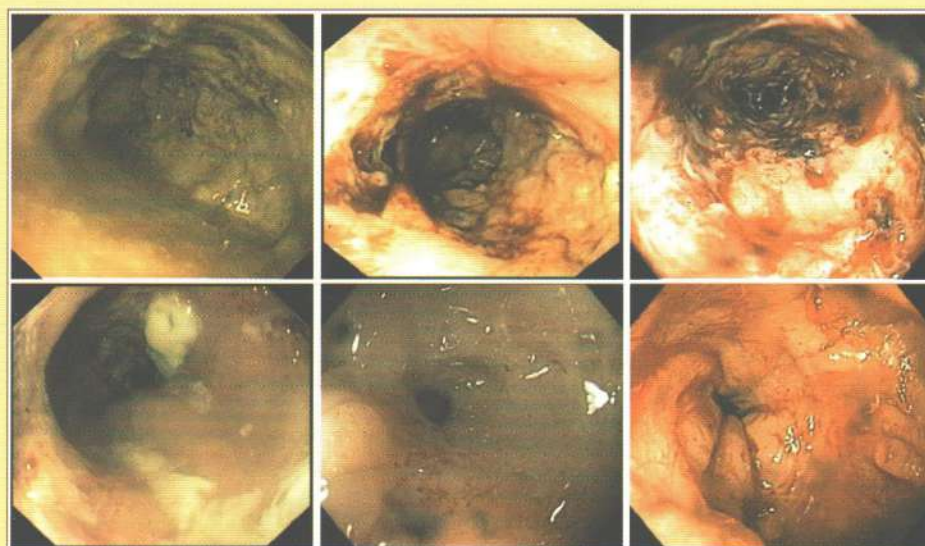


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Эндоскопическая картина репарирующей слизистой оболочки
прямой кишки. Пояснения на с. 73–79

№ 6

Юбилей
XXIII
Том
1990 2013

2013

Лекции и обзоры*Г.Ф. Коротко*Полифункциональность периодической деятельности
пищеварительной системы (Век после открытия) 4*О.А. Терещенко, А.А. Боташев, Ю.В. Помещик, Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко*Современные взгляды на лечение желчного перитонита, осложненного
абдоминальным сепсисом (Обзор литературы)..... 11Оригинальные исследования*Е.А. Полуэктова, А.А. Курбатова, Г.Е. Рупчев, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин*Роль эмоциональных расстройств, личностных особенностей и нарушения
интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных
с синдромом раздраженного кишечника 20*О.К. Ботвиньев, А.И. Колотилина, И.Н. Разумовская, А.В. Еремеева*Фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися
конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка 29Гепатология*М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин*Эффективность и безопасность нового ингибитора протеазы фалдапревира
в лечении больных гепатитом С 35*М.В. Маевская*

Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия 43

*И.Ю. Пирогова, И.Ю. Пономарева, С.П. Синицын, Е.П. Самохина,**А.С. Горбунова, Е.Ю. Старцева, В.С. Чулков, Т.Ф. Кондратьева*

Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя 49

*Е.Н. Бессонова, О.А. Строганова, Ю.А. Глазырина, И.А. Корнилова*Опыт формирования и ведения Листа ожидания трансплантации печени
в условиях гепатологического центра 57Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов*И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев*

Причины неэффективности антигеликобактерной терапии 62

Новости колопроктологии*Е.А. Коган, Д.В. Вышегородцев, Н.М. Файзуллина, Т.А. Демура,**А.М. Кузьминов, Ю.А. Шелыгин, Г.Т. Сухих*Морфологические аспекты клеточной реконструкции слизистой оболочки
прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза
толстой кишки 73*А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов*Может ли антицитокиновая терапия предотвратить
неблагоприятное течение язвенного колита? 80Информация

Перечень статей, опубликованных в 2013 г. 87

Список авторов 91

Contents	РЖГГК • 6, 2013
The lectures and reviews	
G.F. Korotko Multifunctionality of digestive system periodic activity (an age after discovery)	4
O.A. Tereshchenko, A.A. Botashev, Yu.V. Pomeschik, E.A. Petrosyan, V.I. Sergiyenko Modern concept of treatment of biliary peritonitis complicated by abdominal sepsis (Review of the literature)	11
Original investigations	
Ye.A. Poluektova, A.A. Kurbatova, G.Ye. Rupchev, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin Role of emotional disorders, personality features and disorders of intraceptive sensation in development of somatic symptoms at irritable bowel syndrome	20
O.K. Botvin'yev, A.I. Kolotilina, I.N. Razumovskaya, A.V. Yeremeyeva Phenotypic and genotypic features of the full-term newborns with delayed conjugation jaundices in relation to gender of the child	29
Hepatology	
M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin Efficacy and safety of new protease inhibitor faldaprevir in treatment of hepatitis C	35
M.V. Mayevskaya Alcohol, alcoholism and related consequences	43
I.Yu. Pirogova, I.Yu. Ponomareva, S.P. Sinitsyn, Ye.P. Samokhina, A.S. Gorbunova, Ye.Yu. Startseva, V.S. Chulkov, T.F. Kondrat'yeva Outcomes of the toxic hepatites caused by alcohol surrogates	49
Ye.N. Bessonova, O.A. Stroganova, Yu.A. Glazyrina, I.A. Kornilova Experience of enrollment and management of the Waiting list for liver transplantation at hepatological center	57
National college of gastroenterologists, hepatologists	
I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, D.N. Andreyev The causes for inefficacy of antihelicobacter therapy	62
News of coloproctology	
Ye.A. Kogan, D.V. Vyshegorodtsev, N.M. Fayzullina, T.A. Demura, A.M. Kuzminov, Yu.A. Shelygin, G.T. Sukhikh Morphological aspects of cell-based reconstruction of rectal mucosa at surgical treatment of familial adenomatosis coli	73
A.Yu. Baranovsky, E.A. Kondrashina, A.G. Kharitonov Can anticytokine therapy prevent unfavourable course of ulcerative colitis?	80
Information	
List of articles, published in 2013	87
List of authors	91

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии			
№ 6 • Том 23 • 2013			
Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology			
Volume 23 • № 6 • 2013			
Учредитель: Российская гастроэнтерологическая ассоциация			
Издатель: ООО «ДжиЭйчСи»			
Периодичность издания: 1 раз в 2 месяца			
Тираж: 3000 экз.			
Подписной индекс: 73538			
Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 15.12.1994 г. (Регистрационный № 013128)			
Информация о журнале находитсЯ в Интернете на 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	
Исполнительный директор проекта Г.Г.Пискунов		Production Manager G.G.Piskunov	
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.Охлобystин Ч.С. Павлов Ю.М.Панцырев Е.А. Полуэктова С.И.Рапопорт А.П. Сeryakov 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.Алексеевко 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		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	
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		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	

Полифункциональность периодической деятельности пищеварительной системы (Век после открытия)

Г.Ф. Коротко

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Multifunctionality of digestive system periodic activity (an age after discovery)

G.F. Korotko

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

Цель обзора. Осветить развитие представлений о функциональном назначении периодической деятельности системы пищеварения, многофункциональности данного биологического ритма и возможного клинко-диагностического значения его учета.

Основные положения. Периодическая деятельность системы пищеварения – это один из 90-минутных биоритмов организма человека и животных, в котором закономерно изменяются моторная и секреторная функции органов системы пищеварения и многие параметры других физиологических систем. В обзоре названы основные морфофункциональные подвижки и в хронологии их экспериментального и клинического установления, аргументируется полифункциональная роль периодической деятельности пищеварительной системы.

Заключение. Открытие и развитие учения о периодической деятельности системы пищеварения – крупное достижение в основном отечественных научных школ, сформировавших современное представление о полифункциональности данного биоритма.

Ключевые слова: система пищеварения, периодическая деятельность, полифункциональность.

The aim of review. To demonstrate progress of the concept of functional designation of periodic activity of digestive system, multifunctionality of this biological rhythm and its possible clinical and diagnostic value.

Key points. Periodic activity of digestive system is one of 90-minute biorhythms of body of humans and animals in which motor and secretory functions of digestive organs and many parameters of other physiological systems change in natural pattern. The review presents main morphofunctional advances and chronology of their experimental and clinical establishment, of multifunctional role of digestive system periodic activity.

Conclusion. Opening and development of the doctrine about periodic activity of system of digestion is significant achievement of the Russian scientific school which have provided modern concept of polyfunctionality of this biorhythm.

Key words: digestive system, periodic activity, polyfunctionality.

Коротко Геннадий Феодосьевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант ГБУЗ 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.

Примечательным биоритмологическим свойством пищеварительного тракта является периодическая активность, обнаруженная в павловской лаборатории у собак. Затем ее наличие подтверждено у человека, обезьян, кошек, многих продуктивных животных, птиц, белых крыс, лягушек [27].

Для работ раннего периода было характерно непонимание назначения натошачковых сокращений желудка (в 1906 г. И.П. Павлов в Обществе русских врачей сказал: «Мы видим, но пока не понимаем движения желудка в голодном состоянии»). Затем было выделено преимущественно единственное физиологическое назначение выявленного компонента периодической деятельности пищеварительного тракта, например моторной периодики желудка, в генезе чувства голода или экскреции метаболитов в полость пищеварительного тракта для поддержания гомеостаза организма, а также транспорта ферментов из полости кишки в кровь. Между тем система пищеварения многофункциональна, многофункциональны и органы данной системы, а ее функциональные проявления — мультипотентны (как, например, мультипотентны секреторируемые соляная кислота и желчь) [32].

В.Н. Болдырев в хронических опытах на собаках с фистулой желудка у голодных животных наблюдал регулярно периодически возникающие на некоторое время сокращения желудка и увеличение объема его секреции — «фаза работы» — с последующей «фазой покоя», при которой активность органа минимизировалась. В 1904 г. В.Н. Болдырев защитил диссертацию «Периодическая работа пищеварительного аппарата при пустом желудке», в которой была описана периодическая деятельность не только желудка, но и поджелудочной железы, тонкой кишки [6]. Эта сторона деятельности пищеварительного тракта была отмечена также другими сотрудниками павловской лаборатории (П.О. Широких, И.А. Эдельман, М.А. Чешков) и за ее пределами. Установлено, что моторная периодика желудка характерна и для здорового человека, у которого желудок в активном периоде сокращается 20–50 минут, и эта активность сменяется периодом покоя длительностью 45–90 минут (У. Кеннон, А. Карлсон, С.В. Аничков). Периодические сокращения желудка инициируют моторную периодику двенадцатиперстной кишки через ее пейсмейкер, с которой моторная активность передается на тощую и подвздошную кишку. Поэтому за периодической моторной деятельностью утвердилось название «мигрирующий моторный комплекс».

Последующий поток в основном отечественных работ был направлен на исследование механизмов периодической деятельности желудочно-кишечного тракта, возрастных аспектов данной периодики у различных животных и влияния на нее факторов

внешней среды, соотношения с другими ритмами деятельности организма человека и животных, связи с параллельными внутрисистемными и межсистемными функциональными трансформациями. Большинство экспериментальных и клинических исследований, связанных с периодической деятельностью пищеварительного тракта, посвящено так называемому мигрирующему моторному комплексу, в меньшей мере — секреторной функции, еще реже — общеорганизменным системным процессам. Клинические работы сосредоточены на исследовании трансформации моторной и секреторной периодики при патологии и диагностической значимости таких трансформаций.

Хронология открытия и исследования периодической деятельности пищеварительной системы, функциональная подчиненность этому биоритму различных физиологических систем, наличие и сущность указанного явления у разных видов животных и человека детально описаны в солидных литературных источниках [1, 4, 5, 13, 17, 25–27, 31, 36]. Не оставлено без внимания обсуждение физиологических механизмов, обеспечивающих данный вид биоритма.

Периодическая деятельность желудочно-кишечного тракта генерируется центральными рефлекторными и периферическими регуляторными механизмами, обзор которых, представленный в ряде монографий, подтверждает, что нет факторов и влияний, в той или иной мере не изменяющих параметры моторной и секреторной функций [2, 4, 5, 13, 17, 25, 31]. Настоящая статья посвящена не проблеме механизмов генеза, формирования и многопричинной трансформации периодической активности органов системы пищеварения в около часовом ритме, а физиологическому назначению рассматриваемых процессов.

Заметим, что происходящие синхронно с фазами моторной периодики желудка изменения деятельности многих физиологических систем свидетельствуют, *во-первых*, о системном характере данного типа биоритма организма. *Во-вторых*, в соответствии с принципом множественности как одной из основных закономерностей современного функционализма, сформулированного А.М. Уголевым [32], периодическая деятельность выполняет несколько функциональных назначений, т. е. подчиняется принципу полифункционализма.

На начальном этапе исследования периодической моторной деятельности желудка в павловской лаборатории, а затем и в других исследовательских коллективах было обращено внимание на возросшую подвижность животных в активные фазы периодики, повышение двигательной активности мышц туловища, шеи и конечностей, возбудимости ЦНС, а также на повышенную непищевую саливацию («реакция Н.Ф. Парфенова») [31]. Полагаем, что при всем многообразии ука-

занных реакций общего возбуждения многие из них могут быть отнесены к реакциям пищевой мотивации и пищевого поведения, состояния голода, с которым моторная периодика связывалась на ранних этапах ее исследования [1, 2, 5, 25]. Однако, конечно, это состояние обусловлено не только моторной активностью «пустого» желудка, чему есть многочисленные экспериментальные и клинические доказательства [10, 13, 17]. В генезе такой активности и состояния голода велика роль метаболических и биохимических подвижек тканей и крови, что аргументируют соответствующие теории голода (глюкостатическая, липостатическая, метаболическая, аминостатическая, гормональная). В генезе этих состояний и периодической деятельности заметно влияние физиологически активных веществ, в том числе гастроинтестинальных регуляторных пептидов и аминов [17, 32].

Первым назначением периодической активности пищеварительного тракта является сигнальная роль в ответ на метаболические изменения при дефиците питательных веществ в организме. При этом сами метаболические и вызванные ими гормональные подвижки также имеют сигнальное назначение и используют посредническую дублирующую роль (моторную, секреторную) периодической функциональной активности пищеварительного тракта.

Периодическая моторная активность желудка и тонкой кишки имеет эвакуаторное предназначение. Причем время между активными фазами моторной периодики последней примерно равно длительности транзита дуоденального химуса до илеоцекального сфинктера и перехода химуса через него в толстую кишку [25]. Моторная периодика посредством перистальтики обеспечивает проксимально-дистальный транзит желудочно-кишечного содержимого и предотвращает «заброс» обильной толстокишечной микрофлоры в тонкую кишку [45].

На уровне современных знаний вряд ли справедливо периодическую деятельность желудочно-кишечного тракта (в том числе моторную функцию желудка) назвать внепищеварительной [17, 25, 31], так как она занимает важное место в процессе пищеварения. Для деятельности пищеварительной системы характерна периодическая секреторная активность ее желез — слюнных, желудочных, поджелудочной, кишечных и печени [4–6, 12, 13, 15, 16, 31, 36]. Назначение их периодической секреции многоцелевое, прежде всего собственно пищеварительное, так как в пищеварительный тракт натошак из кровотока в составе секретов (и экссудатов) транспортируются многие требующие ферментной деполимеризации поли- и олигомеры, представляющие для макроорганизма энергетическую и пластическую ценность [29, 30, 33, 34]. В составе транспортируемых продуктов

особую ценность представляют белки, суточное количество которых достигает 60 г [33], т. е. половину необходимого для питания пищевого белка. Белки секретов и десквамированных эпителиоцитов гидролизуются эндогенными секретируемыми протеазами, и пептиды — продукты их гидролиза пептидазами тонкой кишки — абсорбируются и включаются в метаболизм макроорганизма [5, 30, 34].

Следовательно, периодическая натошачовая секреция и моторика обеспечивают эндогенное питание макроорганизма, а также питание энтероцитов из полости кишки [5, 17, 34]. Таким же образом происходит межорганный транзит веществ для пластических и энергетических целей, на что делал акцент И.П. Разенков как на «новую сторону деятельности пищеварительного тракта» [29, 30]. Данный аспект межоточного обмена веществ в исследовательском плане расширила школа Г.К. Шлыгина [33, 34].

Реализация гидролиза эндогенных нутриентов требует экзосекреции пищеварительными железами должного количества гидролитических ферментов. Эта особенность, характерная для периодической экзосекреции пищеварительных желез, отмечена с начальных работ павловской лаборатории [28] и подтверждена последующими исследованиями [4, 5], включая результаты наших экспериментальных работ [15, 16]. Данная закономерность особенно четко прослеживается в повышенных дебитах гидролаз в составе слюны [31], желудочного сока [16] при обязательном повышении секреции соляной кислоты [3, 26], сока поджелудочной железы [15], выделяемых в активные фазы периодической натошачовой секреции. Заметим, что периодическая секреция поджелудочной железы у собак с фистулами панкреатического протока и желудка более выражена, если желудочный сок из фистулы не теряется (фистула закрыта), чем при потере сока через нее [15].

Мы отмечали, что дебит панкреатических ферментов в активные фазы периодической секреции увеличивается не только путем повышения ферментативной активности секрета, но и за счет большего объема секрета. В ранее выполненной работе [35] сделан акцент на повышении концентрации (активности) ферментов в панкреатическом соке в активные фазы секреторной периодики поджелудочной железы. Немаловажно и то, что в активную секреторную фазу панкреатической периодики железа имеет увеличенную реактивность к стимуляторам секреции, которые неэффективны или малоэффективны в фазу секреторного покоя железы (ее рефрактерность) [15, 17].

В ранних работах павловской лаборатории доказана синхронность периодической моторной и секреторной активности тонкой кишки. Периодически выделяются жидкая и плотная

части кишечного секрета, и именно последняя, обеспечиваемая апоптозом эпителиоцитов и секрецией слизи бокаловидными клетками, имеет высокую ферментативную активность, следовательно, апоптоз энтероцитов также периодичен [31].

Периодичность желчеобразования на фоне его непрерывности дискутируется [31], но периодичность желчевыделения (холекинеза) и его прямая связь с моторной периодикой гастродуоденального комплекса общепризнаны и у человека, и у лабораторных животных [5]. Периодика желчевыделения проявляется не только по объему поступающей в двенадцатиперстную кишку желчи, но и по дебитам основных ее ингредиентов (желчные кислоты и желчные пигменты) [31].

Наконец, доказана периодичность выделения дуоденального гетерогенного содержимого из фистул у подопытных животных, а также при дуоденальном зондировании у человека [31]. В естественных условиях это дуоденальное содержимое с большим количеством ферментов всех находящихся в двенадцатиперстной кишке секретов (желудочного, поджелудочного, желчи, дуоденального) [5, 31] перистальтическими волнами перемещается в расположенные дистальнее отделы тонкой кишки, имеющие два функциональных назначения вне приема пищи. *Во-первых*, полиферментная смесь обеспечивает полостное внутрикишечное переваривание эндогенных ценных транспортированных в кишку (экскретированных) полимеров — белков, поли- и олигопептидов, углеводов, липидов, фосфолипидов и др. *Во-вторых*, натошачовые, богатые гидролитическими ферментами секреты обогащают ими среду гетерофазного пристеночного пищеварения тонкой кишки [17, 25, 32]. Этот «ферментный заряд» адсорбированными гидролазами реализует переваривание в кишечной слизи и на поверхности энтероцитов соответствующих натошачовых субстратов при эндогенном питании макроорганизма, а также трофику кишечных эпителиоцитов. Эти ферменты важны в последующем начальном постпрандиальном периоде — гидролизе экзогенных нутриентов в полисубстратном пристеночном пищеварении [32].

Немаловажно, что в числе «общих эффектов» в активные фазы периодической деятельности пищеварительного тракта трансформируется функциональное состояние всех его отделов и органов: изменяются вкусовая чувствительность сенсоров полости рта [25], реактивность секреторных и моторных эффекторов [25], порогов interoцепторов желудка и кишечника [31], в целом механизмы рефлексорной и гуморальной регуляции пищеварительных функций [25], содержание в крови ее форменных элементов и ряда гормонов, регуляторных пептидов и аминов самого желудочно-кишечного тракта [5, 14, 17, 25, 31, 36]. Все это определяет пищевую доминанту функциональной системы питания. Попутно заметим, что в раз-

ные фазы периодики разные функционально-диагностические тесты могут быть результативны в разной мере, что является одной из причин вариабельности параметров, рекомендуемых в качестве нормальных. Например, важно применять те или иные стимуляторы (или ингибиторы) пищеварительных функций с диагностической целью в учитываемые одноименные фазы периодики.

Все железы пищеварительной системы и их glanduloциты являются дуакринными, т. е. выделяют синтезированные ими ферменты экзокринно в протоки желез через апикальные мембраны, из протоков желез они транспортируются в полость пищеварительного тракта, а через базолатеральные мембраны glanduloцитов инкретируются в интерстиций, из него — в лимфо- и кровотоки [8, 9, 14, 18, 20, 37, 42]. Кроме того, ферменты «уклоняются» в них из протоков желез [18]. Наконец, доказана резорбция ферментов из тонкой кишки [8, 9, 11, 18, 21, 42].

В.Н. Болдырев [7] одним из назначений периодической деятельности желудочно-кишечного тракта полагал транспорт ферментов в кровотоки и обеспечение гидролитической активности крови для обменных процессов макроорганизма. В те времена была известна лишь каталитическая роль ферментов. Однако теперь известны их сигнальная роль и необходимость поддержания ферментного гомеостаза организма. Это состояние возможно при сбалансированности поступления гидролаз в кровотоки с их инактивацией и выведением из кровотока [18, 22], которое осуществляется ренальным и экстраренальными путями. В числе последних — экскреция ферментов в составе пота, грудного молока и экзосекретов пищеварительных желез.

Показано, что в активные фазы моторной периодики желудка содержание ферментов пищеварительных желез в крови повышается. Эти ранние находки [7] стали для В.Н. Болдырева основанием для заключения о метаболическом физиологическом назначении периодической активности желез, отмеченном выше. Однако в активные фазы периодики и даже постпрандиально не всегда наблюдается увеличение гидролитической активности крови. При этом, по результатам определения дебитов ферментов в составе лимфы грудного протока, в активные фазы моторной периодики желудка транспорт ферментов пищеварительных желез в кровотоки за счет возрастающего объема лимфы повышается. Если исключить поступление ферментов в кровотоки с лимфотоксом, то отмечаются гипоферментемия и нивелирование колебаний уровня ферментов в плазме крови, связанных с периодическими сокращениями желудка [15, 18, 21].

Таким образом, одним из назначений периодической активности пищеварительных желез является поддержание ферментного гомеостаза

макроорганизма, что имеет важное физиологическое значение в связи с каталитическими и сигнальными свойствами молекул гидролитических ферментов [18, 19, 38–41, 43, 44], а нарушение данного вида гомеостазаиса выступает проявлением и причиной многих (не только гастроэнтерологических) патологических состояний [10].

