial@gastro-j.ru