Установлено, что натошачковые и постпрандиальные секреты желез содержат два пула ферментов: заново синтезируемые и рекретируемые из крови [18]. Второй пул особенно важен в стимулированной приемом пищи постпрандиальной секреции, так как количество выделяемых при ней ферментов существенно превышает скорость синтеза ферментного белка glandулоцитами [42]. Для значительного количества рекретируемых гидролаз необходима их мобилизация из депо, в противном случае при экзокреции неизбежна гипоферментемия, чего, как правило, не происходит. Такими депо ферментов являются плазменные белки, форменные элементы крови и эндотелий кровеносных капилляров. При этом количество адсорбированных эндотелием ферментов состоит в прямой зависимости от их содержания в кровотоке [18, 23]. Депонирующие возможности эндотелия особенно велики [24], они играют барьерную роль [32] и ферменты этого депо используются в начальный период постпрандиальной экзокреции пищеварительных желез, а вне приема пищи (натошак) за счет периодической активности желез и транспорта ферментов в системный кровоток количество депонированных ферментов восстанавливается.

Из сказанного следует, что периодическая эндосекреция ферментов желез, их реабсорбция из протоков желез обеспечивают ферментный гомеостазис в кровотоке, и пул депонированных ферментов, высвобождаемых при их рекреции в составе постпрандиальной секреции (или иной стимулированной большой по дебитам экзокреции ферментов), выступает в роли важного компонента пищеварительного конвейера. Так можно

представить еще одно физиологическое назначение увеличенного транспорта ферментов в кровоток в активные фазы периодической секреции и периодической деятельности системы пищеварения, дополнив современные сведения о полифункциональности данного вида деятельности системы пищеварения, одного из его биоритмов.

Нам представляется одним из функциональных назначений эндогенного транспорта ферментов пищеварительных желез — формирование депонированного кровью и эндотелием кровеносных капилляров пула ферментов для последующего его использования (путем рекреции) в экзокреции пищеварительных желез. Это особенно актуально в начальной постпрандиальной секреции, когда выделение ферментов в составе экзокрекетов существенно превышает скорость их синтеза glandулоцитами. Депонирование ферментов происходит также в межпищеварительный период за счет периодической деятельности пищеварительных желез, когда в активные ее фазы нарастает транспорт ферментов в интерстиций, лимфо- и кровотоков.

Завершая обзор основных направлений более чем столетнего развития учения о периодической деятельности системы пищеварения, следует отнести ее к общеорганизменным биоритмам с выраженной полифункциональностью данного процесса. Хронология выявленной феноменологии и ее интерпретации в общих чертах полифункциональности такова: энзимо-метаболические подвижки, участие в инициации чувства голода и пищевого поведения, экскреция метаболитов, выведение экзокрекетов из протоков желез, гомеостатирование энтеральной среды, межорганное перераспределение нутриентов, трофика эпителиоцитов пищеварительного тракта, эндогенное питание макроорганизма, предотвращение ретроградного транспорта кишечных микроорганизмов, обеспечение ферментного гомеостазаиса макроорганизма, рекреция энзимов в составе экзокрекетов пищеварительных желез.

Список литературы

1. *Аничков С.В.* Периодическая деятельность пищеварительных путей человека // Казанский неврологический вестник. — 1914. — Т. 21, вып. 3. — С. 861–863.
1. *Anichkov S.V.* Periodic activity of digestive pathways of the humans // Kazansky nevrologicheskyy vestnik. — 1914. — Vol. 21, iss. 3. — P. 861–863.
2. *Асмаян Н.В., Судаков К.В.* Характеристика функционального состояния центра блуждающего нерва при относительном голоде и после приема пищи // Физиол. журн. СССР. — 1961. — Т. 47, № 5. — С. 604–611.
2. *Asmayan N.V., Sudakov K.V.* Features of the functional state of the vagus nerve center at relative fasting and food intake // Fiziol. zhurn. SSSR. — 1961. — Vol. 47, N 5. — P. 604–611.
3. *Бабкин Б.П.* Секреторный механизм пищеварительных желез. — М.: Медгиз, 1960. — 777 с.
3. *Babkin B.P.* Mechanism of digestive glands secretion. — M.: Medgiz, 1960. — 777 p.
4. *Богач П.Г.* Природа и физиологическое значение периодической деятельности пищеварительного тракта // Периодическая деятельность пищеварительного тракта. — Киев, 1965. — С. 22–66.
4. *Bogach P.G.* Nature and physiological value of periodic activity of the gut // Periodic activity of gut. — Kiev, 1965. — P. 22–66.
5. *Богач П.Г., Мордовцев А.И.* Периодическая деятельность пищеварительного аппарата // Физиология пищеварения: Руководство по физиологии. — Л.: Наука, 1974. — С. 594–620.
5. *Bogach P.G., Mordovtsev A.I.* Periodic activity of the digestive system // Physiology of digestion: Manual on physiology. — L.: Science, 1974. — P. 594–620.
6. *Болдырев В.Н.* Периодическая работа пищеварительного тракта при пустом желудке. — СПб: Дисерт, 1904. — 164 с.
6. *Boldyrev V.N.* Periodic activity of the gut at fasting. — SPb: thesis, 1904. — 164 p.
7. *Болдырев В.Н.* Периодическая деятельность организма у человека и высших животных. Поджелудочная железа — главный показатель процессов ассимиляции и диссимилиации во всем теле // Русский врач. — 1914. — Т. 2, № 45. — С. 1417–1425.
7. *Boldyrev V.N.* Periodic activity of human body and supreme animals. The pancreas is the main parameter of assimilation and dissimulation processes of the body // Russkiy vrach. — 1914. — Vol. 2, N 45. — P. 1417–1425.
8. *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.
8. *Veremeyenko K.N., Dosenko V.E., Kizim A.I., Terzov A.I.* Mechanisms of medical effect of systemic enzyme treatment // Vrach. delo. — 2000. — N 2. — P. 3–11.
9. *Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терзов А.И.* О механизмах лечебного действия полиэнзимных препаратов // Мистецтво лікування. — 2005. — № 4 (20). — С. 2–9.
9. *Veremeyenko K.N., Kizim A.I., Terzov A.I.* Mechanisms of medical effect of polyenzyme drugs // Mistetstvo likuyvaniya. — 2005. — N 4 (20). — P. 2–9.
10. *Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н.* Метаболическая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2011. — 404 с.
10. *Gubergrits N.B., Kazyulin A.N.* Metabolic pancreatology. — Donetsk: Lebed', 2011. — 404 p.
11. *Досенко В.Е., Веремеенко К.Н., Кизим А.И.* Современные представления о механизмах всасывания протеолитических ферментов в желудочно-кишечном тракте // Проблемы медицины. — 1999. — № 7–8. — С. 6–12.
11. *Dosenko V.E., Veremeyenko K.N., Kizim A.I.* Modern concept on absorbtion mechanisms of proteolytic enzymes in gastro-intestinal tract // Problemy meditsiny. — 1999. — N 7–8. — P. 6–12.
12. *Зунинуова С.Э.* Экскреция пепсиногена и выделение его в составе мочи в связи с периодической деятельностью желудка: Краткое содержание доклада на науч. конф. по физиологии и патологии пищеварения // Мед. журн. Узбекистана. — 1964. — № 6. — С. 29–33.
12. *Zuninova S.E.* Excretion of pepsinogen and its discharge in urine in relation to periodic stomach activity: Summary of report at scientific conference on physiology and pathology of digestion // Med. zhurn. Uzbekistana. — 1964. — N 6. — P. 29–33.
13. *Комаров Ф.И., Раннопорт С.И.* Хронобиология и хрономедицина. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
13. *Komarov F.I., Rappoport S.I.* Chronobiology and chronomedicine. — M.: Triada-Kh, 2000. — 488 p.
14. *Коротко Г.Ф.* Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 2. — С. 21–32.
14. *Korotko G.F.* Recreation of enzymes and hormones exocrine glands // Uspekhi fiziol. nauk. — 2003. — Vol. 34, N 2. — P. 21–32.
15. *Коротко Г.Ф.* Секреция поджелудочной железы. 2-е изд., доп. — Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. — 312 с.
15. *Korotko G.F.* Secretion of the pancreas. 2 изд., доп. — Krasnodar: KSMU ed., 2005. — 312 p.
16. *Коротко Г.Ф.* Желудочное пищеварение. — Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. — 256 с.
16. *Korotko G.F.* Gastric digestion. — Krasnodar: LLC BK ed. «Gruppa B», 2007. — 256 p.
17. *Коротко Г.Ф.* Пищеварение — естественная технология. — Краснодар: ЭДВИ, 2010. — 304 с.
17. *Korotko G.F.* Digestion is a natural technology. — Krasnodar: EDVI, 2010. — 304 p.
18. *Коротко Г.Ф.* Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. — Краснодар: ЭДВИ, 2011. — 144 с.
18. *Korotko G.F.* Recirculation of digestive gland enzymes. — Krasnodar: EDVI, 2011. — 144 p.
19. *Коротко Г.Ф., Камакин Н.Ф.* Анаболические влияния парентерально вводимых гидролаз пищеварительных желез // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 9. — С. 1283–1291.
19. *Korotko G.F., Kamakin N.F.* Anabolic effects of parenterally injected digestive gland hydrolases // Fiziol. zhurn. SSSR. — 1978. — Vol. 64, N 9. — P. 1283–1291.
20. *Коротко Г.Ф., Коваленко О.К.* Гидролазы лимфы, плазмы и мочи при скормлинии животным различных видов пищи // Вопр. питания. — 1976. — № 5. — С. 29–34.
20. *Korotko G.F., Kovalenko O.K.* Hydrolases of lymphatic fluid, plasma and urine at feeding animals by different types of food // Vopr. pitaniya. — 1976. — N 5. — P. 29–34.
21. *Коротко Г.Ф., Лемешкина Г.А., Курзанов А.Н.* и др. О связи гидролаз крови и содержимого тонкой кишки // Вопр. питания. — 1988. — № 3. — С. 48–52.
21. *Korotko G.F., Lemeshkina G.A., Kurzanov A.N.* et al. Relation of blood and of small intestinal content hydrolases // Vopr. pitaniya. — 1988. — N 3. — P. 48–52.
22. *Коротко Г.Ф., Пулатов А.С.* Зависимость амилолитической активности тонкой кишки от амилолитической активности крови // Физиол. журн. СССР. — 1977. — Т. 63, № 8. — С. 1180–1187.
22. *Korotko G.F., Pulatov A.S.* Relation of amyolytic activity of the small intestine to blood amyolytic activity // Fiziol. zhurn. SSSR. — 1977. — Vol. 63, N 8. — P. 1180–1187.
23. *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.
23. *Korotko G.F., Yuabova E.Yu.* The role of plasma proteins in maintenance of digestive gland enzymes homeostasis in peripheral blood // Physiology of visceral systems. — SPb, 1992. — Vol. 3. — P. 145–149.
24. *Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И.* Микроциркуляторное русло. — М.: Медицина, 1975.
24. *Kupriyanov V.V., Karaganov Ya.L., Kozlov V.I.* Microcirculation channel. — M: Medicine, 1975.
25. *Лебедев Н.Н.* Биоритмы пищеварительной системы. — М.: Медицина, 1987. — 256 с.
25. *Lebedev N.N.* Biorhythms of digestive system. — M.: Medicine, 1987. — 256 p.
26. *Мамросова Е.М.* Двигательная деятельность желудка и ее связь с секрецией желудочного сока. — Л.: Наука, 1964. — 189 с.
26. *Matrosova E.M.* Motor activity of the stomach and its relation to gastric juice secretion. — L.: Science, 1964. — 189 p.
27. *Мордовцев А.И.* Опыт анализа механизма внепищеварительной моторной деятельности желудка. — Сталинбад, 1959. — 145 с.
27. *Mordovtsev A.I.* Experience of analysis of the postprandial stomach motor activity mechanism. — Stalinobad, 1959. — 145 p.
28. *Павлов И.П.* Лекции по физиологии. Физиология пищеварения. Полн. собр. соч. — М.—Л.: Изд. АН СССР, 1952. — Т. 5. — С. 11–278.
28. *Pavlov I.P.* Lecture on physiology. Physiology of digestion. Complete works. — M. — L.: ed. USSR Academy of science, 1952. — Vol. 5. — P. 11–278.
29. *Разенков И.П.* Новые данные по физиологии и патологии пищеварения (лекции). — М., 1948. — 463 с.
29. *Razenkov I.P.* New data on physiology and pathology of digestion (lecture). — M., 1948. — 463 p.
30. *Разенков И.П.* Роль желудочно-кишечного тракта в межклеточном обмене. — Актовая речь 11 октября 1948 г. — М.: Изд-во АМН СССР, 1949. — 22 с.
30. *Razenkov I.P.* The role of gastro-intestinal tract in intermediate metabolism. — Assembly speech October, 11, 1948 — M.: Publishing house USSR Academy of medical science, 1949. — 22 p.
31. *Суходоло В.Д., Суходоло И.В.* Периодическая деятельность главных пищеварительных желез. — Томск: Изд. Томского ун-та, 1987. — 155 с.

31. Sukhodolo V.D., Sukhodolo I.V. Periodic activity of the main digestive glands. — Tomsk: ed. Tomsk university, 1987. — 155 p.

32. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.

33. Ugolev A.M. Evolution of digestion and principles of function evolution. Elements of modern functionalism. — L.: Science, 1985. — 544 p.

34. Шлыгин Г.К. Межорганный обмен нутриентами и пищеварительная система. — М.: Изд. Моск. гос. горн. ун-та, 1997. — 136 с.

35. Shlygin G.K. Interorgan nutrient exchange and digestive system. — M.: ed. Moscow state university, 1997. — 136 p.

36. Шлыгин Г.К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ. — М.: Синергия, 2001. — 232 с.

37. Shlygin G.K. The role of digestive system in metabolism. — M.: Synergiya, 2001. — 232 p.

38. Шлыгин Г.К., Василевская Л.С. Ферментовыделительные процессы поджелудочной железы во время голода // Бюлл. эксп. биол. мед. — 1974. — Т. 77. № 5. — С. 27–30.

39. Shlygin G.K., Vasilevskaya L.S. Enzyme excretion processes of the pancreas at fasting // Bull. eksp. biol. med. — 1974. — Vol. 77. N 5. — P. 27–30.

40. Boldyreff W.N. Die periodische Tätigkeit der Organismus und ihre physiologische bedeutung // Ergebn. d. Physiol. — 1929. — Bd. 29. — V. 485–645.

41. Isenman L., Liebow C., Rothman S. The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276. — P. 223–232.

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. Kawabata A., Nishikawa H., Kuroda R. et al. Proteinase-activated receptor-2 (PAR-2): regulation of salivary and pancreatic exocrine secretion *in vivo* in rats and mice // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 129. — P. 1808–1814.

44. Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.

45. 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.

46. Rothman S., Liebow C., Isenman 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 // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 257–266.

48. Vergnolle N. Modulation of visceral pain and inflammation by proteinase-activated receptors // Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 141. — P. 1264–1274.

49. Wingate D.L. Backwards and Forwards with the Migrating Complex // Dig. Dis. Sci. — 1981. — Vol. 20, N 7. — P. 641–666.

Современные взгляды на лечение желчного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом

(Обзор литературы)

О.А. Терещенко¹, А.А. Боташев¹, Ю.В. Помещик², Э.А. Петросян¹, В.И. Сергиенко³

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар
² Институт молекулярных наук им. А.И. Виртанена, Университет Восточной Финляндии, Куопио, Финляндия
³ ФГУ «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА, Москва

Modern concept of treatment of biliary peritonitis complicated by abdominal sepsis

(Review of the literature)

O.A. Tereshchenko¹, A.A. Botashev¹, Yu.V. Pomeschik², E.A. Petrosyan¹, V.I. Sergiyenko³

¹ State educational state-funded institution of higher professional education «Kuban state medical university» Ministry of healthcare of Russia, Krasnodar
² Virtanen Institute for Molecular Sciences, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland
³ Federal state institution «Scientific research institute of physical and chemical medicine» Federal Medical-Biological Agency, Moscow

Цель обзора. Проанализировать и обобщить информацию о современном лечении желчного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом.

Основные положения. Актуальность рассмотрения данной проблемы обусловлена высокой частотой ее встречаемости в послеоперационном периоде у больных желчнокаменной болезнью. Проанализированы возможности новейших методов лечения желчного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом. Подчеркнуты особенности каждого метода в алгоритме необходимых лечебных мероприятий для получения оптимальных результатов.

The aim of review. To analyze and generalize the information on up-to-date treatment of the biliary peritonitis complicated by abdominal sepsis.

Key points. The urgency of this issue is caused by its high frequency in postoperative period in patients with gallstone disease. Options of the newest methods of treatment of biliary peritonitis complicated by abdominal sepsis are analyzed. Features of each method in algorithm of essential medical actions are stressed.

Conclusion. According to analysis, that was carried out, application of combined treatment of biliary peritonitis complicated by abdominal sepsis, is the only correct decision. The further improvement of

Терещенко Олег Анатольевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет». Контактная информация: 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Петросян Эдуард Арутюнович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет». Контактная информация: superego_ksmu@mail.ru; 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Petrosyan Edward A. — MD, PhD, professor, head of the chair of operative surgery and topographical anatomy, State educational state-funded institution of higher professional education «Kuban state medical university». Contact information: superego_ksmu@mail.ru; 350063, Krasnodar, Sedin street, 4

Сергиенко Валерий Иванович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГУ «НИИ физико-химической медицины» ФМБА. Контактная информация: 119992, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

Заключение. Согласно проведенному анализу, применение комбинированного лечения желчного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, является единственно верным решением. Дальнейшее совершенствование методов лечения будет способствовать достижению лучших результатов.

Ключевые слова: желчный перитонит, абдоминальный сепсис, лечение.

В последние годы во всем мире наблюдается тенденция к увеличению числа хирургических заболеваний печени и желчевыводящих путей [13, 16, 22]. Одним из тяжелых осложнений вмешательств на печени и желчных путях является *желчный перитонит* (ЖП), частота которого составляет от 0,7 до 8% [27]. Следует отметить то обстоятельство, что ЖП, осложненный абдоминальным сепсисом, практически всегда возникает на фоне синдрома системного воспалительного ответа с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, свободных радикалов, продуктов гидроперекиси липидов и др. [27, 39, 54, 55, 69, 96] и скрытого нарушения функции печени [25].

Общезвестно, что основным способом лечения перитонита вообще и ЖП в частности является комбинированный, при котором проводится хирургическое вмешательство, направленное на устранение источника воспаления, санацию брюшной полости, антибактериальную, иммуно- и эфферентную терапию [20, 23, 25, 26, 46, 51, 58, 59, 89]. Для выполнения санации брюшной полости применяется множество антисептиков (хлоргексидин, диоксидин, дезмистин, мирамистин, натрия гипохлорит и др.) [46, 50, 67, 86].

Среди антисептиков применение *натрия гипохлорита* (НГХ) является предпочтительным [21, 36, 37, 61]. Являясь окислителем, НГХ потенцирует действие антибактериальных средств [37]. Недостатком препарата является слабый пролонгированный эффект [37, 61] и альтергирующее действие на брюшину [38, 46]. С целью невелирования данного недостатка в исследованиях [59] была предложена иммобилизованная форма 0,03% раствора НГХ в геле карбоксиметилцеллюлозы для санации брюшной полости. Предложенная форма обладает пролонгированным противовоспалительным и противоспаечным действием, биологически инертна и не оказывает негативного влияния на организм [58]. Авторами также установлено, что применение иммобилизированной формы НГХ в комплексном лечении перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, позволяет в 2 раза быстрее восстановить пропульсивную способность кишечника, в 1,8 раза снизить выраженность интоксикационного синдрома, на 16,8% уменьшить количество после-

treatment methods will promote achievement of the best results.

Key words: biliary peritonitis, abdominal sepsis, treatment.

операционных осложнений, на 10,2% снизить летальность и в 2,4 раза уменьшить выраженность спаечного процесса относительно водного раствора НГХ [58].

Важным направлением в совершенствовании методов санации брюшной полости является внедрение в абдоминальную хирургию видеолaparоскопической техники, пункционно-дренажных систем под контролем ультразвукового сканера, компьютерной томографии и др. [26, 43, 50, 51, 60, 81, 83, 85]. Однако при всей эффективности современных методов интраоперационной санации брюшной полости имеется ряд не решенных проблем. *Во-первых*, не всегда представляется возможным полностью удалить патогенную микрофлору, *во-вторых*, не удается одномоментно ликвидировать воспалительный процесс в брюшной полости и, *в-третьих*, в той или иной степени возникает синдром постсанационной интоксикации, обусловленный резорбцией из очага инфекции продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, токсическим действием антисептиков [3].

Общезвестно, что в организме существуют два основных детоксицирующих органа — печень, осуществляющая защиту организма посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы [25, 63, 74]. Снижение детоксикационной функции печени при перитоните может происходить из-за первичного повреждения эндотоксинами печеночных клеток, а также из-за срыва ее компенсаторных и адаптационных механизмов в результате воздействия биологически активных веществ. Снижение детоксикационной функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта связано с развитием дисбиоза, который способствует увеличению пропорции грамотрицательной микрофлоры и значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксина, представляющего собой липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий [31, 62].

В 1986 г. J.L. Meakins, J.S. Marshall [90] впервые выдвинули гипотезу развития полиорганной недостаточности в результате изменения проницаемости слизистой кишечника, что приводит к транслокации бактерий и эндотоксинов в портальный и системный кровотоки [17, 19, 41, 47, 48, 52,

62, 75]. В дополнение к бактериям и эндотоксинам повреждение кишечника ведет к активации нейтрофилов и выбросу медиаторов системного воспаления — цитокинов, эйкозаноидов и др. Именно синдром кишечной недостаточности обуславливает высокую летальность при перитоните в связи с прогрессирующей эндогенной интоксикацией и связанными с ней полиорганными нарушениями [11, 14, 15, 17, 25, 48].

Учитывая, что кишечная недостаточность действительно становится «мотором» танатогенеза абдоминального сепсиса в результате включения тонкой кишки в порочный круг метаболического дистресс-синдрома и угнетения интестинальных механизмов противоинфекционной защиты, ее профилактика и коррекция являются актуальными направлениями в лечении перитонита [2, 44–48, 63]. Поэтому важным этапом в алгоритме лечения становятся декомпрессия, активная санация и удаление кишечного содержимого для восстановления кровообращения в кишечной стенке, нормализации моторной и метаболической функций, снижения портальной и системной токсемии [4, 14, 15, 17, 19, 44, 64, 75, 77].

Наиболее эффективным вариантом данной процедуры при перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом, является методика назоинтестинальной интубации. Другим важным звеном является деконтаминация кишечника с применением кишечного диализа [14, 17, 19, 44, 45, 48, 52, 62, 64, 65], где в качестве диализной среды используются солевые растворы, состав которых близок к химусу [34, 41].

Часто для улучшения метаболической, антимицробной и детоксикационной функций кишечного диализа используются антигипоксанты (мафусол, натрия фумарат и др.) [1, 53, 56, 62], оксигенированные растворы (перекись водорода, озон и пр.) [30] или растворы, содержащие окислители (марганцовокислый калий, натрия гипохлорит и др.) [40, 55], способные улучшить обменные процессы в стенке кишки, добиться антимицробного и детоксикационного эффекта. Для повышения эффективности процессов реабсорбции метаболитов и выведения токсичных веществ в состав диализирующих жидкостей некоторые авторы включают осмотически активные вещества (глюкозу, многоатомные спирты — маннит, сорбит, ксилит), которые принимают участие в метаболическом процессе в качестве энергетического субстрата и транспорте токсинов через кишечный эпителий [65].

Одним из существенных компонентов лечения перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, является антибактериальная терапия, способная блокировать системный воспалительный каскад на уровне его экзогенных микробных медиаторов [24, 45, 46, 70, 93]. В этом аспекте роль полноценной антибактериальной терапии,

не заменяющей, а лишь дополняющей хирургическое лечение, трудно переоценить. К сожалению, и в этом отношении ситуация не совсем благополучна. С одной стороны, в последние годы арсенал антибактериальных средств значительно расширился — появились новые высокоэффективные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны и т. д., а с другой, при несвоевременном и неадекватном хирургическом вмешательстве даже эти антибиотики не могут помочь больному и оказать влияние на результаты лечения. Поэтому использование классических путей введения антибиотиков и всевозрастающая роль антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов не всегда обеспечивают адекватную концентрацию препаратов, что приводит к недостаточной их эффективности [24, 31, 45, 46, 51, 87].

С.В. Лохвицким и соавт. в 1992 г. представлены результаты эндолимфатического введения антибиотиков, обеспечивающего возможность достижения высокой концентрации препарата в лейкоцитах, расположенных в лимфоузлах, и доставки их клеточным транспортом в очаг воспаления. В качестве варианта включения антибиотиков в лейкоциты и другие клетки крови для дальнейшей доставки в очаг воспаления предложено использовать цитоферез. На основании фармакокинетических исследований [29] сделан вывод о том, что инкубация клеточной массы с антибиотиком приводит к насыщению препаратом клеточных элементов крови, которые переносят данный антибиотик в очаги воспаления, где лейкоциты инфильтрируют микробный фокус. Методики, основанные на использовании клеток аутокрови с целью изменения их свойств для направленного транспорта, получили название «экстракорпоральная фармакотерапия».

Большинство экспертов признают, что в ближайшие годы, к сожалению, не приходится ожидать появления новых, «прорывных» антибиотиков, более того, все острее встает проблема антибиотикорезистентности госпитальной инфекции [45, 46, 57]. Поэтому современная научная мысль идет по пути возвращения в строй ряда давно известных антибактериальных препаратов, которые либо были выведены из арсенала врача в силу своих побочных эффектов, либо проявили неизвестные ранее положительные качества [2]. Одним из таких антибиотиков является полимиксин В, проявляющий высокую активность против широкого спектра грамотрицательной флоры, включая полирезистентные штаммы, и в то же время обладающий значительной нейротоксичностью. Идея воздействовать токсичным антибиотиком на генерализованную инфекцию за пределами кровеносного русла в экстракорпоральном контуре высказана в нескольких работах [88, 98].

Позже были опубликованы результаты предварительных исследований при участии 64 больных

с абдоминальным септическим шоком по оценке эффекта гемоперфузии через колонки с полимиксином В [79]. Авторами доказано достоверное увеличение среднего артериального давления и респираторного индекса, снижение потребности в вазопрессорах и уменьшение показателей 28-дневной летальности до 32% против 53% в контрольной группе больных. Созвучные результаты получены в работе, в которой для снижения минимально-подавляющей концентрации 12 антибиотиков (карбенициллин, мономицин, полимиксин М, полимиксин В, стрептомицин, левомицетин, канамицин, эритромицин, гентамицин, тетрациклин, рифампицин, бензилпенициллин) грамположительную и грамотрицательную микрофлору, предварительно однократно обрабатывали НГХ [37]. Наиболее выраженное синергидное действие оказывал полимиксин В на клетки кишечной палочки (кратность эффекта возрасла более чем в 10 раз) и рифампицин на клетки золотистого стафилококка (кратность эффекта увеличивалась в 10 раз), что, по мнению автора, объясняется повышением проницаемости микробной стенки.

В настоящее время достаточно эффективным способом лечения перитонита считается экстракорпоральная детоксикация, позволяющая моделировать внутри и вне организма естественные процессы его очищения в случае нарушения функций органов и систем детоксикации [7, 11, 17, 23, 25, 61, 66, 67, 78, 91, 92]. Одним из перспективных методов лечения кишечной недостаточности при перитоните является энтеросорбция [6, 18, 49], механизм действия которой направлен на повышение эффективности энтеральной деконтаминации путем поглощения токсичных веществ (индол, скатол, фенол, аммиак, креатинин, меркаптан, бактериальные липополисахариды, токсические пептиды) [6, 18, 34, 41, 49], а также на возможность сорбировать патогенную микрофлору. Наиболее продолжительное детоксикационное действие при лаваже кишечника оказывают энтеросорбент (ФИШант С) с раствором хилак форте [49] и декстраны (энтеродез, гемодез, реополиглюкин) [31, 45, 46, 51, 66].

Кроме детоксикационного эффекта под влиянием энтеросорбентов происходит стимуляция ферментативной активности слизистой оболочки тонкой кишки и ее иммунного статуса, улучшение микроциркуляции, моторной и эвакуаторной функций кишки [34]. К сожалению, многие энтеросорбенты имеют низкую сорбционную емкость и не способны поглощать из желчи токсичные комплексы «эндотоксин—желчные кислоты», которые играют важную роль в сохранении «порочного эндотоксинового круга» и плохо эвакуируются по назоинтестинальному зонду. Несмотря на свою относительно малую сорбционную емкость, энтеросорбция имеет ряд преимуществ: не вызывает

повреждения элементов крови, не имеет побочных эффектов, легко переносится больными.

При лечении перитонита нашел системное применение отечественный препарат «Перфторан», который помимо газотранспортной функции обладает мембрано-стабилизирующими и сорбционными свойствами, улучшает капиллярный кровоток и оксигенацию тканей, стимулирует местный иммунитет, способствует очищению и заживлению ран [32, 43, 60]. Сообщается об успешном применении перфторана при санации брюшной полости с целью стимуляции перитонеальных макрофагов [32, 60], кишечном диализе с целью деконтаминации тонкой кишки [5].

Актуальной при перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом, остается задача применения методов экстракорпоральной гемокоррекции, способных разорвать патологический круг связей, обуславливающих прогрессирование полиорганной недостаточности, среди которых получили распространение гемофильтрация и гемодиализация [10, 11, 46, 80, 84, 97]. Так, например, *постоянная малопоточная гемофильтрация* (ПМГ) обеспечивает непрерывную элиминацию токсинов, что, по мнению ряда авторов, позволяет улучшить результаты лечения больных с полиорганной недостаточностью [80]. Преимущества данной процедуры заключаются в хорошей гемодинамической переносимости, достаточно высоком клиренсе мочевины при гиперкатаболической острой почечной недостаточности, адекватном клиренсе «средних молекул» (вазоактивных веществ, цитокинов, факторов, активирующих тромбоциты и др.), высокой биосовместимости, возможности проведения полноценного парентерального питания и необходимой инфузионной терапии [95]. При использовании ПМГ для адсорбции липополисахаридов применяются гемофильтры, содержащие полимиксин В, а для снижения в крови уровня эндотоксина и некоторых цитокинов — гемофильтры на основе диэтиламиноэтил-целлюлозы [73]. На стадии экспериментальных исследований положительные результаты показали гемофильтры с двойным красителем (метиленовый синий, кристаллический фиолетовый) и йодом [78].

Другим эффективным методом экстракорпоральной детоксикации организма при перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом, является гемодиализация — метод, основанный на комбинации двух способов массопереноса «конвекция + диффузия», которые охватывают весь спектр веществ, удаляемых при гемофильтрации и гемодиализации [68, 72, 94]. Современные высокобиосовместимые мембраны, применяемые в гемодиализах, обладают дополнительной адсорбционной активностью в отношении провоспалительных цитокинов преимущественно в первые часы лечения.

Общеизвестно, что развитие синдрома полиорганной недостаточности при перитоните, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма [28]. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур (аутоканнибализм), что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Поэтому проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения [41, 42]. Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии предупреждает транслокацию микрофлоры из кишечника, развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцита и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений [41, 42, 45, 46, 52].

В последние годы представлены доказательства доминирования у больных с перитонитом иммуносупрессорных тенденций в формировании структуры вторичной иммунной недостаточности [2, 45, 46], требующей проведения иммунотерапии [8, 12, 20, 33, 35]. Состояние иммунной системы при перитоните можно охарактеризовать как злокачественную форму внутрисосудистого воспаления, когда на фоне дисфункции эндотелия сосудов формируется мощная противовоспалительная реакция с экспрессией анергии [33, 82]. Прежде всего развивается анергия моноцитов (экспрессия HLA-DR антигена <20%), возрастает число активных юных форм нейтрофилов с повышением экспрессии CD11b, снижением экспрессии L-селектина и адгезии, ингибированием фагоцитоза, повышением проницаемости сосудистого эндотелия, увеличением миграции лейкоцитов из сосудистого русла и повреждением ими тканевого интерстиция (особенно в легких).

Таким образом, развивается полиорганная дисфункция с резким увеличением процессов апоптоза лимфоидных клеток на фоне длительного персистирования в системном кровотоке низких концентраций провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6, IL-1, IFN- γ) и усиления противовоспалительных реакций (повышение концентраций IL-4, IL-10, IL-13, антагониста рецептора к IL-1, растворимого рецептора к TNF I, II) [33, 35, 45, 80, 92, 96]. Анергия моноцитов и усиление противовоспалительной активности приводят к значительному снижению синтеза антител, особенно IgM и IgG. При этом следует отметить тот факт, что на функции лимфоцитов и гранулоцитов, находящихся в кровотоке и тканях, повлиять практически невозможно, поскольку эти

клетки уже выполняют генетически запрограммированную роль, участвуя в процессе воспаления. Новым маркером воспаления, актуальным при перитоните, вероятно, станет триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM-1).

Иммунотерапия при перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом, может способствовать: удалению возбудителей инфекции и их токсических продуктов; уменьшению проявлений системной воспалительной реакции и иммуномодуляции (путем предотвращения чрезмерной стимуляции макрофагов за счет нейтрализации циркулирующих экзо- и эндотоксинов высокими дозами поливалентных иммуноглобулинов и растворимых рецепторов к комплементу); кратковременному (менее 72 ч) подавлению воспалительной активности макрофагов и нейтрофилов — G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), пентоксифиллин, IL-13; восстановлению клеточно-опосредованного иммунитета (индометацин, IFN- γ), с тем чтобы преодолеть его посттравматический функциональный паралич [8, 12, 21, 82]. К настоящему моменту при перитоните доказанной является эффективность препаратов обогащенного иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgA + IgM] для внутривенного введения (пентаглобин) и дротрекогина альфа активированного (зигрис). Их действие связано с замещением иммунодефицита в области гуморального иммунитета и системы коагуляции. Эти препараты оказывают также иммуномодулирующее действие, влияя на цитокиновую сеть, неспецифический и клеточный иммунитет [45, 46].

Заключение

На сегодняшний день сформировано представление о лечении перитонита и сепсиса, соответствующее уровню современных знаний о системном воспалении. Получены веские аргументы о необходимости включения всего комплекса интенсивной терапии с обязательным применением таких методов экстракорпоральной детоксикации, как гемофильтрация и гемодиализация. Вместе с тем ни один из методов экстракорпоральной детоксикации не может заменить хирургическое лечение. Справедливости ради следует отметить, что атрибутивная значимость интенсивной терапии в улучшении результатов лечения абдоминального сепсиса составляет около 15%, такая же роль отводится антибактериальной терапии, остальные 70% приходится на оптимизацию хирургической тактики и диагностики [45, 46].

Список литературы

1. Абдулаев З.М. Применение мафусола в комплексном лечении синдрома энтеральной недостаточности у больных с острой кишечной непроходимостью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Махачкала, 2008. — 19 с.
1. Abdulaev Z.M. Application of mafusol in complex treatment of enteral failure syndrome at patients with acute ileus: Author's abstract. MD degree thesis. — Makhachkala, 2008. — 19 p.
2. Аверьянов А.В., Гельфанд Б.Р. Сепсис: состояние проблемы и перспективы // Анналы хир. — 2010. — № 5. — С. 5–9.
2. Averyanov A.V., Gelfand B.R. Sepsis: state-of-the-art and prospects // Annaly khir. — 2010. — N 5. — P. 5–9.
3. Афиногенов Г.Е., Краснова М.В. Хирургические инфекции / Под ред. Ерюхина И.А., Гельфанда Б.Р., Шляпникова С.А. — М.: Литтерра, 2006. — С. 152–173.
3. Afinogenov G.Ye., Krasnova M.V. Surgical infections / ed. Eryukhin I.A., Gelfand B.R., Shlyapnikov S.A. — M.: Litterra, 2006. — P. 152–173.
4. Багненко С.Ф., Белоцерковский Б.З., Брискин Б.С. и др. Перитонит / Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р., Филимонова И.М. — М.: Литтерра, 2006. — 205 с.
4. Bagnenko S.F., Belotserkovsky B.Z., Briskin B.S. et al. Peritonitis / ed. Savel'ev V.S., Gelfand B.R., Filimonov I.M. — M.: Litterra, 2006. — 205 p.
5. Белогрицев А.Н. Оценка эффективности комплексной коррекции энтерального статуса у больных перитонитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2008. — 20 с.
5. Belogrvtsev A.N. Evaluation of efficacy of complex treatment of the enteral status in patients with peritonitis: Author's abstract. MD degree thesis. — Astrakhan, 2008. — 20 p.
6. Беляков Н.А. Энтеросорбция. — Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. — 329 с.
6. Belyakov N.A. Enterosorbition. — L.: Sorption technologies center, 1991. — 329 p.
7. Бобринская И.Г., Тишков Е.А., Букаев О.Б. Гемодинамика и транспорт кислорода у больных с хирургическим сепсисом при проведении гемодифiltrации // Анестезиол. реаниматол. — 1998. — № 6. — С. 58–62.
7. Bobrinskaya I.G., Tishkov Ye.A., Bukayev O.B. Hemodynamics and transport of oxygen at patients with surgical sepsis at hemofiltration // Anesteziol. reanimatol. — 1998. — N 6. — P. 58–62.
8. Брискин Б.С., Савченко З.И. Иммунная коррекция в хирургической практике // Фарматека. — 2009. — № 16. — С. 31–37.
8. Briskin B.S., Savchenko Z.I. Immune correction in surgical practice // Farmateka. — 2009. — N 16. — P. 31–37.
9. Бульнин В.И., Глухов А.А. Лечение перитонита с применением озона и гидропрессивных технологий // Хирургия. — 1999. — № 7. — С. 9–11.
9. Bulynin V.I., Glukhov A.A. Treatment of peritonitis with application of ozone and hydropressive technologies // Khirurgiya. — 1999. — N 7. — P. 9–11.
10. Ватазин А.В., Кривцова И.В., Лобаков А.И. и др. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации при перитоните. — М.: М-Око, 1998. — 247 с.
10. Vatazin A.V., Krivtsova I.V., Lobakov A.I. et al. Filtration and combined methods of extracorporeal detoxification at peritonitis. — M.: M-Ok, 1998. — 247 p.
11. Ватазин А.В., Лобаков А.И., Фомин А.Н. Гемодифiltrация при синдроме полиорганной недостаточности у больных с перитонитом. — М.: Медицина, М-Око, 1997. — 140 с.
11. Vatazin A.V., Lobakov A.I., Fomin A.N. Hemofiltration at multiorgan failure syndrome caused by peritonitis. — M.: Medicine, M-Ok, 1997. — 140 p.
12. Винницкая Л.И., Витвицкая И.М., Попов О.Ю. Иммунная терапия сепсиса миф или реальность? // Анестезиол. реаниматол. — 1997. — № 3. — С. 89–95.
12. Vinnitskaya L.I., Vitvitskaya I.M., Popov O.Yu. Immune treatment of sepsis: myth or reality? // Anesteziol. reanimatol. — 1997. — N 3. — P. 89–95.
13. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С. 58–65.
13. Vovk Ye.I. Gallstone disease in XXI century: what new? // Lechashchy vrach. — 2011. — N 2. — P. 58–65.
14. Волков А.В. Перитонеально-энтеральный лаваж в лечении больных общим гнойным перитонитом с синдромом полиорганной недостаточности // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 1991. — 24 с.
14. Volkov A.V. Peritoneal-enteral lavage in treatment of diffuse purulent peritonitis with of multiorgan failure syndrome // Author's abstract. MD degree thesis. — Yaroslavl, 1991. — 24 p.
15. Гайн Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. — Минск, 2001. — 268 с.
15. Gain Yu.M., Leonovich S.I., Alekseyev S.A. Syndrome of enteral failure at peritonitis: theoretical and practical aspects, diagnostics and treatment. — Minsk, 2001. — 268 p.
16. Галлингер Ю.И. Лапароскопическая холецистэктомия: опыт 3165 операций // Эндоскопическая хирургия. — 2007. — № 2. — С. 3–7.
16. Gallinger Yu.I. Laparoscopic cholecystectomy: experience of 3165 operations // Endoskopicheskaya khirurgiya. — 2007. — N 2. — P. 3–7.
17. Гельфанд Б.Р., Матвеев Д.В., Сергеева Н.А. и др. Роль портальной bacteriemia и эндотоксинемии в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните // Вестн. хир. — 1992. — № 1–2–3. — С. 21–27.
17. Gelfand B.R., Matveyev D.V., Sergeeva N.A. et al. The Role of portal bacteriemia and endotoxemia in pathogenesis of multiorgan failure at peritonitis // Vestn. khir. — 1992. — N 1–2–3. — P. 21–27.
18. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Юсфов С.Г. Энтеросорбция при синдроме кишечной недостаточности // Анестезиол. реаниматол. — 1997. — № 3. — С. 34–36.
18. Gelfand B.R., Filimonov M.I., Yusufov S.G. Enterosorbition at syndrome of intestinal failure // Anesteziol. reanimatol. — 1997. — N 3. — P. 34–36.
19. Гельфанд В.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и др. Селективная деконтаминация и детоксикация желудочно-кишечного тракта в неотложной абдоминальной хирургии и интенсивной терапии // Вестн. интенсивной тер. — 1995. — № 1. — С. 8–11.
19. Gelfand V.R., Gologorsky V.A., Burnevich S.Z. et al. Selective decontamination and detoxification of gastro-intestinal tract in urgent abdominal surgery and intensive care // Vestn. intensivnoy ter. — 1995. — N 1. — P. 8–11.
20. Гостищев В.К., Станоевич У.С., Воронаева Е.А. и др. Опыт применения иммуномодуляторов в иммуно-реабилитации больных с распространенным гнойным перитонитом // Аллергол. иммунол. — 2005. — № 3. — С. 326.
20. Gostishchev V.K., Stanoyevich U.S., Voropayeva Ye.A. et al. Experience of application of immunomodulating factors in immunological rehabilitation of patients with the diffuse purulent peritonitis // Allergol. immunol. — 2005. — N 3. — P. 326.
21. Гостищев В.К., Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация в комплексном лечении гнойных заболеваний в хирургии // Хирургия. — 1994. — № 4. — С. 48–50.
21. Gostishchev V.K., Fedorovsky N.M. Indirect electrochemical detoxification in complex treatment of purulent diseases in surgery // Khirurgiya. — 1994. — N 4. — P. 48–50.
22. Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 4. — С. 64–68.
22. Grigor'yeva I.N., Malyutina S.K., Voevoda M.I. Role of lipidemia at gallstone disease // Eksp. klin. gastroenterol. — 2010. — N 4. — P. 64–68.
23. Даминова Н.М., Курбонов К.М., Махмадов Ф.И. Билиарный сепсис при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хир. гепатол. — 2011. — № 4. — С. 61–65.
23. Daminova N.M., Kurbonov K.M., Makhmadov F.I. Biliary sepsis at postoperative biliary peritonitis // Annaly khir. gepatol. — 2011. — N 4. — P. 61–65.
24. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. — СПб: Питер, 2003. — 864 с.
24. Eryukhin I.A., Gelfand B.R., Shlyapnikov S.A. Surgical infections. — SPb: Peter, 2003. — 864 p.
25. Курбонов К.М., Даминова Н.М. Печеночная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хир. — 2007. — № 4. — С. 70–72.
25. Kurbonov K.M., Daminova N.M. Liver failure at postoperative biliary peritonitis // Annaly khir. — 2007. — N 4. — P. 70–72.
26. Курбонов К.М., Даминова Н.М. Программные лапароскопические санации в лечении распространенного послеоперационного желчного перитонита // Хирургия. — 2009. — № 4. — С. 17–21.
26. Kurbonov K.M., Daminova N.M. Programmable laparoscopic sanitations in treatment of diffuse postoperative biliary peritonitis // Khirurgiya. — 2009. — N 4. — P. 17–21.
27. Курбонов К.М., Даминова Н.М., Шарипов Х.Ю. Эндотелиальная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хир. — 2008. — № 3. — С. 66–69.
27. Kurbonov K.M., Daminova N.M., Sharipov H.Yu. Endothelial failure at postoperative biliary peritonitis // Annaly khir. — 2008. — N 3. — P. 66–69.
28. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы // Вестн. интенсивной тер. — 1999. — № 3. — С. 13–17.
28. Leyderman I.N. Syndrome of multiorgan failure. Metabolic bases // Vestn. intensivnoy ter. — 1999. — N 3. — P. 13–17.
29. Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Зубцов Н.В. и др. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза // Здравоохран. Казахстана. — 1992. — № 8. — С. 22–24.
29. Lokhvitsky S.V., Gulyayev A.Ye., Zubtsov N.V. et al. Clinical pharmacokinetics of antibiotics at their introduction to cellular mass at plasmapheresis // Zdravookhr. Kazakhstan. — 1992. — N 8. — P. 22–24.
30. Майоров М.И. Влияние энтеральной оксигенации на течение послеоперационной кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 1987. — 22 с.
30. Mayorov M.I. Effect of enteral oxygenation on the course of postoperative ileus: Author's abstract. MD degree thesis. — Yaroslavl, 1987. — 22 p.
31. Мартюв Ю.Б., Подолinskiy С.Г., Кирковский В.В., Щастый А.Т. Распространенный перитонит. Основы комплексного лечения. — М.: Триада-Х, 1998. — 144 с.
31. Martov Yu.B., Podolinsky S.G., Kirkovsky V.V., Schasty A.T. Diffuse peritonitis. Bases of complex treatment. — M.: Triada-X, 1998. — 144 p.
32. Мороз В.В., Аскерханов А.Р., Гусейнов А.Г. Местное применение перфторана в лечении больных распространенным перитонитом // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. — Пущино, 2001. — С. 137–140.
32. Moroz V.V., Askerhanov A.R., Guseynov A.G. Local application of perfloran in treatment of diffuse peritonitis // Perfloranorganic compounds in biology and medicine. — Puschino, 2001. — P. 137–140.
33. Нехаев И.В., Свиридова С.П., Казанова Г.В. и др. Иммунотерапия у больных с перитонитом // Перитонит / Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р., Филимонова И.М. — М.: Литтерра, 2006. — С. 169–176.
33. Nekhayev I.V., Sviridova S.P., Kazanova G.V. et al. Immunotherapy in peritonitis // Peritonitis / ed. Savel'ev V.S., Gelfand B.R., Filimonov I.M. — M.: Litterra, 2006. — P. 169–176.
34. Нечаев Э.А., Курыгин А.А., Ханевич М.Д. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости. — СПб: Логос, Росмедполис, 1993. — 238 с.
34. Nechayev Ye.A., Kurygin A.A., Khanevich M.D. Drainage of small intestine at peritonitis and ileus. — SPb: Logos, Rosmedpolis, 1993. — 238 p.
35. Перфильев Д.В. Иммунологические аспекты послеоперационного перитонита // Хирургия. — 1998. — № 12. — С. 22–24.
35. Perfil'ev D.V. Immunologic aspects of postoperative peritonitis // Khirurgiya. — 1998. — N 12. — P. 22–24.
36. Петросян Э.А. Гипохлорит натрия в лечении гнойного перитонита // Вестн. хир. — 1993. — № 5–6. — С. 18–21.
36. Petrosyan E.A. Sodium hypochlorite in treatment of purulent peritonitis // Vestn. khir. — 1993. — N 5–6. — P. 18–21.
37. Петросян Э.А. Патогенетические принципы и обоснование лечения гнойно-хирургической инфекции методом непрямого электрохимического окисления: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1991. — 39 с.
37. Petrosyan E.A. Pathogenic principles and substantiation of treatment of purulent — surgical infection by indirect electrochemical oxidation: Author's abstract. MD degree thesis. — L., 1991. — 39 p.
38. Петросян Э.А., Авакимян С.Б., Лопунова Ж.К. Противоопухолевый эффект некоторых активных форм кислорода (ОС1-) // Науч. труды Кубанского мед. ин-та «Морфология, клиника, диагностика и лечение предопухолевых процессов и опухолей». — Краснодар, 1990. — С. 34–38.
38. Petrosyan E.A., Avakimyan S.B., Lopunova Zh.K. Antitumoral effect of selected active forms of oxygen (OS1-) // Sci. Works Kuban med. in «Morphology, clinic, diagnostics and treatment of preneoplastic processes and tumors». — Krasnodar, 1990. — P. 34–38.
39. Петросян Э.А., Боташев А.А., Терещенко О.А. и др. Продукция оксида азота тромбоцитами при экспериментальном желчном перитоните // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 10. — С. 64–66.
39. Petrosyan E.A., Botashev A.A., Tereshchenko O.A. et al. Production of nitric oxide thrombocytes at experimental biliary peritonitis // Eksp. klin. gastroenterol. — 2010. — N 10. — P. 64–66.
40. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Терещенко О.А. и др. Оценка агрегационного состояния крови при лечении желчного перитонита натрия гипохлоритом // Вестн. экспер. клин. хир. — 2012. — № 2. — С. 264–267.
40. Petrosyan E.A., Sergienko V.I., Tereshchenko O.A. et al. Evaluation of aggregation state of blood at treatment of biliary peritonitis by sodium hypochlorite // Vestn. ekspser. klin. khir. — 2012. — N 2. — P. 264–267.
41. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
41. Popova T.S., Tamazashvili T.Sh., Shestopalov A.E. Syndrome of intestinal failure in surgery. — M.: Medicine, 1991. — 240 p.
42. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М.: М-Вести, 2002. — 320 с.
42. Popova T.S., Tamazashvili T.Sh., Shestopalov A.Ye., Leyderman I.N. Nutritional support of patients in critical states. — M.: M-Vesti, 2002. — 320 p.
43. Рагимов Р.М. Применение озонированного перфторана

- в комплексном лечении острых перитонитов и профилактике послеоперационных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Махачкала, 2010. — 39 с.
43. *Ragimov R.M.* Application of ozonized perftoran in complex treatment of acute peritonites and prophylaxis of postoperative complications: Author's abstract. MD degree thesis. — Makhachkala, 2010. — 39 p.
 44. *Савельев В.С., Болдин Б.В., Гельфанд Б.Р.* и др. Влияние зондовой декомпрессии кишечника на портальную и системную бактериемию у больных перитонитом // Хирургия. — 1993. — № 10. — С. 25–29.
 44. *Savel'ev V.S., Boldin B.V., Gelfand B.R.* et al. Effect of tube decompression of intestine on portal and systemic bacteriemia at patients with peritonitis // Khirurgiya. — 1993. — N 10. — P. 25–29.
 45. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р.* Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. — М.: МИА, 2010. — 352 с.
 45. *Savel'ev V.S., Gelfand B.R.* Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. — M.: MIA, 2010. — 352 p.
 46. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И.* Перитонит (практическое руководство). — М.: Литтерра, 2006. — 189 с.
 46. *Savel'ev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I.* Peritonitis (practical guide). — M.: Litterra, 2006. — 189 p.
 47. *Савельев В.С., Лубянский В.Г., Петухов В.А.* Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии // Анналы хир. — 2005. — № 6. — С. 39–42.
 47. *Savel'ev V.S., Lubyansky V.G., Petukhov V.A.* Dysmetabolic consequences of intestinal failure syndrome in abdominal surgery // Annaly khir. — 2005. — N 6. — P. 39–42.
 48. *Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В.* и др. Синдром кишечной недостаточности в urgentной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. — 2005. — № 4. — С. 30–37.
 48. *Savel'ev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V.* et al. Syndrome of intestinal failure in urgent abdominal surgery: new methodical approaches to treatment // Trudny patsient. — 2005. — N 4. — P. 30–37.
 49. *Савельев В.С., Петухов В.А., Сон Д.А.* и др. Новый метод энтеросорбции при синдроме кишечной недостаточности // Анналы хир. — 2005. — № 1. — С. 29–32.
 49. *Savel'ev V.S., Petukhov V.A., Son D.A.* et al. The new method of enterosorbition at syndrome of intestinal failure // Annaly khir. — 2005. — N 1. — P. 29–32.
 50. *Савельев В.С., Филимонов М.И.* Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита // Анналы хир. — 1998. — № 2. — С. 25–29.
 50. *Savel'ev V.S., Filimonov M.I.* Programmed peritoneal lavage in treatment of the diffuse peritonitis // Annaly khir. — 1998. — N 2. — P. 25–29.
 51. *Сажин В.П., Авдовенко А.П., Юрищев В.А.* Современные тенденции хирургического лечения перитонита // Хирургия. — 2007. — № 11. — С. 36–39.
 51. *Sazhin V.P., Avdovenko A.P., Yurishchev V.A.* Modern lines of surgical treatment of a peritonitis // Khirurgiya. — 2007. — N 11. — P. 36–39.
 52. *Саидмуратов А.С.* Энтеральная недостаточность и ее коррекция при перитоните: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Душанбе, 2009. — 19 с.
 52. *Saidmuratov A.S.* Enteral failure and its treatment at peritonitis: Author's abstract. MD degree thesis. — Dushanbe, 2009. — 19 p.
 53. *Селиванов Е.А., Ханевич М.А., Слепнева А.В., Старокон П.М.* Использование мафузола в лечении больных перитонитом // Terra medica. — 1998. — № 3. — С. 31–32.
 53. *Selivanov Ye.A., Khanevich M.A., Slepneva A.V., Starokon P.M.* Application of mafusol in treatment of peritonitis // Terra medica. — 1998. — N 3. — P. 31–32.

54. *Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Боташев А.А.* и др. Роль системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе желчного перитонита // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. — 2011. — № 2. — С. 60–63.
54. *Sergienko V.I., Petrosyan E.A., Botashev A.A.* et al. The role of systemic inflammatory response and endothelial dysfunction in pathogenesis of biliary peritonitis // Vestn. Volgogradskogo gos. med. un-ta. — 2011. — N 2. — P. 60–63.
55. *Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Боташев А.А.* и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции при экспериментальном желчном перитоните // Хирургия. — 2012. — № 3. — С. 54–58.
55. *Sergiyenko V.I., Petrosyan E.A., Botashev A.A.* et al. Endothelial dysfunction and methods of its treatment at experimental biliary peritonitis // Khirurgiya. — 2012. — N 3. — P. 54–58.
56. *Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д.* и др. Использование антигипоксантных инфузионных растворов в хирургии // Вестн. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. — 2011. — № 1. — С. 87–92.
56. *Sofronov G.A., Selivanov Ye.A., Khanevich M.D.* et al. Application of antihypoxant infusion solutions in surgery // Vestn. Nats. med.-hir. tsentra im. N.I. Pirogova — 2011. — N 1. — P. 87–92.
57. *Страчуцкий Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н.* Антибактериальная терапия: Практическое руководство. — М., 2000. — С. 114–119.
57. *Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlova S.N.* Antibacterial therapy: Practical manual. — M., 2000. — P. 114–119.
58. *Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Букреева А.Ye.* и др. Применение иммобилизованных форм гипохлорита натрия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита // Вестн. хир. — 2011. — № 6. — С. 32–36.
58. *Sukovatykh B.S., Blinkov Yu.Yu., Bukreyeva A.E.* et al. Application of the immobilized forms of sodium hypochlorite in complex treatment of the diffuse purulent peritonitis // Vestn. khir. — 2011. — N 6. — P. 32–36.
59. *Суковатых Б.С., Блинкова Ю.Ю., Ештокина С.А.* и др. Иммобилизованные формы гипохлорита натрия в комплексном лечении распространенного перитонита, осложненного тяжелым абдоминальным сепсисом // Анналы хир. — 2009. — № 2. — С. 59–63.
59. *Sukovatykh B.S., Blinkova Yu.Yu., Yeshtokina S.A.* et al. Immobilized forms of sodium hypochlorite in complex treatment of diffuse peritonitis complicated by severe abdominal sepsis // Annaly khir. — 2009. — N 2. — P. 59–63.
60. *Федоров Б.Д.* Оценка эффективности внутрибрюшного применения перфторана при этапных лапаросанациях у больных перитонитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2005. — 16 с.
60. *Fedorov B.D.* Evaluation of efficacy of intraabdominal perftoran at step-wise laparosonation at peritonitis: Author's abstract. MD degree thesis. — Astrakhan, 2005. — 16 p.
61. *Федоровский Н.М.* Непрямая электрохимическая детоксикация (Окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза). — М.: Медицина, 2004. — 143 с.
61. *Fedorovsky N.M.* Indirect electrochemical detoxification (Oxidation of blood and plasma in treatment of surgical endotoxiosis). — M.: Medicine, 2004. — 143 p.
62. *Ханевич М.Д.* Синдром энтеральной недостаточности при перитоните и кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1993. — 44 с.
62. *Khanevich M.D.* Syndrome of enteral failure at peritonitis and ileus: Author's abstract. PhD degree thesis. — SPb, 1993. — 44 p.
63. *Хрупкин В.И., Алексеев С.А.* Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным пери-

- тонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса // Вестн. хир. — 2004. — № 2. — С. 46–49.
63. *Khrupkin V.I., Alekseyev S.A.* Syndrome of enteral failure at patients with the diffuse peritonitis: evaluation of severity and outcomes // Vestn. khir. — 2004. — N 2. — P. 46–49.
 64. *Шапринский В.О.* Декомпрессия кишечника при энтеральной недостаточности при послеоперационном перитоните // Клин. хир. — 1998. — № 2. — С. 8–9.
 64. *Shaprinsky V.O.* Decompression of intestine at enteral failure at postoperative peritonitis // Klin. khir. — 1998. — N 2. — P. 8–9.
 65. *Шаркова Л.И.* Интестинальный диализ в лечении острой ишемии тонкой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1990. — 22 с.
 65. *Sharkova L.I.* Intestinal dialysis for acute ischemia of the small intestine: Author's abstract. MD degree thesis. — Minsk, 1990. — 22 p.
 66. *Шевцова О.М.* Активная детоксикация в лечении абдоминального сепсиса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Воронеж, 2009. — 42 с.
 66. *Shevtsova O.M.* Active detoxification in treatment of abdominal sepsis: Author's abstract. PhD degree thesis. — Voronezh, 2009. — 42 p.
 67. *Шенгуннов Ю.М.* Послеоперационный перитонит. Ранняя диагностика и особенности лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Воронеж, 1998. — 41 с.
 67. *Sheptunov Yu.M.* Postoperative peritonitis. Early diagnostics and features of treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. — Voronezh, 1998. — 41 p.
 68. *Яковлева И.И., Тимохов В.С., Пестряков Е.В.* и др. Системная гемодинамика при постоянной гемодиализации у больных с септическим шоком // Анестезиол. реаниматол. — 2002. — № 2. — С. 63–66.
 68. *Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Pestryakov Ye.V.* et al. Systemic hemodynamics at constant hemodiafiltration at septic shock // Anesteziol. reanimatol. — 2002. — N 2. — P. 63–66.
 69. *Asea A., Rehli M., Kabingu E.* et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of tolllike receptor (TLR) 2 and TLR4 // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277, N 17. — P. 15028–15034.
 70. *Barthlen W., Bartels H., Bush R., Siewert J.* Prognosefaktoren diffusen peritonitis // Langenbecks Arch. Chir. — 1992. — Vol. 377, N 2. — P. 89–93; 324.
 71. *Bellomo R., Farmer M., Wright C.* et al. Treatment of sepsis-associated severe acute renal failure with continuous hemodiafiltration: clinical experience and comparison with convectional dialysis // Blood Purif. — 1995. — Vol. 13, N 5. — P. 246–254.
 72. *Bellomo R., Ronco C.* Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit // Kidney Intern. — 1998. — Vol. 53, N 66. — P. 125–128.
 73. *Bengsch S., Bengsch S., Boos K.S.* et al. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study // Shock. — 2005. — Vol. 23, N 6. — P. 494–500.
 74. *Berger D., Buttenschoen K.* Management of abdominal sepsis // Langenbecks Arch. Surg. — 1998. — Vol. 383, N 1. — P. 35–43.
 75. *Bounous G.* The intestinal factor in MOF and shock // Surgery. — 1990. — Vol. 107, N 1. — P. 118–119.
 76. *Buckley J.G.* Biliary peritonitis following Wallstent insertion // Clin. Radiol. — 1994. — Vol. 49, N 2. — P. 145.
 77. *Castancio A.M., Bounous G., Balzola F.* The role of the intestine in pathogenesis of MOF // Riv. Ital. Nutr. Parenter. Enterale. — 1990. — Vol. 8, N 1. — P. 1–5.
 78. *Cesario T., Owens W., Shanbrom E.* A unique method for the removal of infectious agents from plasma or serum. Plasma product biotechnology meeting, 2007 // Abstract book. — 2007. — P. 83.
 79. *Cruz D.N., Ricci Z., Ronco C.* Clinical review: RIFLE and AKIN — time for reappraisal // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13, N 3. — P. 211.

80. *De Vriese A.S., Colardyn F.A., Philippe J.J.* et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10, N 4. — P. 846–853.
81. *Eypasch E., Menningen R., Paul A.* et al. Value of laparoscopy in diagnosis and therapy of the acute abdomen // Zentralbl. Chir. — 1993. — Vol. 118, N 12. — P. 726–732.
82. *Faist E., Schinkel C., Zimmer S.* Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in humans is caused by defective transmembrane signaling // J. Nrauma. — 1993. — Vol. 34, N 6. — P. 846–853.
83. *Guzman V.G., Guerrero T.S., Lluch M.C.* et al. Effectiveness of collagen-gentamicin implant for treatment of «dirty» abdominal wounds // World J. Surg. — 1999. — Vol. 23, N 2. — P. 123–126.
84. *Honore P.M., James J., Wanthier M.* et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28, N 11. — P. 3581–3587.
85. *Koperna T., Schulz F.* Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems? // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 2. — P. 180–186.
86. *Kronborg O.* Surgical treatment of diffuse peritonitis caused by perforated perisigmoiditis. A prospective, randomized study // Ugekr. Laeger. — 1994. — Vol. 14, N 7. — P. 970–973.
87. *Kurawinski T.R., Ciesielski L., Jarkowska I.* Cell mediated immunity in diffuse bacterial peritonitis // Pol. Med. J. — 1991, N 45–47. — P. 861–864.
88. *Kushi H., Miki T., Okamoto K.* et al. Earlyhemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation // Crit. Care. — 2005. — Vol. 9, N 6. — P. 653–661.
89. *Maheshwari M., Parekh B.R., Lahoti B.K.* Biliary peritonitis: A rare presentation of perforated choledochal cyst // Indian Pediatr. — 2002. — Vol. 39. — P. 588–592.
90. *Meakins J.L., Marshall J.S.* The gastrointestinal tract: the «motor» OF MSOF // Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121, N 2. — P. 197–201.
91. *Ozmen V., Thomas W.O., Healy J.T.* et al. Irrigation of the abdominal cavity in the treatment of experimentally induced microbial peritonitis: efficacy of ozonated saline // Am. Surg. — 1993. — Vol. 59, N 5. — P. 297–303.
92. *Pinsky V., Vincent J.L., Deviere J.* Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality // Chest. — 1993. — Vol. 103. — P. 565–575.
93. *Risti B., Meyenberger C., Weinrich T.* Intra-abdominal infections // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1994. — Vol. 124, N 25. — P. 1090–1095.
94. *Ronco C., Bellomo R., La Greca G.* High volume hemofiltration // Contrib. Nephrol. — 2001. — Vol. 132. — P. 375–382.
95. *Schiffli H., Lang S.M., Fischer R.* Daily haemodialysis and the outcome of acute renal failure // Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 305–310.
96. *Shan Y.X., Jin S.Z., Liu Y., Liu S.Z.* Ionizing radiation stimulates secretion of proinflammatory cytokines: dose-response relationship, mechanisms and implications // Radiat. Environ. Biophys. — 2006. — Vol. 46, N 1. — P. :21–29.
97. *Tetta C., Bellomo R., Kellum J.* et al. High volume hemofiltration in critical ill patients: why, when and how? // Contrib. Nephrol. — 2004. — Vol. 144. — P. 362–375.
98. *Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J.* et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection // Shock. — 2005. — Vol. 23, N 5. — P. 400–405.

Роль эмоциональных расстройств, личностных особенностей и нарушения интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника

Е.А. Полуэктова¹, А.А. Курбатова¹, Г.Е. Рупчев²,
А.А. Шептулин¹, В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО

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

²Лаборатория психофармакологии ФГБУ НЦПЗ РАМН

Role of emotional disorders, personality features and disorders of intraceptive sensation in development of somatic symptoms at irritable bowel syndrome

Ye.A. Poluektova¹, A.A. Kurbatova¹, G.Ye. Rupchev², A.A. Sheptulin¹, V.T. Ivashkin¹

¹Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ministry of healthcare of the Russian Federation

²Psychopharmacology laboratory, Federal state-funded institution Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences

Цель исследования. Оценить наличие эмоциональных нарушений, личностных особенностей и особенностей интрацептивных ощущений у лиц, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК), а также влияние выявленных изменений на тяжесть течения заболевания.

Материал и методы. Обследовано 30 пациентов с подтвержденным диагнозом СРК. Такие критерии, как количество дней плохого самочувствия за истекший год, количество обращений за медицинской помощью за тот же период, уровень боли в животе по ВАШ, частота стула (количество дефекаций в сутки при СРК-Д и количество дефекаций в неделю при СРК-З) учитывались при проведении корреляций между тяжестью заболевания

Aim of investigation. To estimate emotional disorders, personality features and features of intraceptive sensations in patients with *irritable bowel syndrome* (IBS), as well as the effect of revealed changes on disease severity.

Material and methods. Overall 30 patients with confirmed diagnosis of IBS were studied. Number of days of feeling sick for the last year, number of medical encounters for the same time, intensity of abdominal pain according to VAS, frequency of bowel movements per day (number of defecations per day at IBS-D and number of defecations per week at IBS-C) were taken into account in correlation to disease severity and severity of anxiety and depression according to respective scales, to personality features of patients, and also to

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт отделения общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: polouektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1
Poluektova Yelena A — MD, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: polouektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

и степенью выраженности тревоги и депрессии по соответствующим шкалам, между личностными особенностями больных, а также между структурой и объемом индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений.

Проводилось углубленное обследование, включавшее в себя тестирование для определения: ведущих черт характера пациента, его эмоциональных особенностей (*индивидуальный типологический опросник* – ИТО); структуры и объема индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений (тест выбора дескрипторов интрацептивных ощущений); наличия эмоциональных нарушений (соответствующие шкалы Гамильтона для тревоги и депрессии – HARS, HDRS).

Результаты. При анализе уровня тревоги с симптомами, определяющими тяжесть течения заболевания, выявлена умеренная прямая корреляция общего балла по HARS с выраженностью нарушений стула при запорах и количеством дней с симптомами СРК за истекший год ($p=0,07$). При проведении анализа уровня депрессии (общий балл по HDRS) с симптомами, влияющими на тяжесть течения заболевания, обнаружена статистически достоверная прямая умеренная корреляция тяжести депрессивного расстройства со степенью нарушений стула (как для СРК-Д, так и для СРК-З) и количеством дней с симптомами СРК за истекший год ($p=0,023$; $0,025$ и $0,026$ соответственно).

На уровне статистической тенденции установлены следующие корреляции между результатами тестирования пациентов по ИТО и симптомами, определяющими тяжесть течения заболевания: умеренно выраженная отрицательная корреляция между шкалой экстраверсии и количеством обращений за медицинской помощью по поводу СРК за истекший год ($p=0,05$), между шкалой тревожности и степенью нарушений стула как при СРК-Д, так и при СРК-З ($p=0,05$; $p=0,06$); на уровне статистической достоверности – умеренно выраженная отрицательная корреляция между шкалой лабильности и количеством обращений за медицинской помощью по поводу СРК ($p=0,022$).

При сравнении выраженности симптомов, определяющих тяжесть заболевания, в группах больных, образованных на основании проведения кластерного анализа результатов теста выбора дескрипторов интрацептивных ощущений, можно отметить увеличение выраженности симптомов СРК от 3-го к 1-му кластеру.

Заключение. Тяжесть течения СРК (частота обращений за медицинской помощью общее число дней плохого самочувствия в году и др.) определяется выраженностью тревожно-депрессивных расстройств (по шкалам HARS и HDRS), нарушением социальной адаптации (по тесту ИТО) и искажением восприятия собственного тела (по тесту выбора дескрипторов интрацептивных ощущений), что следует учитывать при назначении соответствующего лечения.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, эмоциональные нарушения, личностные особенности, нарушение восприятия внутренних телесных ощущений.

pattern and volume of individual dictionary for description of internal somatic sensations.

Profound investigation including application of questionnaires was carried out for assessment of: dominating personality traits of the patient, his/her emotional features (*individual typological questionnaire* – ITQ); structure and bulk of individual dictionary for description of internal somatic sensations (test of intraceptive sensation descriptors choice); presence of emotional disorders (respective scales of Hamilton test for anxiety and depression – HARS, HDRS).

Results. At analysis of anxiety level with symptoms determining disease severity, moderate positive correlation of total HARS score with severity of disorders of defecation at constipation and number of days with IBS symptoms for the last year ($p=0,07$) was revealed. At analysis of depression level (total score on HDRS) with symptoms representing severity of disease, statistically significant positive moderate correlation with severity of depressive disorder with degree of disorders of defecation (both for IBS-D, and for IBS-C) and quantity of days with IBS symptoms for the last year was found out ($p=0,023$; $0,025$ and $0,026$ respectively).

Following correlations between ITQ questionnaire results and symptoms of disease severity were detected as statistical trend: moderate negative correlation between extraversion scale and number of IBS-related medical encounters for the last year ($p=0,05$), between anxiety scale and degree of disorders of defecation both at IBS-D, and at IBS -C ($p=0,05$; $p=0,06$); at the level of statistical significance moderate negative correlation between lability scale and quantity of IBS-related medical encounters ($p=0,022$) was revealed.

At comparison of intensity of symptoms representing severity of disease, in groups of patients formed according to cluster analysis results of the test of intraceptive sensation descriptors choice, it was possible to reveal increase of severity of IBS symptoms from the 3rd to the 1st cluster.

Conclusion. Severity of IBS (quantity of medical encounters, total number of days of feeling sick per year, etc.) is determined by severity of anxiety and depressive disorders (by HARS and HDRS scales), disorder of social adaptation (by ITQ test) and distortion of body perception (by test of intraceptive sensation descriptors choice), that it is necessary to take into account at treatment prescription.

Key words: irritable bowel syndrome, emotional disorders, personal features, disorder of perception of internal somatic sensations.

Важность изучения проблемы функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), в частности *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), обусловлена значительной распространенностью этого заболевания, выраженным снижением уровня качества жизни больных, а также существенными экономическими затратами на обследование и лечение пациентов, страдающих СРК. Другим фактором, определяющим актуальность проблемы функциональных расстройств ЖКТ, является недостаточная изученность их патогенеза и соответственно отсутствие схем рационального обследования и оптимального лечения таких больных.

Большое внимание в последних публикациях, посвященных патогенезу СРК, уделяется исследованию расстройств функции плотных контактов между эпителиальными клетками кишечника, изменений цитокинового баланса слизистой оболочки кишечника, роли местных воспалительных изменений в механизме развития рассматриваемого заболевания. Однако взаимосвязь данных изменений между собой и степень их участия в патогенезе функциональных нарушений ЖКТ остаются пока недостаточно изученными [7, 10].

На структурные изменения, наличие которых при СРК уже можно считать доказанным, накладываются психологические и личностные особенности больных, которые могут оказывать влияние на клиническую картину заболевания [3]. Так, у всех пациентов с СРК выявляются эмоциональные нарушения в виде тревожного и/или депрессивного расстройства [4].

Кроме того, усредненный профиль личности больного, страдающего СРК, включает в себя такие характеристики, как повышенная тревожность, низкий уровень самостоятельности и стратегий совладания с неблагоприятными жизненными ситуациями, склонность к формированию зависимого поведения, трудности контроля импульсивных побуждений, неспособность к самостоятельному планированию деятельности в сочетании с ограничением психологических возможностей для работы в коллективе. Указанные особенности могут служить фоном для возникновения аггравации соматических симптомов [1].

Обсуждается также наличие у таких больных особенностей восприятия своего тела и корреляции выявленных изменений с выраженностью и особенностями соматических симптомов заболевания [2].

Исследование, проведенное в нашей клинике, позволило комплексно оценить эмоциональные нарушения, личностные особенности и особенности интрацептивных ощущений у лиц, страдающих синдромом раздраженного кишечника, и влияние выявленных изменений на тяжесть течения заболевания.

Цель исследования состояла в оценке эмоциональных расстройств, особенностей характера,

темперамента и восприятия внутренних телесных ощущений, которые могут быть ответственны за развитие симптомов заболевания.

Материал и методы исследования

С октября 2007 г. по февраль 2011 г. в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было обследовано 30 пациентов с диагнозом СРК. Диагноз устанавливался на основании исключения органической патологии ЖКТ по результатам проведенного обследования и соответствия клинической картины заболевания Римским критериям III.

Такие критерии, как количество дней плохого самочувствия за истекший год, количество обращений за медицинской помощью за тот же период, уровень боли в животе по ВАШ, частота стула (количество дефекаций в сутки при СРК с преобладанием диареи – СРК-Д и количество дефекаций в неделю при СРК с преобладанием запоров – СРК-З), учитывались для оценки тяжести заболевания при проведении корреляций между степенью тяжести выявленной патологии и выраженности тревоги и депрессии по соответствующим шкалам, личностными особенностями больных, а также структурой и объемом индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений.

У 15 больных (9 женщин, 6 мужчин) отмечался клинический вариант СРК-Д, у 15 больных (11 женщин и 4 мужчины) – СРК-З.

Длительность анамнеза у пациентов с СРК-Д составила 24 [18,5; 73,3] мес, у пациентов с СРК-З – 60,0 [28,1; 133,2] мес; диагноз был установлен соответственно в возрасте 29,0 [26,2; 38,3] и 28,0 [26,2; 38,3] лет. Различия по данным показателям не достигали статистически значимого уровня (p>0,05).

У 14 человек, страдавших СРК-Д, начало заболевания было связано с перенесенным психоэмоциональным стрессом, в группе с СРК-З его влияние отмечено у 13 больных. Статистически значимых различий между этими показателями также не выявлено (p>0,05).

Проводилось углубленное обследование, включавшее в себя тестирование для определения: ведущих черт характера пациента, его эмоциональных особенностей (*индивидуальный типологический опросник* – ИТО); структуры и объема индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений (тест выбора дескрипторов интрацептивных ощущений); наличия эмоциональных нарушений (соответствующие шкалы для тревоги и депрессии Гамильтона – HARS, HDRS). При психологическом тестировании в качестве группы контроля были обследованы 15 здоровых

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов с СРК и лиц контрольной группы по полу и возрасту

Показатель	СРК-Д	СРК-З	Контрольная группа	p
Женщины, n (%)	9 (60,0)	12 (80,0)	13 (86,7)	>0,05
Мужчины, n (%)	6 (40,0)	3 (20,0)	2 (13,3)	
Возраст Me [–ДИ;+ДИ]	32 [30,0; 43,3]	32 [26,4; 39,2]	31 [27,4; 33,7]	>0,05

Таблица 2

Выраженность клинических симптомов, определяющих тяжесть заболевания, в группах больных, образованных по результатам кластерного анализа теста «Классификация ощущений»

Показатель	Кластеры ДИО			p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Боль (ВАШ)	6,0 [2,4; 8,4]	7,5 [5,7; 8,6]	4,0 [3,5; 5,3]	0,213	0,355	0,004*
Диарея, дней в неделю	6,0 [3,4; 8,1]	5,5 [2,5; 8,0]	5,0 [3,8; 6,5]	0,665	0,571	0,850
Запор, число дефекаций в неделю	1,0	2,0 [1,6; 2,8]	2,0 [1,4; 2,4]	1,000	1,000	0,424
HARS, балл	32,0 [22,6; 40,2]	24,0 [16,4; 27,4]	23,0 [16,9; 26,1]	0,046#	0,052#	0,865
HDRS, балл	32,0 [24,5; 37,5]	20,0 [13,3; 24,9]	23,5 [18,4; 25,2]	0,014*	0,015*	0,396
Количество обращений за медицинской помощью в год	10,0 [1,3; 12,3]	2,0 [0,5; 4,1]	2,0 [1,2; 3,1]	0,062#	0,043#	1,000
Общее число дней плохого самочувствия в год	335,0 [227,7; 365,0]	200,0 [46,8; 235,5]	100,0 [56,6; 182,6]	0,016*	0,005*	0,651

*Статистически достоверно; #Статистическая тенденция.

добровольцев, не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Индивидуальный типологический опросник. С помощью ИТО определяются ведущие черты характера пациента, его эмоциональные особенности, сила и направленность основных мотиваций, преобладающий стиль познавательной деятельности, степень подчиняемости, наличие лидерских черт, устойчивость или, напротив, гибкость в отношениях с окружающими, степень уравновешенности, склонность к риску или осторожности, чувствительность к переживаниям других людей или жесткость. Кроме того, по результатам тестирования можно определить, в благоприятной ли жизненной ситуации находится испытуемый.

Опросник содержит 91 пункт и представляет собой краткий и простой по содержанию тест, который обрабатывается при помощи специального ключа-шаблона, после чего проводится количественная оценка степени выраженности каждого индивидуально-типологического свойства и их сочетаний. Результаты отражаются в цифрах в виде показателей по каждой из шкал – от 0 до 9, а также в виде графика, в котором каждой тенденции противопоставляется антитенденция.

Показатели анализируются следующим образом: 1–4 балла – норма; 5–7 – акцентуированная личность; 8–9 баллов – состояние выраженной эмоциональной напряженности, что может приводить к затрудненной адаптации [6].

Тест выбора дескрипторов интрацептивных ощущений (ДИО), или «Классификация ощущений». Результаты проведения теста (табл. 2) позволяют определить структуру и объем индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений. Работа с методикой осуществляется в несколько этапов. Испытуемому предлагается 80 предварительно отобранных слов, из которых он должен выбрать на первом этапе те, которые, как ему кажется, подходят для описания внутреннего состояния человека. На втором этапе определяется общий объем интрацептивного словаря – выделяются те ощущения, которые были пережиты пациентом когда-либо. На третьем этапе выбираются слова, подходящие для описания своих текущих болезненных ощущений.

При обследовании больных на базе УКБ № 2 тест выбора ДИО был частично изменен. Пациентам и лицам контрольной группы предлагалось выделить из списка те ощущения, которыми можно описать их состояние в момент плохого самочувствия, болезни. На основе выбранных дескрипто-

Таблица 3

Корреляция между уровнем тревоги (общий балл по HARS) и симптомами, определяющими тяжесть течения СРК

Показатель	r	p
Диарея, дней в неделю	0,41	0,15
Запор, число дефекаций в неделю	−0,33	0,07#
Число дней с симптомами СРК в год	0,33	0,07#
Боль (ВАШ)	0,17	0,36
Количество обращений за медицинской помощью по поводу СРК в год	0,13	0,47

#Различия на уровне статистической тенденции.

ров телесных ощущений вычислялся абсолютный показатель выбора в процентах, их соотношение в соответствии с классами «части речи», конкретных, диффузных слов, метафор и т. д. [5].

HARS. Шкала используется для оценки состояния пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства и для оценки тревоги у лиц, страдающих другими расстройствами (в том числе соматоформными), предназначена для выявления конституциональной тревожности и ситуационной тревоги. Заполняется при проведении клинического интервью. Содержит перечень из 14 групп симптомов, касающихся психических и соматических аспектов тревоги.

Задаваемые вопросы адресуются к состоянию пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. По каждому пункту необходимо выбрать значение, наиболее соответствующее степени выраженности симптомов. Значение баллов по всем 14 пунктам ранжируется от 0 до 4 (0 — отсутствует, 1 — слабой степени, 2 — умеренной степени, 3 — тяжелой степени, 4 — очень тяжелой степени). Суммарный балл принимает значения в интервале от 0 до 56. Общепринятой является следующая градация тревожности: 0–7 баллов — тревоги нет, 8–19 баллов — симптомы тревоги, 20 и более баллов — тревожное состояние. При паническом расстройстве суммарный балл достигает 25–27 [9].

HDRS. Шкала служит для оценки состояния больных с депрессивными расстройствами. Заполняется при проведении клинического интервью. Задаваемые вопросы, как и при заполнении HARS, адресуются к состоянию пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. Суммарный балл определяется по первым 17 пунктам, 9 из которых оцениваются по баллам от 0 до 4, а 8 — от 0 до 2. Четыре последних пункта шкалы Гамильтона (с 18-го по 21-й) необходимы для определения подтипов депрессивного расстройства. Баллы по ним не учитываются при подсчете суммарного балла шкалы, определяющего тяжесть депрессивного расстройства. Суммарный балл первых 17 пунктов ранжируется следующим образом: 0–7 — норма; 8–13 — легкое депрессивное расстройство; 14–18 — депрессивное расстрой-

ство средней степени тяжести; 19–22 — тяжелой степени; более 23 — крайне тяжелой степени [8].

Статистическая обработка материала. Полученные в ходе исследования результаты обрабатывались с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.).

Результаты исследования

Тестирование больных по шкале HARS.

Из результатов проведенного тестирования следует, что в группе пациентов с СРК-Д отмечалась тенденция к более выраженным тревожным переживаниям — озабоченности, ожиданию свершения чего-либо плохого. В данной группе определялась также тенденция к более высокой частоте переживания соматических сенсорных, респираторных, гастроинтестинальных симптомов и симптомов со стороны мочеполовой системы.

В целом в группе СРК-Д выраженность тревоги на уровне тяжелой степени наблюдалась у 9 пациентов (60%), а в группе СРК-З — только в 2 случаях.

Проведен корреляционный анализ уровня тревоги с симптомами, определяющими тяжесть течения заболевания. На уровне статистической тенденции отмечена умеренная прямая корреляция общего балла по HARS с выраженностью нарушений стула при запорах и количеством дней с симптомами СРК за истекший год (табл. 3).

Тестирование больных по шкале HDRS.

При использовании шкалы HDRS в группе пациентов с СРК-Д выявлена тенденция ($p=0,06$) к более выраженным депрессивным переживаниям — подавленность, безнадежность, беспомощность, чувство собственной малоценности. В данной группе депрессия тяжелой степени (депрессивное настроение определялось невербально на основании позы, мимики, голоса, плаксивости) отмечалась у 8 пациентов, а в группе СРК-З — у 3. В этой группе чаще регистрировались также желудочно-кишечные соматические симптомы ($p<0,05$) и общие соматические проявления — тяжесть в конечностях, спине, голове, мышечные боли, чувство утраты энергии или упадка сил ($p<0,05$).

В целом в группе СРК-Д на основе суммарного балла по первым 17 пунктам уровень

Таблица 4

Корреляция между уровнем депрессии (общий балл по HDRS) и симптомами, определяющими тяжесть течения СРК

Показатель	r	p
Диарея, дней в неделю	0,41	0,023*
Запор, число дефекаций в неделю	−0,41	0,025*
Число дней с симптомами СРК в год	0,41	0,026*
Боль (ВАШ)	0,17	0,37
Количество обращений за медицинской помощью по поводу СРК в год	0,15	0,415

*Статистически достоверно.

депрессивных симптомов соответствовал депрессии средней степени выраженности, а в группе СРК-З — легкой депрессии (4 последних пункта шкалы Гамильтона — с 18-го по 21-й — применяются для определения подтипов депрессивного расстройства и не используются при установлении степени выраженности депрессии, а также при подсчете суммарного балла шкалы Гамильтона, определяющего тяжесть депрессивного расстройства).

При проведении корреляционного анализа уровня депрессии (общий балл по HDRS) и симптомов, определяющих тяжесть течения заболевания, выявлена статистически достоверная прямая умеренная связь тяжести депрессивного расстройства со степенью нарушений стула (как для СРК-Д, так и для СРК-З) и количеством дней с симптомами СРК за истекший год (табл. 4).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что тяжесть течения СРК лишь отчасти обусловлена степенью выраженности психоэмоциональных расстройств.

Тестирование больных по ИТО. Анализ данных ИТО свидетельствовал о том, что в целом профиль личности пациентов, страдающих СРК, отличался от такового у здоровых лиц.

Несколько факторов оказалось на уровне 5–7 баллов, что соответствовало акцентуации личности: в группе СРК-Д таких факторов было 4 из 8 (интроверсия, сензитивность, тревожность, лабильность), в группе СРК-З — также 4 из 8 (экстраверсия, интроверсия, сензитивность, лабильность) — рис. 1, рис. 2.

По ряду показателей выраженность некоторых черт личности у отдельных больных достигала степени 8–9 баллов — состояния значительной эмоциональной напряженности, потенциальной или уже имеющейся социальной дезадаптации. Причем количество пациентов с высокой степенью выраженности тех или иных личностных факторов с потенциальной или наличествующей дезадаптацией было больше в группе СРК-Д.

Однако при сравнении между собой групп СРК-Д и СРК-З статистически достоверных различий в целом не найдено, что может быть связано с малым объемом выборки.

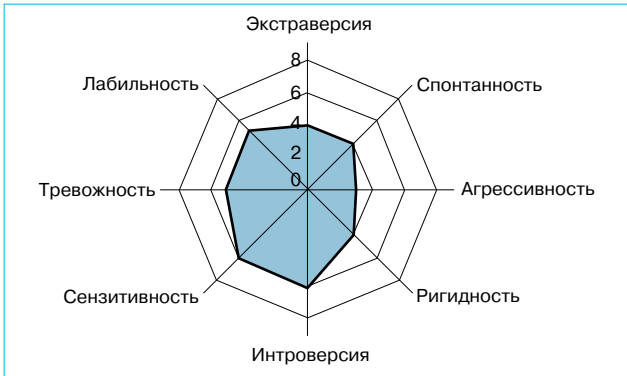


Рис. 1. Средний профиль личностных факторов по ИТО у больных с СРК-Д

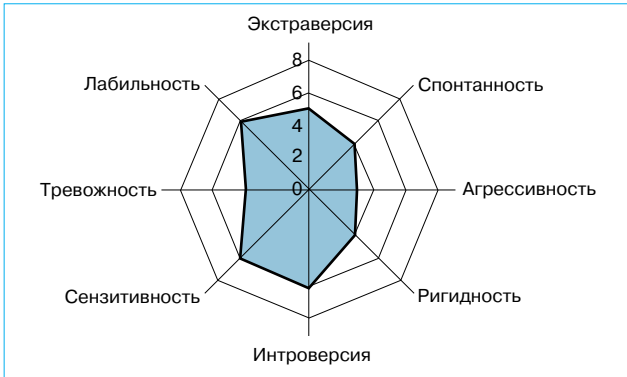


Рис. 2. Профиль личностных факторов по ИТО у больных с СРК-З

На уровне статистической тенденции были определены следующие корреляции между результатами тестирования пациентов по ИТО и симптомами, определяющими тяжесть течения заболевания: умеренно выраженная отрицательная корреляция между шкалой экстраверсии и количеством обращений за медицинской помощью по поводу СРК за истекший год ($p=0,05$), шкалой тревожности и степенью нарушений стула как у больных с СРК-Д, так и СРК-З ($p=0,05$ и $0,06$ соответственно); на уровне статистической достоверности выявлена умеренно выраженная отрицательная корреляция между шкалой лабильности и количеством обращений за медицинской помощью по поводу СРК ($0,022$).

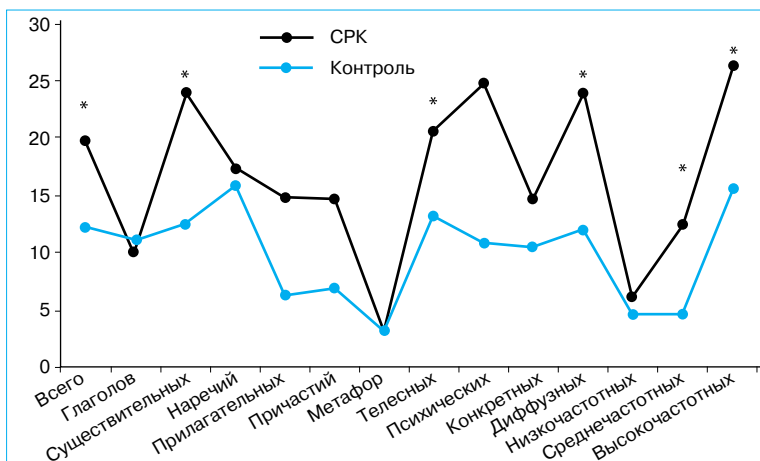


Рис. 3. Различия по методике «Классификация ощущений» между группой больных с СРК и контрольной группой, * $p < 0,05$

Таким образом, полученные результаты говорят об определенной связи между социальной дезадаптацией и степенью тяжести СРК.

Тестирование больных по методике «Классификация ощущений» (тест выбора дескрипторов интрацептивных ощущений)

Всем обследованным проводился тест для выявления набора слов, которыми они могли бы описать свое состояние. Полученные результаты позволяют определить структуру и объем индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений.

У больных с СРК по сравнению со здоровыми отмечалось достоверно больше слов (дескрипторов) и ощущений, которые воспринимались как болезненные (категория «Всего»), а восприятие и вербализация своего плохого самочувствия (болезненного телесного состояния) оказались более диффузными, чем в норме (категория «Диффузные»). Такие лица достоверно чаще, чем здоровые ($p < 0,05$), пользовались словами, относящимися к высокочастотным (категория «Высокочастотные») и к категории «Существительные».

При качественном анализе (анализ по выбранным словам) обращало внимание своеобразие субъективного языка болезни в группе страдавших СРК. Ни один из тестируемых контрольной группы не выбрал в качестве слова (дескриптора), описывающего его плохое, болезненное, телесное состояние, слова, которые отбирались больными с СРК. Это — слова, которые сомнительно подходят для описания плохого самочувствия: «твердый», «вспышка», «упругий», «движение», «защекотать», «мерцание», «влечение». Также для описания болезненного состояния в лексиконе пациентов было значительно больше слов, относящихся к языку не телесных ощущений, а к сфере эмоциональных состояний: «бесчувствие», «возбуждение», «предчувствие», «грусть». Больные, не сомневаясь, выбирали даже

те слова, которые по своему положительному смыслу не подходят для передачи плохого самочувствия: «легкость», «приятный», «ласкающий», «вкусный», «удовольствие», «блаженствовать». Наконец, пациенты, страдающие СРК, выбирали слова, вовсе не подходящие для языка телесных ощущений: «мохнатый», «шорох», «громко», «жужжание», «шепот», «мокрый» (рис. 3).

Таким образом, в группе больных с СРК и группе здоровых испытуемых выявлен различный профиль психосемантической и психологической категориальной систем для обозначения болезненных интрацептивных ощущений.

Кроме того, при сравнении между собой групп пациентов с СРК-Д и СРК-З были выявлены статистически достоверные ($p < 0,05$) различия по категориям: «Психические», «Диффузные», «Высокочастотные».

Больные из группы СРК-Д были склонны чаще применять слова, относящиеся к эмоциональным состояниям (категория «Психические»), они реже выбирали слова конкретные, чаще диффузные, но при этом их язык обозначений был более стандартен («гомономные жалобы»), чем у больных из группы СРК-З.

Важным обстоятельством, характеризующим вокабуляр больных из группы СРК-Д, являлась более драматическая картина жалоб, ярко дававшая представление о страдании от симптомов СРК, в то время как пациенты из группы СРК-З, переживая глубокое эмоциональное страдание, не оставляли соответствующего впечатления о степени выраженности своего расстройства и о значении болезни для их внутренней психической жизни. Например, такие «психические» дескрипторы, как «напряжение», в группе с СРК-Д выбрали 73% обследованных, а в группе с СРК-З — 46% больных, «депрессия» — соответственно 53 и 20%, «отчаяние» — 33 и 13%, «тревога» — 66 и 40%, «грусть» — 53 и 26%, «подавленность» — 40 и 13%.

Для классификации вариантов восприятия ощущений со стороны внутренних органов в данной выборке был проведен также кластерный анализ методом k -средних, начальные центры кластеров были заданы как «наблюдения на постоянных интервалах»; число итераций — 10. В результате анализа было выделено три кластера (рис. 4).

Первая группа, в которой оказалось 5 пациентов (4 женщины, один мужчина; 4 больных с СРК-Д, одна пациентка с СРК-З), характеризовалась наиболее объемным словарем интрацептивных ощущений для описания своего болезненного самочувствия. Больные выбрали в среднем 40% предъявленных дескрипторов, что превышает нормальные показатели в 4 раза. Субъективно эти

пациенты описывали свое самочувствие как очень плохое.

Третья группа (16 больных — 11 женщин, 5 мужчин; с СРК-Д — 7, с СРК-З — 9) по объему словаря и характеру описания своего болезненного состояния оказалась близкой к норме. Эти пациенты пользовались практически тем же набором слов, что и лица, относившиеся к контрольной группе. Предъявлявшиеся ими жалобы не обращали внимания на странность и вычурность изложения. Пациенты данной группы достаточно редко жаловались на нарушения своего эмоционального состояния.

Вторая группа (9 больных — 5 женщин, 4 мужчин; с СРК-Д — 4, с СРК-З — 5) занимала по объему словаря интрацептивных ощущений промежуточное место между первой и третьей группами.

При сравнении выраженности симптомов, определяющих тяжесть заболевания, в группах больных, образованных на основании проведения кластерного анализа результатов теста «Классификация ощущений», можно отметить увеличение выраженности симптомов СРК от 3-го к 1-му кластеру за исключением уровня интенсивности абдоминальной боли (ВАШ). Наибольшая интенсивность последней отмечалась у лиц, вошедших во 2-й кластер, хотя различия между 1-м и 2-м кластерами не достигли статистической значимости (см. табл. 2). Проведение же статистического анализа по такому симптому, как выраженность нарушений стула в данном случае оказалось невозможным в связи с малым количеством больных в группах (5, 16 и 9 соответственно).

Таким образом, тяжесть симптомов заболевания у пациентов, страдающих СРК, была в большей степени связана с нарушением восприятия внутренних телесных ощущений.

В целом можно предположить, что субстрат болезни в виде изменения функции определенных

белков присутствует у всех больных, страдающих СРК, независимо от клинического варианта его течения, но тяжесть течения заболевания определяется степенью нарушения интрацептивного восприятия, социальной дезадаптацией и выраженностью тревожно-депрессивного расстройства.

Обсуждение результатов исследования

В нашем исследовании были выявлены изменения всех изучавшихся аспектов психических функций у больных с СРК. Для таких пациентов характерны эмоциональные нарушения в виде тревожного и/или депрессивного расстройства; акцентуация личностных черт или их искажение до уровня, приводящего к выраженной эмоциональной напряженности или социальной дезадаптации, изменение восприятия болезненных интрацептивных ощущений по сравнению со здоровыми лицами.

Была выявлена корреляция уровня тревоги, депрессии и отдельных шкал, определяющих личностный профиль пациентов, с такими симптомами, характеризующими тяжесть заболевания, как выраженность нарушений стула, количество дней с симптомами СРК за истекший год. Однако наиболее значимую связь с выраженностью симптомов СРК продемонстрировали результаты тестирования пациентов по методике «Классификация ощущений».

Анализируя полученные результаты, необходимо вновь отметить, что на их основании можно констатировать лишь взаимосвязь особенностей психологического и психоэмоционального статуса больного с СРК с тяжестью заболевания, но не первичность одного из этих факторов.

С позиций сегодняшнего дня можно предположить, что возникновение СРК более вероятно у лиц с исходно имеющимися структурно-морфологическими изменениями на фоне перенесенного психоэмоционального стресса под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды.

Как известно, в модуляции иммунного ответа играет роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. В ответ на действие патогенных агентов макрофаги и лимфоциты выделяют про- и противовоспалительные цитокины, которые способны проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер [13]. Попадая в мозг, цитокины стимулируют секрецию гормона стресса — кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в нейросекреторных нейронах гипоталамуса. В свою очередь, КРГ стимулирует секрецию *адренокортикотропного гормона* (АКТГ) в гипофизе,

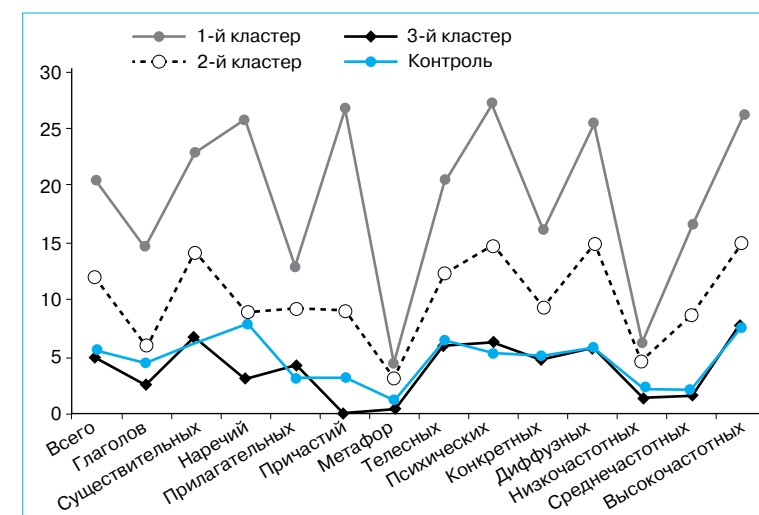


Рис. 4. Кластерный анализ результатов теста «Классификация ощущений» у обследованных пациентов

что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников, которые способны тормозить секрецию медиатора острого и хронического воспаления ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ в случае его избыточности. Таким образом, работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет пептид, а функцию исполнителя — нейроргормон гипоталамуса и гормоны эндокринной системы [13].

В результате длительного эмоционального напряжения, наличия депрессивного и/или тревожного расстройства отмечается нарушение механизма обратной связи КРГ — АКГГ — кортизол (потеря негативной глюкокортикоидной обратной связи в пределах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и подавление функционирования центральных и периферических глюкокортикоидных рецепторов). Подавление глюкокортикоидного ингибирования провоспалительных цитокинов приводит к активации провоспалительных процессов на периферии [12].

Таким образом, нельзя с уверенностью сказать, что подтвержденная во многих исследованиях повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов у больных с СРК является следствием дефекта строения сигнальных рецепторов или белков плотных клеточных контактов. Возможно, причина повышения экспрессии цитокинов кроется в наличии у таких больных эмоциональных расстройств и нарушении функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Список литературы

1. Белхушет С. Роль психовегетативных и нейрофизиологических факторов в формировании боли при синдроме раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.
1. Belkhushet S. Role of psychovegetative and neurophysiologic factors in development pain at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. — М., 2007.
2. Бескова Д.А. Клинико-психологические характеристики внешней и внутренней границ телесности (на модели соматоформных расстройств): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
2. Beskova D.A. Clinical and psychological characteristics of external and internal borders of embodiment (according to somatoform disorders model): MD degree thesis. — М., 2006.
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. — М.: МЕДпресс, 2013.
3. Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Functional disorders of gastro-intestinal tract. — М.: MEDpress, 2013.
4. Полуэктова Е.А. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
4. Poluektova Ye.A. Selected features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome: MD degree thesis. — М., 2002.
5. Рутчев Г.Е. Психологическая структура внутреннего телесного опыта при соматизации (На модели соматоформных расстройств): Дис. ... канд. психол. наук. — М., 2001.

Поэтому следующим этапом научного поиска мы полагаем целесообразным более углубленное исследование генов сигнальных рецепторов — TLR, NLR (их экспрессия, полиморфизм), а также генов, ответственных за экспрессию различных белков, участвующих в формировании плотных клеточных контактов (их экспрессия, полиморфизм). В случае выявления изменения сигнальных рецепторов или белков плотных клеточных контактов точка зрения о первичности структурно-морфологических изменений получит дополнительное подтверждение.

Кроме того, представляет интерес изучение экспрессии и полиморфизма генов, ответственных, например, за развитие соматизации у пациентов с депрессией. Ряд таких генов (COMT, HTR2A, SLC6A2, SLC6A4, DRD4, TPH1) уже изучен и результаты опубликованы [11].

Заключение

Тяжесть течения СРК (общее число дней плохого самочувствия в году, частота обращений за медицинской помощью и др.) определяется выраженностью тревожно-депрессивных расстройств (по шкалам HARS и HDRS), нарушением социальной адаптации (по тесту ИТО) и главным образом искажением восприятия собственного тела (по тесту «Классификация ощущений»), что следует учитывать при лечении таких больных.

5. Rupchev G.Ye. Psychological pattern of internal somatic experience at somatization (according to somatoform disorders model): Cand. Sc. (Psychology) degree thesis. — М., 2001.
6. Собчик Л.Н. Введение в психологию индивидуальности. — М.: ИПП-ИСП, 2000. — С. 44–55.
6. Sobchik L.N. Introduction to psychology of individuality. — М.: IPP-ISP, 2000. — P. 44–55.
7. Beutheu-Youmba S., Belmonte L.E. et al. The expression of the tight junction proteins, claudin-1, occludin and ZO-1 is reduced in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 52.
8. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1960. — N 23. — P. 56–62.
9. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. — 1959. — Vol. 32. — P. 50–55.
10. Ikenouchi J., Furuse M., Furuse K. et al. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells // J. Cell Biol. — 2005. — Vol. 171. — P. 939–945.
11. Klenzel T., Heck A., Pfister H. et al. Somatization in major depression-clinical features and genetic associations // Acta Psychiatr. Scand. — 2011. — Vol. 124. — P. 317–328.
12. Motzer S.A., Jarrett M., Heitkemper M.M. et al. Natural killer cell function and psychological distress in women with and without irritable bowel syndrome // Biol. Res. Nurs. — 2002. — Vol. 4, N 1. — P. 31–42.
13. Turnbull A.V., Rivier C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 1–71.

Фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка

О.К. Ботвиньев, А.И. Колотилина, И.Н. Разумовская, А.В. Еремеева

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

Phenotypic and genotypic features of the full-term newborns with delayed conjugation jaundices in relation to gender of the child

O.K. Botvin'yev, A.I. Kolotilina, I.N. Razumovskaya, A.V. Yeremeyeva

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Federal state-funded healthcare institution, Speransky Pediatric city hospital N 9

Цель исследования. Выявить фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка.

Материал и методы. Обследована группа доношенных детей ($n=251$) с затянувшейся конъюгационной желтухой, которые были разделены на две подгруппы с учетом половой принадлежности. Всем проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное и иммунологическое обследование. Изучены особенности течения беременности и родов, массо-ростовые показатели и спектр заболеваний детей, группы крови и резус-фактор.

Aim of investigation. To detect phenotypic and genotypic features of the full-term newborns with delayed conjugation jaundice in relation to gender of the patient.

Material and methods. The group of full-term children ($n=251$) with delayed conjugation jaundice was investigated, that have been divided in two subgroups according to gender. All patients underwent complex clinical and laboratory, instrumental and immunologic investigation. Features of pregnancy and delivery course, weight and height scores and children disease spectrum, blood groups and Rhesus factor were investigated.

Results. It was known, that prevailing genotypic changes in boys – increased proportion of 0 (I) groups

Ботвиньев Олег Константинович — доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Botvin'yev Oleg K — MD, PhD, professor, head of chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Колотилина Анастасия Игоревна — аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: aikolotilina@yandex.ru

Kolotilina Anastasiya I. — post-graduate student, chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: aikolotilina@yandex.ru

Разумовская Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Razumovskaja Irina N. — MD, senior lecturer, chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Еремеева Алина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: aikolotilina@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Yeremeyeva Alina V. — MD, senior lecturer, chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: aikolotilina@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street 8, bld 2

Результаты. Установлено, что у мальчиков преобладают генотипические изменения – увеличение доли 0 (I) группы и уменьшение доли A (II) группы крови, а также увеличение доли фенотипов 0 Rh+ и снижение A Rh+ у мальчиков по сравнению с девочками и контрольной группой, а у девочек более выраженное влияние внешнесредовых факторов (осложненное течение беременности и родов). Мальчики и девочки отличаются по спектру заболеваний. Характеристика этих заболеваний показывает, что состояние девочек было более тяжелым.

Выводы. Проведенное исследование позволяет говорить о том, что дети с затянувшейся конъюгационной желтухой в периоде новорожденности составляют группу риска по развитию осложнений при воздействии на печень вредных внешних факторов.

Ключевые слова: конъюгационная желтуха, новорожденный ребенок, группы крови, резус-фактор.

and decreased proportion of A (II) blood group, as well as increase of proportion of phenotypes 0 Rh + and decrease of A Rh + in boys prevail in comparison to girls and control group, while in girls environmental factors (complicated course of pregnancy and delivery) have more pronounced effect. Boys and girls differ by disease spectrum. Assessment of these diseases shows, that state of girls was more severe.

Conclusions. The original study allows to conclude, that children with delayed conjugation jaundice in neonatal period belong to risk group for development of complications at action of harmful external factors over the liver.

Key words: conjugation jaundice, newborn, blood groups, Rhesus factor.

Билирубин является продуктом распада гемоглобина. В процессе катаболизма гемоглобина образуется непрямой (свободный) билирубин [3, 9, 10]. В комплексе с альбумином билирубин поступает в печень. Ряд ферментных систем печени осуществляет связывание молекул билирубина с глюкуроновой кислотой. Реакция связывания происходит в эндоплазматической сети гепатоцитов в результате воздействия билирубинглюкуронилтрансферазы. Вначале образуется моноглюкуронид, а затем диглюкуронид билирубина [3, 7, 9, 10].

Нарушение этапа связывания билирубина с глюкуроновой кислотой приводит к увеличению в сыворотке крови непрямой фракции билирубина, и при достижении уровня 68 мкмоль/л наступает прокрашивание кожных покровов и слизистых оболочек [3, 9, 11, 14].

Эта система созревает таким образом, что с 17-й до 30-й недели гестации ее активность остается на постоянном уровне и составляет примерно 0,1% от активности в зрелую фазу, затем с 30-й до 40-й недели возрастает до 1%. Триггером созревания ферментов печени являются роды, после которых скорость созревания конъюгационной системы резко увеличивается и к 4–5-й неделям жизни ребенка достигает своего пика, после чего начинает медленно снижаться [12–14].

У ряда детей имеет место задержка созревания конъюгационной системы. Клинически это проявляется тем, что на 3–4-й день жизни ребенка появляется иктеричность кожи и слизистых, которая, как правило, проходит к 8–10-му дню жизни. Однако у некоторых детей эта желтуха протекает интенсивнее и длится более одного месяца жизни [1, 2]. Такая желтуха трактуется как затянувшаяся ферментопатия, обусловленная задержкой созревания глюкуронилтрансферазной системы печени.

С этих позиций мы решили изучить фенотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка.

Материал и методы исследования

Обследована группа доношенных детей (n=251) с затянувшейся конъюгационной желтухой (146 мальчиков и 105 девочек). Обследовались все дети, которые поступали в отделение патологии новорожденных с желтухами. Под наблюдением находились новорожденные, у которых конъюгационная желтуха сохранялась более 10–15-го дня жизни. Анализ осуществлялся с учетом половой принадлежности ребенка. Исследование выполнялось на базе ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы. Всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное и иммунологическое обследование. Были исключены механические желтухи, гепатиты инфекционной этиологии, наследственные гипербилирубинемии, гемолитические анемии (наследственные мембранопатии, гемоглинопатии и эритроцитарные ферментопатии, гемолитическая болезнь новорожденных по АВО и резус-несовместимости). Показатели непрямой фракции билирубина в сыворотке крови при поступлении составляли от 70 до 510 мкмоль/л. Для определения уровня билирубина использован метод Ендрашека.

Были изучены особенности течения беременности и родов и выбраны наиболее значимые факторы, осложняющие их течение. Степень гестоза оценивали по шкале С. Gouske в модификации Г.М. Савельевой [1].

Проведен анализ массо-ростовых показателей больных детей при рождении. Контрольную группу составили 1279 практически здоровых новорожденных.

Таблица 1

Патология течения беременности и родов

Фактор	Мальчики		Девочки	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Угроза прерывания беременности	58	39,7	57	54,3*
Токсикоз	83	56,8	75	71,4*
Гестоз легкой степени тяжести	49	33,6	38	36,2
Анемия беременных	57	39,0	55	52,4*
ОРВИ	43	29,5	49	46,7*
Артериальная гипотония	39	26,7	30	28,6
Стимуляция родовой деятельности	26	17,8	31	29,5*
Раннее излитие околоплодных вод	12	8,2	21	20,0*
Кесарево сечение	25	17,1	16	15,2

*p<0,05 – различие между группами.

Таблица 2

Спектр заболеваний новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами

Диагноз	Мальчики		Девочки	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	102	69,9	75	71,4
Синдром мышечной дистонии	50	34,2	58	55,2*
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	30	20,4	24	22,9
Синдром вегетовисцеральных нарушений	11	7,6	14	13,3
Морфофункциональная незрелость	5	3,3	25	23,8*
ОРВИ	53	36,3	65	61,9*
Кандидоз кожи и слизистых	50	34,2	62	59,0*
Конъюнктивит катаральный	40	27,3	50	47,6*
Визикулопустулез	30	20,4	8	7,6*
Катаральный отит	16	11,0	9	8,6
Инфекция мочевыводящих путей	5	3,3	10	9,5
Кровоточащий пупок	10	6,7	11	10,5
Неустойчивый стул	20	13,6	32	40,5*
Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, диагональная хорда левого желудочка)	10	6,7	12	11,4
Аллергическая сыпь	12	8,4	16	15,2

*p<0,05 – различие между группами.

В ходе исследования оценивали частоту желтух у новорожденных детей в стационаре по сравнению с таковой в родильном доме. Также были проанализированы заключительные диагнозы, выставленные детям по результатам обследования.

У всех больных исследованы группы крови по системе АВО и резус-фактору. Для определения группы крови по системе АВО использована реакция агглютинации с помощью поликлонов анти-А и анти-В, для определения резус-принадлежности проводилась реакция агглютинации с помощью аллоиммунных антирезусных сывороток. Контролем служили результаты обследования 513 новорожденных.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 6.0 и специальными генетическими методами.

Результаты исследования и их обсуждение

Дети с затянувшейся желтухой были разделены на две подгруппы по половому признаку. Анализ показал, что беременность и роды у матерей в исследуемых группах новорожденных протекали с патологией (табл. 1). Как видно из приведенных данных, у мам, родивших девочек, чаще имели место угроза прерывания беремен-

Таблица 3

Фенотипы и генные частоты по системе ABO и Rhesus у детей с затянувшимися конъюгационными желтухами

Система	Фенотип	1. Мальчики		2. Девочки		3. Контрольная группа		p
		Количество детей	%	Количество детей	%	Количество детей	%	
ABO	0 (I)	69	47,3	37	35,2	172	33,53	1–2<0,05 1–3<0,05
	A (II)	41	28,1	34	32,4	195	38,01	1–3<0,05
	B (III)	27	18,5	25	23,7	103	20,08	—
	AB (IV)	9	6,1	9	8,7	43	8,38	—
	Σ	146	100,0	105	100,0	513	100,0	—
	Частота генов							
	pO	0,6769±0,0274		0,5897±0,0339		0,5776±0,0154		1–2<0,05 1–3<0,05
	pA	0,1903±0,0230		0,2321±0,0291		0,2681±0,0138		1–3<0,05
	pB	0,1328±0,0199		0,1781±0,0264		0,1543±0,0113		—
Гетерозиготность		0,4880±0,0279		0,5666±0,0260		0,5707±0,0111		1–2<0,05 1–3<0,05
Rhesus	Rh+	118	—	87	—	423	—	—
	Rh–	28	19,18	18	17,14	90	17,53	—
Σ		146	100,0	105	100,0	513	100,0	—

ности, токсикоз, гестоз легкой степени, анемия, *острые респираторные вирусные инфекции* (ОРВИ), артериальная гипотония, стимуляция родовой деятельности, раннее излитие околоплодных вод.

Большинство детей (82,5% девочек и 73% мальчиков) родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 баллов и через 5 мин 9 баллов. У остальных отмечена легкая асфиксия с оценкой по шкале Апгар 7, через 5 мин 8 баллов, при этом мальчиков в этой группе оказалось существенно больше – 36 (25%), девочек было 14 (13%), p<0,05.

Средняя масса тела у мальчиков при рождении составляла 3473±32,8 г, рост 51,7±0,15 см (r=0,82), у девочек 3323±46 г, 51,2±0,22 см (r=0,84). Эти показатели не отличаются от характеристик контрольной группы (масса тела у мальчиков 3510±15,7 г, рост 51,8±0,07 см, у девочек 3403±15,3 г и 51,3±0,07 см соответственно).

Проанализированы все диагнозы, с которыми дети находились на стационарном лечении (табл. 2). Исследование показало, что с наибольшей частотой у всех новорожденных с желтухами выявлялись признаки гипоксически-ишемического поражения, которые трактовались как результат перенесенной острой асфиксии во время родов. Особенно следует обратить внимание на то, что у этих детей имела место задержка созревания ряда безусловных рефлексов новорожденных.

Также у этих детей были обнаружены такие заболевания, как везикулопустулез, катаральный отит, конъюнктивит, ОРВИ, инфекция мочевыво-

дящих путей, аллергическая сыпь, кровоточащий пупок (для этого периода не характерно и может говорить о позднем проявлении геморрагической болезни новорожденных, но на этот предмет дети не обследовались). Как следует из табл. 2, мальчики и девочки отличаются по спектру заболеваний, состояние девочек было более тяжелым.

В возрасте от 13 до 18 дней жизни уровень билирубина у мальчиков был значительно выше, чем у девочек – 216,8±12,8 мкмоль/л (n=29) и 175,5±16,1 мкмоль/л (n=21) соответственно (p<0,05).

Что касается распределения по группам крови, то сравнительный анализ показал, что больные девочки не отличаются от практически здоровых детей, в то время как мальчики имеют достоверные различия как с группой девочек, так и с детьми контрольной группы (табл. 3). Характерно было увеличение доли детей с 0 (I) и уменьшение с A (II) группой крови. По системе резус различий не выявлено.

Анализ генных частот по системе ABO выявил достоверное увеличение частоты гена O и снижение частоты гена A в группе больных мальчиков (p<0,05). Гетерозиготность у мальчиков уменьшена по сравнению с таковой у девочек и показателями контрольной группы.

Для более подробной характеристики фенотипических признаков детей с желтухами изучена комбинация групп крови по системам ABO и резус (табл. 4). Было установлено, что распределение частот в контрольной группе и в группе девочек соответствует теоретическому, в то время как у больных мальчиков имели место досто-

Таблица 4

Распределение фенотипов двух систем (ABO и Rh) групп крови

Фенотип	Теоретическая частота	Мальчики			Девочки			Контрольная группа		
		NO	FO	NE	NO	FO	NE	NO	FO	NE
A Rh+	0,3139	30	0,205	45,83	26	0,248	32,02	160	0,3119	161,04
0 Rh+	0,2760	58	0,397	40,3	29	0,277	28,15	138	0,2690	141,59
B Rh+	0,1667	22	0,151	24,34	24	0,229	17,00	90	0,1754	85,53
AB Rh+	0,0679	8	0,055	9,91	8	0,076	6,93	35	0,0682	34,86
A Rh–	0,0668	11	0,075	9,75	8	0,076	6,81	35	0,0682	34,25
0 Rh–	0,0587	11	0,075	8,57	8	0,076	5,99	34	0,0663	30,12
B Rh–	0,0355	5	0,035	5,18	1	0,009	3,62	13	0,0253	18,19
AB Rh–	0,0145	1	0,007	2,12	1	0,009	1,49	8	0,0156	7,41
Σ		146		—	105			513	—	—
χ²		p<0,05			p>0,05			p>0,05		

Примечание. NO – фактическая численность фенотипа; FO – фактическая частота фенотипа, NE – теоретическая численность фенотипа.

верные отклонения. Наблюдалось значительное увеличение доли фенотипов 0 Rh+ и снижение A Rh+ (p<0,05).

В ходе исследования выявлены значительные отклонения со стороны генетических признаков у мальчиков, что позволяет говорить о генетической природе не прямой гипербилирубинемии, в основе которой лежит задержка созревания глюкуронилтрансферазной системы печени.

По нашим данным, у мальчиков преобладают генотипические изменения, а у девочек более выраженное влияние внешнесредовых факторов, таких как осложненное течение беременности и родов (см. табл. 1 и 2), что нарушает созревание конъюгационной системы. Это хорошо согласуется с определением мультифакториальной патологии [6].

Частота конъюгационных желтух в роддоме среди доношенных детей составляет 4%, в то время как в отделении патологии новорожденных количество детей с указанными отклонениями значительно больше (20%). Столь высокий процент новорожденных, направленных на стационарное лечение с различными диагнозами, можно объяснить тем, что помимо глюкуронилтрансферазной системы нарушаются и другие системы организма ребенка. Это приводит к снижению его адаптационных возможностей и повышенной заболеваемости в периоде новорожденности.

Характерной особенностью развития функциональных систем у ребенка является наличие критических уровней в этих процессах. Воздействие внешних факторов может приводить к задержке формирования систем [8]. Роль экзогенных факторов в развитии физиологической незрелости детей, родившихся в срок, изучена, и их вклад в этот феномен доказан.

Функциональная незрелость детей, родившихся в нормальные сроки, биологически не оправдана, и в ее основе лежит глубокая дисгармония развития. Такие новорожденные обладают

пониженными адаптационными возможностями, что особенно проявляется в первые дни и недели жизни [4, 5]. Это подтверждается тем, что наблюдавшиеся нами дети педиатрами поликлиник были направлены на стационарное лечение и помимо конъюгационной желтухи у этих детей были выявлены и другие заболевания.

Современные представления о роли генотипа в формировании адаптационных возможностей организма естественно ставят вопрос: на какой генотип апплицируются экзогенные факторы? Очевидно, в первую очередь более низким порогом к действию внешних факторов будет обладать видоизмененный генотип, что и будет отражаться в патологии на фенотипическом уровне. В наших наблюдениях – на биохимическом. Этим можно объяснить более высокое содержание билирубина у мальчиков, чем у девочек. Выявленные нами фено-генотипические различия у девочек по сравнению с мальчиками подтверждают данное положение. У девочек в развитии конъюгационной желтухи преобладают экзогенные факторы, в то время как у мальчиков – генотипические.

Таким образом, затянувшаяся гипербилирубинемия может указывать на задержку созревания глюкуронилтрансферазной системы, в основе которой лежит видоизмененный генотип ребенка, и очевидно страдает не только конъюгационная система, но и другие системы организма. В дальнейшем под влиянием различных неблагоприятных факторов эндогенной и экзогенной природы эти нарушения могут проявиться.

Выводы

Проведенное исследование позволяет говорить о том, что дети (особенно мальчики) с затянувшейся конъюгационной желтухой в периоде новорожденности составляют группу риска по развитию осложнений при воздействии на печень вредных внешних факторов.

Список литературы

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. — 1200 с.
1. Obstetrics: the national manual / ed. E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva. — М.: GEOTAR Media, 2007. — 1200 p.
2. Амзаракова Т.Ф., Душинина А.К. Выявление факторов риска затяжного течения неонатальных желтух // В мире научных открытий. — 2010. — № 4 (10), ч. 9. — С. 95–97.
2. Amzarakova T.F., Dushinina A.K. Detection of risk factors of prolonged neonatal jaundice // V mire nauchnykh otkrytiy. — 2010. — N 4 (10), part 9. — P. 95–97.
3. Баканов М.И. Биохимия печени: физиология и патология // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 12–20.
3. Bakanov M.I. Biochemistry of the liver: physiology and pathology // Vopr. diagnostiki v pediatrii. — 2010. — Vol. 2, N 2. — P. 12–20.
4. Ботвиньев О.К. Системный анализ связей между фенотипическими признаками и состоянием здоровья детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1984. — 43 с.
4. Botvinyev O.K. System analysis of relations between phenotypical signs and state of health of children: Author's abstract. PhD degree thesis. — М., 1984. — 43 p.
5. Ботвиньев О.К., Курбатова О.Л., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетический подход к проблеме неспецифической биологической устойчивости человеческого организма: Сообщение 2: Клиническая характеристика врожденных аномалий и генетическая структура больных детей с учетом их веса и длины тела при рождении // Генетика. — 1980. — Т. 16, № 10. — С. 1884–1894.
5. Botvinyev O.K., Kurbatova O.L., Altukhov Yu.P. Population and genetic approach to issue of nonspecific biological resistance of human body: report N 2: Clinical features of congenital anomalies and genetic pattern of children according to their weight and length of body at birth // Genetika. — 1980. — Vol. 16, N 10. — P. 1884–1894.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2002. — С. 202–206.
6. Bochkov N.P. Clinical genetics. — М.: GEOTAR Media, 2002. — P. 202–206.
7. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы их дифференциальной диагностики // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 5. — С. 18–23.
7. Volodin N.N., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. Principal causes of jaundices at newborn children and principles of their differential diagnostics // Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. — 2004. — N 5. — P. 18–23.
8. Жирмунский А.В., Кузьмин В.И. Критические уровни в процессах развития биологических систем. — М.: Наука, 1982. — 178 с.
8. Zhirmunsky A.V., Kuzmin V.I. Critical levels in developments of biological systems. — М.: Science, 1982. — 178 p.
9. Салмова В.С. Пигментные гепатозы // Лекции по педиатрии. — Т. 3. Гастроэнтерология / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключниковой, Л.Н. Цветковой, Ю.Г. Мухиной. — М.: Изд. РГМУ, 2003. — С. 216–225.
9. Salmova V.S. Pigment hepatoses // Lectures on pediatrics. — Vol. 3. Gastroenterology / ed. V.F. Dyomin, S.O. Klyuchnikova, L.N. Tsvetkova, Yu.G. Mukhina. — М.: ed. Russian National Medical University, 2003. — P. 216–225.
10. Таболин В.А. Билирубиновый обмен и желтухи новорожденных. — М.: Медицина, 1967. — 226 с.
10. Tabolin V.A. Bilirubin metabolism and jaundices of newborns. — М.: Medicine, 1967. — 226 p.
11. Яцык Г.В., Беляева И.А., Одинаева Н.Д. Желтухи новорожденных. — М.: «АдамантЪ», 2008. — 32 с.
11. Yatsyk G.V., Belyayeva I.A., Odinaeva N.D. Jaundice of newborns. — М.: «Adamant», 2008. — 32 p.
12. Jon F. Watchko, Z. Lin. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124, N 5. — P. 868–875.
13. Kawade N., Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature on this activity in the human liver // Biochem. J. — 1981. — Vol. 196. — P. 257–260.
14. Shogo J. Miyagi, Abby C. Collier. The development of UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6 in the pediatric liver // Drug Metab. Dispos. — 2011. — Vol. 39, N 5. — P. 912–919.

Эффективность и безопасность нового ингибитора протеазы фалдапревира в лечении больных гепатитом С

М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

Efficacy and safety of new protease inhibitor faldaprevir in treatment of hepatitis C

M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova, 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. Рассмотреть возможности применения нового ингибитора протеазы NS3/NS4 фалдапревира у больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом HCV, в том числе у пациентов с неудачным опытом противовирусной терапии, с циррозом печени, а также оценить его противовирусную активность в составе схем лечения без интерферона.

Основные положения. Значительный прогресс достигнут в развитии новых схем противовирусного лечения больных с 1-м генотипом HCV в результате внедрения третьего препарата, обладающего прямым противовирусным действием. Фалдапревир (BI-201335) – ингибитор протеазы NS3/4A с длительным периодом полураспада, что позволяет дозировать его 1 раз в день.

Комбинация фалдапревира с интерфероном и рибавирином существенно повысила эффективность лечения у ранее нелеченных больных гепатитом С с 1-м генотипом (по результатам исследования SILEN-C1, частота достижения УВО составила 82% в группе получавших фалдапревир по сравнению с 56% больных, принимавших плацебо). Включение фалдапревира в схему лечения позволило повысить частоту достижения УВО (до 50%) у пациентов с ранее неудачным курсом стандартной

The aim of review. To discuss potentials of application of new NS3/NS4 protease inhibitor faldaprevir at chronic hepatitis C with genotype 1 HCV, including patients without response to previous antiviral therapy, liver cirrhosis, and to estimate its antiviral activity in the range of treatment modes without interferon.

Key points. Significant progress was achieved in development of new modes of antiviral treatment of patients with the 1st HCV genotype due to introduction of the third agent possessing direct antiviral action. Faldaprevir (BI-201335) is NS3/4A protease inhibitor with long-term half-life period that allows once per day dosing.

The combination of faldaprevir to interferon and ribavirin has essentially increased efficacy of treatment at previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 (according to results of SILEN-C1 study, frequency of SVR achievement was 82% in group receiving faldaprevir in comparison to 56% of patients, who received placebo). Addition of faldaprevir to treatment mode has allowed to increase frequency of SVR (to 50%) in patients with unsuccessful course of standard antiviral therapy. Peak efficiency of triple mode with inclusion of faldaprevir was marked in patients with 1b genotype and «favorable» genotype II28B CC (SVR up to 95%).

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: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V — MD, PhD, professor, Vasilenko 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.

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

противовирусной терапии. Максимальная эффективность тройной схемы с включением фалдапревира отмечена у лиц с 1b генотипом и «благоприятным» генотипом II28B CC (до 95% УВО).

У 88% ранее нелеченных больных удалось сократить длительность лечения тройной схемой (с применением фалдапревира) до 12 нед с последующим переходом на интерферон и рибавирин в течение 12 нед (по данным исследования STARTVerso1). Одинаково хорошую переносимость, высокую безопасность и противовирусную активность фалдапревир показал у пациентов с разной стадией фиброза и с циррозом печени в составе схем лечения без интерферона.

Заключение. В ходе клинических исследований установлено: комбинация фалдапревира с интерфероном и рибавирином существенно повышает эффективность терапии как среди нелеченных ранее больных с 1-м генотипом, так и среди пациентов с неудачным опытом противовирусной терапии; позволяет сократить в определенных группах больных длительность лечения. Препарат обладает высоким профилем безопасности и хорошей переносимости, в том числе у больных циррозом печени, в составе схем лечения без интерферона.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 1-й генотип, противовирусная терапия, ингибиторы протеазы, фалдапревир, цирроз печени, схемы лечения без интерферона.

До 2011 г. исторически принятая стандартная терапия *пегилированным интерфероном* (ПЭГ-ИФН) и рибавирином обеспечивала достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) примерно у 40–50% больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) с 1-м генотипом *вируса гепатита С* (HCV) и до 80% УВО для других генотипов, предполагая курс лечения 24–48 нед [6, 9]. Хорошо изучены и противопоказания, а также осложнения стандартной *противовирусной терапии* (ПВТ). Назначение рибавирина противопоказано беременным женщинам и пациентам с хронической почечной недостаточностью, интерферона — больным с аутоиммунными заболеваниями, неконтролируемой депрессией и нарушениями психического статуса, декомпенсированным циррозом печени и сердечной или легочной недостаточностью [5]. Наличие большого числа побочных явлений, низкая эффективность лечения, особенно у больных с предыдущим неудачным опытом ПВТ, создавало предпосылки для активного поиска дополнительных мишеней лечения и изучения новых факторов-предикторов ответа на противовирусную терапию [12].

Большой прогресс был достигнут в области молекулярной биологии, а именно в определении структуры белков HCV, понимании процессов репликации вируса и его жизненного цикла [1, 10, 16]. Известно, что при внедрении вируса в гепа-

In 88% of previously untreated patients it was possible to reduce treatment duration for triple algorithm (with faldaprevir application) to 12 wks with the subsequent transition to interferon and ribavirin for 12 wks (according to data of STARTVerso1 study). Faldaprevir has demonstrated equally good tolerability, high safety and antiviral activity in patients at different stages of fibrosis and liver cirrhosis in the range of interferon-free treatment modes.

Conclusion. Clinical investigations demonstrated that combination of faldaprevir with interferon and ribavirin essentially increases treatment response rate both in previously untreated patients with 1-st genotype, and in patients with unsuccessful experience of antiviral therapy; it allows to reduce treatment duration in certain groups of patients. The drug possesses high safety profile and good tolerability, including patients with liver cirrhosis spectrum of treatment modes without interferon.

Key words: chronic hepatitis C, genotype 1, antiviral therapy, protease inhibitors, faldaprevir, liver cirrhosis, treatment modes without interferon.

тоцит высвобождается его РНК, которая транслируется в полипротеин, содержащий структурные и неструктурные участки (рис. 1). Полипротеин расщепляется протеазами в несколько полипептидов, имеющих различное функциональное значение в жизненном цикле вируса. Неструктурный регион кодирует полипептиды NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Все они могут служить потенциальной мишенью противовирусного лечения.

Первоначальное расщепление полипротеина осуществляется с помощью NS3/NS4A протеазы, которая обладает большим постоянством среди многих штаммов и без которой не мог бы продолжаться жизненный цикл вируса [10]. Этот участок стал первой мишенью лечения с применением препаратов, обладающих прямым противовирусным действием (DDAs, direct acting antivirals). На разных стадиях доклинических и клинических исследований находятся порядка 70 молекул, которые являются полимеразными ингибиторами, протеазными ингибиторами, терапевтическими вакцинами, моноклональными антителами и ингибиторами входа вируса [4].

Первыми, одобренными Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ХГС с 1-м генотипом и зарегистрированными на рынке ингибиторами NS3/NS4 протеазы стали боцепревир и телапревир. Эти

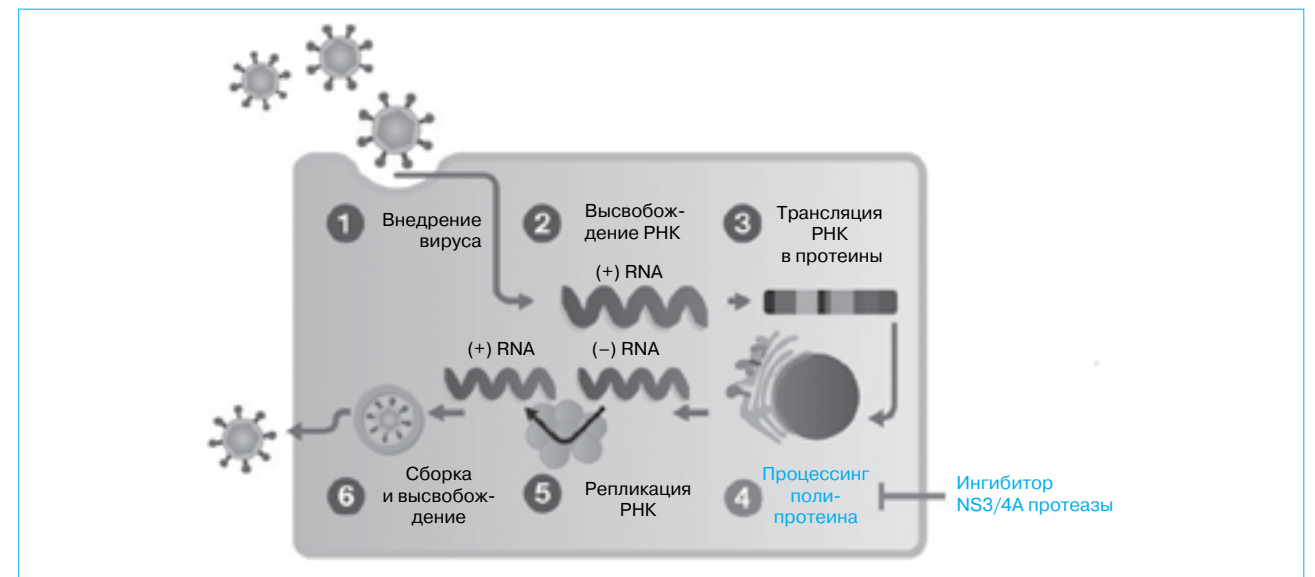


Рис. 1. Жизненный цикл вируса гепатита С [16 с изменениями]

препараты по результатам многочисленных крупных мультицентровых клинических исследований утверждены в качестве третьего компонента ПВТ для ранее не леченных больных ХГС с 1-м генотипом, а также для не ответивших на проводимую ранее терапию [11, 14, 15].

Комбинация боцепревира или телапревира с ПЭГ-ИФН и рибавирином существенно повысила частоту УВО и снизила продолжительность лечения приблизительно у половины пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С по сравнению со стандартной схемой [2]. Сокращение сроков лечения базировалось на так называемой тактике «response-guided therapy» — терапии согласно вирусологическому ответу. Однако режим дозирования телапревира или боцепревира подразумевает прием этих препаратов 3 раза в день, что вносит неудобства в данную схему, снижая приверженность больных к терапии, а также увеличивает количество побочных эффектов, таких как кожные высыпания/зуд (телапревир), анальный дискомфорт (телапревир), дисгезия (боцепревир) и усугубление анемии (телапревир и боцепревир) [3]. Кроме того, включение в схемы ПВТ ингибиторов NS3/NS4A первого поколения сопряжено с появлением большого числа лекарственных взаимодействий с угрозой развития резистентности вируса; применение этих препаратов ограничено у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией, с циррозом печени.

Разработка ингибиторов протеазы нового поколения была направлена на устранение указанных недостатков. Так, на фармацевтической арене появился препарат фалдапревир (BI-201335), представляющий собой ингибитор протеазы NS3/4A с высокой *in vitro* активностью в отношении 1, 2, 4, 5 и 6-го генотипов вируса гепатита С [20]. Еще в доклинических исследованиях было показано,

что фалдапревир обладает длительным периодом полураспада, позволяющим дозировать его 1 раз в день [21]. Препарат прошел исследования I, II фаз и часть испытаний III фазы, входящих в масштабную программу STARTVerso. Разработчиками BI-201335 заявлено о возможности его применения как в комбинации со стандартной противовирусной терапией, так и в схемах лечения без применения интерферона [22–24]. Препарат пока не зарегистрирован на рынке.

Преимущества применения фалдапревира в составе тройной схемы у нелеченных больных с 1-м генотипом HCV

Исследования I фазы показали хорошую переносимость препарата в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином и его способность индуцировать сильный противовирусный ответ как у нелеченных больных с 1-м генотипом, так и у больных, получавших ранее стандартную противовирусную терапию [13].

Недавно в распоряжение клиницистов поступили результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования II фазы SILEN-C1 [18]. В исследование были рандомизированы 429 больных ХГС с 1-м генотипом HCV, ранее не получавших лечение. Пациенты были распределены в соотношении 1:1:2:2 в группы: 1) плацебо в сочетании с ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирином (PR) в течение 24 нед с последующим переходом на ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирин на протяжении еще 24 нед (плацебо + PR); 2) фалдапревир 120 мг в день в сочетании с ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирином в течение 24 нед, предваряемые 3-дневным вводимым периодом (*lead-in period* [LI]) — плацебо с ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирином, с последующим завершением

курса только ПЭГ-ИФН- α 2a и рибавирином (фалдапревир 120 мг + PR/LI); 3) фалдапревир 240 мг в день в комбинации с ПЭГ-ИФН- α 2a и рибавирином в течение 24 нед, предваряемые 3-дневным вводным периодом (фалдапревир 240 мг + PR/LI); 4) фалдапревир 240 мг в день в комбинации с ПЭГ-ИФН- α 2a и рибавирином на протяжении 24 нед (фалдапревир 240 мг + PR).

В последних двух группах решение продолжать терапию ПЭГ-ИФН- α 2a и рибавирином в течение 24 нед принималось на основании достижения стойкого быстрого вирусологического ответа, определяемого как снижение вирусной нагрузки ниже предела обнаружения (RNA HCV <25 МЕ/мл) на 4-й неделе лечения и отсутствия вируса в сыворотке крови с 8-й по 20-ю неделю. Проведение 3-дневной вводной фазы было обосновано необходимостью достижения в крови достаточного уровня ПЭГ-ИФН- α 2a и рибавирина до назначения фалдапревира и, таким образом, предотвращения возможности монотерапии ингибитором протеазы. В проведенных ранее исследованиях было показано, что монотерапия ингибиторами протеаз способна вызывать лекарственную резистентность.

Устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у 56% больных в группе плацебо + PR, у 72% пациентов в группе фалдапревир 120 мг + PR/LI ($p=0,054$), у 72% больных в группе фалдапревир 240 мг + PR/LI ($p=0,021$) и у 84% пациентов в группе фалдапревир 240 мг + PR ($p=0,001$). Большинство обследованных, получавших фалдапревир, достигли стойкого быстрого вирусологического ответа, при этом наибольшая его частота наблюдалась в группе фалдапревир 240 мг + PR (87%) по сравнению с группой плацебо + PR (15%). Особенно важно, что 92% больных в группе фалдапревир 240 мг + PR достигли УВО независимо от продолжительности лечения (24 или 48 нед, $p=1,000$).

Таким образом, добавление к стандартной терапии третьего компонента — фалдапревира может служить основанием для сокращения курса лечения до 24 нед у пациентов с 1-м генотипом HCV в случае регистрации стойкого быстрого вирусологического ответа. Более того, к удивлению исследователей было обнаружено, что проведение вводного периода лечения ПЭГ-ИФН- α 2a без фалдапревира во избежание монотерапии им привело к снижению частоты быстрого и устойчивого вирусологического ответа примерно на 10% по сравнению с одновременным назначением ингибитора протеазы и стандартной схемы.

Прием фалдапревира был сопряжен с такими побочными эффектами, как желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота), желтуха, зуд кожи и высыпания. Большинство побочных эффектов были мягкой и средней степени выраженности, носили дозозависимый характер и не требовали прекращения терапии.

Гипербилирубинемия у пациентов, получавших фалдапревир, была обусловлена преимущественно повышением неконъюгированной фракции, не ассоциировалась с повреждением гепатоцитов или гемолизом. Уровень билирубина полностью достигал нормального значения после отмены препарата. В основе гипербилирубинемии лежит угнетение фалдапревиром захвата билирубина гепатоцитами (блокировка органического полипептида, транспортирующего анионы, — OATP-1) и ингибирование уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) — фермента процесса глюкуронизации билирубина [17].

Частота вирусологических прорывов и рецидивов в группах больных, получавших фалдапревир, была низкой, сравнимой с группой плацебо (3–6% против 3% соответственно). Показано, что вирусологический прорыв был связан с селекцией штаммов вируса, резистентных к ингибиторам NS3.

Эффективность схем с фалдапревиром в отношении больных с неудачным опытом противовирусной терапии

Отдельную проблему представляет лечение больных ХГС с 1-м генотипом HCV, ранее не ответивших на стандартную терапию ПЭГ-ИФН и рибавирином. Терапевтические возможности в этой когорте пациентов до последнего времени были ограничены повторным курсом стандартной ПВТ с низким шансом излечения (15% УВО) [5].

В исследовании SILEN-C2 были изучены эффективность и безопасность применения тройной схемы противовирусного лечения у 290 пациентов с 1-м генотипом вируса, ранее полностью или частично не ответивших на лечение [19]. В зависимости от лечебной схемы больные были распределены на три группы: 1) фалдапревир в дозе 240 мг 1 раз в день с 3-дневным вводным периодом, когда назначался только ПЭГ-ИФН- α 2a и рибавирин, 2) фалдапревир 240 мг 1 раз в день без вводного периода и 3) фалдапревир 240 мг 2 раза в день с вводным периодом. Всего лечение продолжалось 48 нед. Пациенты первой группы, достигшие стойкого быстрого вирусологического ответа, были повторно рандомизированы в две группы — полностью завершающие лечение на 24-й неделе или продолжающие его с помощью стандартной схемы в течение 24 нед.

В когорте больных, ранее частично ответивших на стандартную терапию, УВО был достигнут у 32, 50 и 42% (соответственно группам), что было выше, чем у больных, не ответивших ранее на лечение — 21, 35 и 29% соответственно. Частота УВО была значительно выше у пациентов, получавших лечение 48 нед (72%), по сравнению с получавшими его 24 нед (43%, $p=0,035$). Развитие вирусологического прорыва встречалось гораздо реже при применении режима терапии 48 нед (21% против 57% при 24-недельном режиме, $p=0,0073$).

Вновь исследователи столкнулись с тем фактом, что назначение вводного периода во избежание монотерапии ингибитором протеазы и селекции резистентных штаммов приводило к снижению частоты УВО примерно на 10% по сравнению со схемой одновременного начала приема всех компонентов противовирусного лечения. Данное открытие пока не нашло убедительного научного объяснения, тем не менее оно инкорпорировано в исследовании III фазы. В исследовании SILEN-C2 была подтверждена хорошая переносимость фалдапревира в дозе 240 мг в день, при этом только 4–6% пациентов прекратили лечение по причине возникновения побочных эффектов, описанных в предыдущих клинических испытаниях. Гораздо более высокая частота прекращения лечения (23%) наблюдалась в группе больных, получавших фалдапревир 240 мг 2 раза в день. В последующем исследования продолжились с применением препарата в минимальной эффективной дозе (240 мг 1 раз в день) без вводного периода.

Из полученных в исследовании SILEN-C2 выводов становится очевидным, что фалдапревир в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином достоверно повышает эффективность лечения (до 50%) у пациентов с ранее неудачным курсом стандартной ПВТ.

Проводя косвенное сравнение эффективности комбинации стандартной противовирусной терапии с фалдапревиром и другими ингибиторами протеазы (боцепревир и теллапревир), исследователи приходят к выводу, что частота достижения устойчивого вирусологического ответа как минимум одинакова во всех группах больных, но режим дозирования удобнее при применении схемы, включающей фалдапревир.

Возможности фалдапревира минимизировать длительность терапии в отдельных категориях больных

Высокая эффективность и хорошая переносимость фалдапревира подтверждена и в исследованиях III фазы. Целью исследования STARTVerso1 было оценить эффективность фалдапревира в дозах 120 и 240 мг в день в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином без вводного периода у лиц, ранее не получавших лечения, и возможность сокращения курса лечения [8]. В исследование было включено 652 пациента из Европы, России и Японии. Преимуществом данного исследования стало включение в протокол больных компенсированным циррозом печени (6% от общего числа пациентов). Уровень RNA HCV <25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения и отсутствие RNA HCV на 8-й неделе, определяемые как «Early Treatment Success», были зарегистрированы у 88% больных в группах, получавших фалдапревир. Это давало основание сократить длительность терапии тройной схемой до 12 нед с последующим

переходом на ПЭГ-ИФН и рибавирин в течение 12 нед. Примечательно, что среди этих пациентов 86 и 89% (схемы лечения с фалдапревиром 120 и 240 мг соответственно) достигли УВО, сократив, таким образом, время лечения ПЭГ-ИФН в 2 раза. Исследователи доказали также сравнимую эффективность препарата фалдапревир в дозе 120 и 240 мг в день, что позволяет уменьшить количество его побочных проявлений, имеющих дозозависимый характер.

При сравнении результатов лечения в зависимости от генотипа вируса обнаружена более низкая частота ответа на терапию у больных с 1a генотипом (76% против 83% с генотипом 1b) в группе пациентов, получавших фалдапревир 240 мг в день (рис. 2). Эта разница стала более очевидной среди больных, которым был назначен фалдапревир 120 мг в день (69% против 84%). Исследователи объясняли такое снижение более высоким процентом вирусологического прорыва во время лечения и числом рецидивов после него. Ответ на терапию зависел также от генотипа IL28B. Наилучшие результаты (90 и 95% УВО при применении схем с фалдапревиром 120 и 240 мг соответственно) были получены у пациентов с «благоприятным» генотипом CC, в то время как у больных с генотипом CT эти цифры составили 70 и 69%, с генотипом TT — 76 и 70%.

Проводя ретроспективный анализ переносимости и безопасности фалдапревира по итогам исследования III фазы STARTVerso1, более безопасным представляется применение этого препарата по сравнению с его предшественниками (теллапревир, боцепревир). В исследовании STARTVerso1 зафиксирована статистически достоверно одинаковая частота отмены лечения в связи с развитием побочных эффектов во всех группах больных — как у получавших плацебо, так и у принимавших фалдапревир (4–5%). Для сравнения в исследовании PROVE частота прекращения лечения в связи с развитием нежелательных реакций (кожная

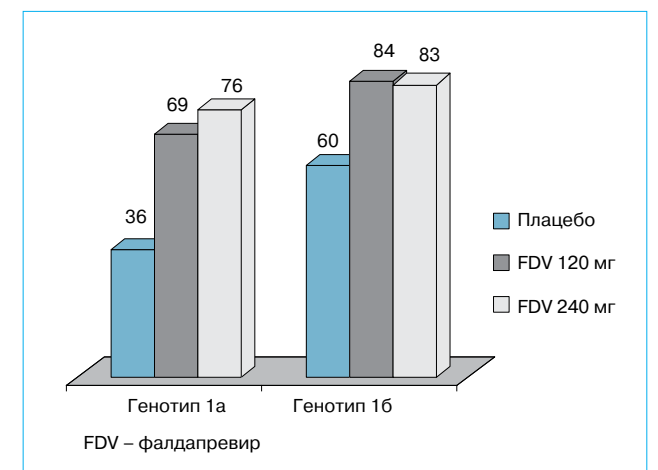


Рис. 2. Частота УВО (%) в зависимости от генотипа вируса (STARTVerso1) [8]

сыпь, кожный зуд, тошнота, диарея, анемия) была выше у получавших теллапревир (21% против 11% в контрольной группе) [14]. Случаи серьезных кожных реакций, повлекших за собой смерть, на фоне комбинированной противовирусной терапии с включением теллапревира стали причиной предупредительной черной маркировки в инструкции к препарату в декабре 2012 г. (рекомендации FDA) [7].

В рамках программы STARTVerso1 на базе отделения гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было открыто и уже подходит к завершению исследование по оценке эффективности и безопасности тройной схемы лечения с применением фалдапревира. Приведем пример успешного лечения больного ХГС с 1-м генотипом, не получавшего ранее терапии. Пациенту Б., 24 лет, была назначена тройная схема: ПЭГ-ИФН-α2a 180 мкг в неделю, рибавирин 1200 мг в день и ВІ-201335 1 раз в день (доза до настоящего момента не известна исследователям). Больному был также выдан солнцезащитный крем для предупреждения развития реакций фоточувствительности. На 4-й неделе лечения зарегистрировано снижение RNA HCV <25 МЕ/мл, в дальнейшем RNA HCV не определялась. Таким образом, пациент автоматически на 12-й неделе терапии был рандомизирован в группу больных, получающих только ПЭГ-ИФН-α2a и рибавирин. В целом продолжительность его лечения составила 24 нед. На 2-й неделе терапии больной отметил пожелтение склер, что в последующем сопровождалось 3–4-кратным повышением уровня общего билирубина за счет неконъюгированной фракции. Других нежелательных явлений за время лечения зафиксировано не было. Гипербилирубинемия полностью разрешилась после отмены ВІ-201335. Период наблюдения за пациентом с момента окончания лечения составил 72 нед.

Эффективность и безопасность фалдапревира в схемах лечения без интерферона у пациентов с разной стадией фиброза и циррозом печени

Разработка препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, дала надежду многим больным с хронической HCV-инфекцией, которые ввиду непереносимости или наличия противопоказаний к интерферону не могут получать стандартную ПВТ. Сюда можно отнести больных циррозом печени, представляющих неоднородную популяцию больных с инфекцией гепатитом С и нуждающихся в дифференцированном подходе к лечению. Несмотря на высокий риск прогрессирования заболевания, декомпенсированный цирроз и возможность развития рака печени, из большинства клинических исследований с применением новых противовирусных средств исключаются больные с тяжелым фиброзом и циррозом по при-

чине непредсказуемого метаболизма препаратов и неизвестной безопасности их приема у таких пациентов. Другим ограничивающим фактором служит тенденция к снижению эффективности лечения в этой популяции больных [5].

Схемы терапии без интерферона стали возможными за счет комбинации нескольких препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, но с различными точками приложения. В исследованиях SOUND-C1 и SOUND-C2 была применена комбинация ингибитора протеазы NS3/4A фалдапревира, нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5В (делеобувир) и рибавирина. Первоначально потенциальная противовирусная активность и безопасность данной схемы были показаны в исследовании 1 фазы SOUND-C1, в которое было включено 32 больных ХГС с 1-м генотипом HCV, не получавших ранее лечение [24].

Более масштабные и убедительные данные получены в исследовании II фазы SOUND-C2 с участием 362 пациентов, у 33 из которых был подтвержден цирроз печени [22, 23]. Больные были рандомизированы в несколько групп, различающихся по дозе ВІ-207127 (600 мг 2 или 3 раза в день), по наличию или отсутствию рибавирина в схеме лечения, а также по длительности терапии (от 16 до 40 нед). Среди пациентов с циррозом печени частота УВО в зависимости от генотипа вируса (1a или 1b) и генотипа IL28B составила от 43 до 80% в группах, получавших схему с рибавирином. В то же время только 33% больных циррозом печени, которым не назначался рибавирин (получали только фалдапревир и ВІ-207127 в течение 28 нед), смогли достичь УВО. Наибольшая частота вирусологических прорывов и рецидивов наблюдалась именно в группах без рибавирина.

В исследовании было показано, что предикторами успешного ответа на лечение являются 1b генотип вируса (ОШ 7,11), СС генотип IL28B (ОШ 4,94) и женский пол (ОШ 3,94) – $p < 0,0001$. Результаты были стратифицированы по подтипу вируса (1a против 1b) и по генотипу IL-28 (СС/СТ/ТТ). Исследователи пришли к важному выводу об отсутствии достоверной разницы в достижении УВО между пациентами с фиброзом 0–2 стадии и больными с фиброзом 3–4 стадии/циррозом печени внутри каждой группы (рис. 3). При стратификации данных по подтипу вируса (1a или 1b) лучшие результаты получены в группе больных с 1b генотипом, получавших фалдапревир 120 мг в день, ВІ-207127 600 мг 2 раза в день и рибавирин в течение 28 нед (85% из них достигли УВО по сравнению с 43% пациентов с 1a генотипом). Для сравнения только 38 и 47% больных с генотипом 1a, принимавших тройную терапию (600 мг ВІ-207127 3 раза или 2 раза в день соответственно), достигли УВО. Эти результаты подразумевают более высокую активность новых противовирусных препаратов по отношению к 1b

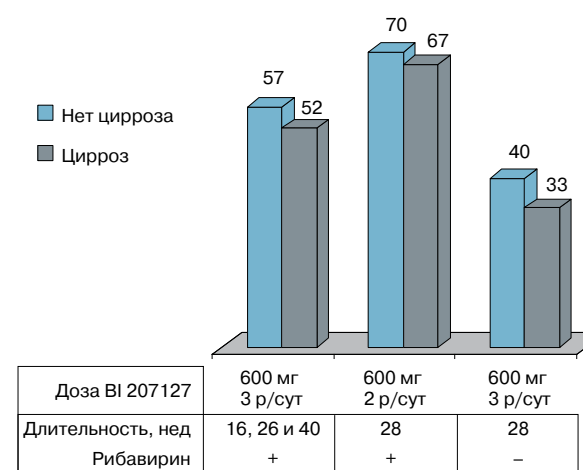


Рис. 3. Частота УВО (%) в зависимости от наличия цирроза печени (SOUND-C2) [23]

генотипу. У всех пациентов, достигших УВО на 12-й неделе наблюдения, вирус не определялся и на 24-й неделе.

В аспекте клинической практики было важным и то, что профиль безопасности и переносимости примененных препаратов с прямым противовирусным действием был одинаков у больных с фиброзом 0–2 стадии и больных с фиброзом 3–4 стадии/циррозом печени внутри каждой группы. Наибольшая безопасность и лучшая переносимость отмечены у пациентов, получавших, наряду с фалдапревиром и рибавирином, ВІ-207127 600 мг 2 раза в день. В этой группе серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 12% больных, по этой причине преждевременно прекратили лечение 8% пациентов.

При использовании регрессионного анализа установлено, что наличие цирроза достоверно не влияет на частоту достижения УВО при применении тройной схемы без интерферона (ОШ 0,84; $p = 0,66$). Эти и другие вышеописанные результаты исследования SOUND-C2 дают клиницистам перспективу излечения хронической HCV-инфекции у отдельно взятых категорий пациентов, таких как больные циррозом печени, больные с противопо-

казаниями к назначению интерферона, но активно экстраполировать эти выводы в клиническую практику пока рано. Комбинация фалдапревира, ВІ-207127 и рибавирина в настоящее время проходит испытания в исследованиях III фазы среди больных с 1b генотипом. Планируется применить эту схему лечения при декомпенсированном циррозе печени у пациентов с 1b генотипом.

Заключение

Во многом недостатки стандартного противовирусного лечения были решены разработкой и внедрением в клинические исследования третьего компонента терапии – препаратов с прямым противовирусным действием. Новый ингибитор протеазы NS3/4A фалдапревир в составе тройной схемы лечения позволил повысить эффективность терапии у больных ХГС с 1-м генотипом, сократить длительность терапии до 24 нед в случае регистрации стойкого быстрого вирусологического ответа. В группе больных, ранее не ответивших на стандартную терапию ПЭГ-ИФН и рибавирином, благодаря тройной схеме с включением фалдапревира удалось повысить частоту УВО до 50%. Предикторами хорошего ответа на лечение служат 1b генотип вируса и СС генотип IL28B. В настоящее время продолжаются исследования III фазы с участием фалдапревира среди разных категорий пациентов, в том числе с циррозом печени, коинфекцией ВИЧ. При применении фалдапревира в схемах без интерферона в комбинации с другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием, препарат оказался одинаково хорошо переносимым и безопасным как у пациентов с минимальной стадией фиброза, так и у больных циррозом печени. При этом наличие цирроза не влияло достоверно на частоту достижения УВО. Эти результаты вселяют надежду, что в скором времени высокоэффективные, хорошо переносимые и удобные в применении схемы терапии без интерферона займут первое место в лечении гепатита С и откроют перспективу излечения этой инфекции.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 4–10.
1. Ivashkin V.T. Immune system and liver damage at chronic hepatitis B and C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 4–10.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О. Современные схемы лечения хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 36–44.
2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O. Modern modes of chronic hepatitis C

- treatment // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 36–44.
3. Игнатова Т.М. Теллапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 47–57.
3. Ignatova T.M. Telaprevir in treatment of patients with chronic hepatitis C: safety issues // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 47–57.
4. Никитин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современное состояние проблемы и перспективы // Best Clinical Practice. Русское изд. – 2011. – № 5. – С. 3–12.
4. Nikitin I.G. Antiviral therapy of chronic hepatitis C:

- state-of-the-art and future prospects // Best Clinical Practice. Russian ed. — 2011. — № 5. — P. 3–12.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2013. — № 2. — С. 3–33.
5. Guidelines on hepatitis C diagnostics and treatment in adults // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2013. — № 2. — P. 3–33.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
7. FDA Drug Safety Communication. Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. 19 December 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm>. [Accessed 17 January 2013].
8. *Ferenci P.* et al. Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2A and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: final results from STARTVerso1, a randomised double blind placebo-controlled phase III trial // 48th International Liver Congress, Amsterdam, abstract 1416, 2013.
9. *Ghany M., Nelson D., Strader D.* et al. AASLD Practice Guideline. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disease // Hepatology. — 2011. — Vol. 54. — P. 1433–1444.
10. *Houghton M.* The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 51. — P. 939–948.
11. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.* et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 2405–2416.
12. *Lisa C. Casey, William M. Lee.* Hepatitis C virus therapy update 2013 // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 29 (3). — P. 243–249.
13. *Manns M.P., Bourlie're M., Benhamou Y.* et al. Potency, safety, and pharmacokinetics of the NS3/4A protease inhibitor BI201335 in patients with chronic HCV genotype-1 infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54. — P. 1114–1122.
14. *McHutchinson J.G., Everson G.T., Gordon S.C.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 1827–1838.
15. *McHutchinson J.G., Manns M.P., Muir A.J.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 14. — P. 1292–1303.
16. *Pawlotsky J.M.* The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 1979–1998.
17. *Sane R., Podila L., Mathur A.* et al. Mechanisms of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia induced by the HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335 [Abstract 1236] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 488.
18. *Sulkowski M.S., Asselah T., Lalezari J.* et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype-1 HCV: SILEN-C1 trial // Hepatology. — 2013. — doi: 10.1002/hep.26276. [Epub ahead of print].
19. *Sulkowski M.S., Bourlière M., Bronowicki J.P.* et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial // Hepatology. — 2013. — Vol. 57 (6). — P. 2155–2163. doi: 10.1002/hep.26386.
20. *White P.W., Llin as-Brunet M., Amad M.* et al. Preclinical characterization of non covalent HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335 [Abstract 777] // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 302.
21. *Yong C.-L., Scherer J., Sabo J.* et al. BI 201335 pharmacokinetics and early effect on viral load in HCV genotype-1 patients [Abstract 1249] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 493.
22. *Zeuzem S.* et al. Interferon (IFN)-free combination treatment with HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335 and the non-nucleoside NS 5B inhibitor BI 207127 +/- ribavirin (R): final results of SOUND-C2 and predictors of response // 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, abstract 232, 2012.
23. *Zeuzem S.* et al. An analysis of response rates by fibrosis stage in patients treated with faldaprevir, BI 207127 and ribavirin in the SOUND-C2 study // Presented at the International Liver Congress™ (ILC), The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 24–28 April, 2013.
24. *Zeuzem S., Asselah T., Angus P.* et al. Faldaprevir (BI 201335), BI 207127 and ribavirin oral therapy for treatment-naïve HCV genotype 1: SOUND-C1 final results // Antivir. Ther. — 2013. — Vol. 4. doi: 10.3851/IMP2567. [Epub ahead of print].

Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия

М.В. Маевская

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Alcohol, alcoholism and related consequences

M.V. Mayevskaya

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 проблему злоупотребления алкоголем и связанные с этим вредные последствия в российской популяции, осветить возможные способы ее решения.

Основное содержание. По данным официальной статистики, алкоголь входит в число ведущих факторов смерти в российской популяции, что составляет 11,9%. Почти у половины погибших (47,7%) причиной летального исхода служат фатальные изменения со стороны внутренних органов, у одной пятой (21,7%) – несчастные случаи. Более того, 35% больных алкоголизмом умирает в наиболее эффективном для различных видов деятельности возрасте (20–50 лет).

Для решения указанной проблемы необходимы объединенные усилия государственных структур, врачебного сообщества, профессиональных организаций и т. д. Государственная позиция определена очень четко – уменьшить вред, наносимый населению алкоголем к 2020 г. Врачебное сообщество, а именно врачи-интернисты, должны быть готовы к тому, чтобы активно участвовать в решении проблемы алкогольной зависимости, а не только уделять внимание соматической проблеме того профиля, в котором они работают.

Правильная мотивация пациента врачом чрезвычайно актуальна для тех, кто принимает алкоголь в рискованных для нанесения вреда здоровью дозах, а также для тех, кто выпивает слишком много и

The aim of review. To analyze problem of alcohol abuse and dangerous consequences related to it in Russian population, to demonstrate possible ways of its decision.

The basic contents. According to official statistics, alcohol is one of leading factors of mortality in Russian population, making 11,9%. Almost in half of deceased population (47,7%) lethal outcome was caused by fatal changes of internal organs, in one fifth (21,7%) – by accidents. Moreover, 35% of patients with alcoholism die in the age most effective for various forms of activity (i.e. 20–50 years).

Combined efforts of government institutions, medical community, professional organizations are necessary for resolution of this issue. Position of the State is very clear – to reduce the harm of alcohol to the population by the year 2020. Medical community, viz. internist doctors, should be ready to take active part in the decision of alcohol dependence problem, and not just to pay attention to somatic issues related to their specialty.

The proper motivation of the patient by doctor is extremely actual for those, who take alcohol in doses dangerous for health, as well as for those who drinks too much and too fast. For these purposes there are specially developed techniques – motivational interviews, in particular technique of brief interventions. Special techniques are applied in motivational interview: empathy (realized compassion to current emotional status of the other person), reflective listening (conducting

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

Mayevskaya Marina V — MD, PhD, professor, Vasilenko 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.

слишком быстро. Для этих целей существуют специально разработанные методики – мотивационные интервью, в частности методика кратких интервенций (brief intervention). В мотивационном интервью используются определенные приемы: эмпатия (осознанное сопереживание текущему эмоциональному состоянию другого человека), рефлексивное слушание (ведение тематически направленного диалога между психологом и пациентом с целью получения сведений от последнего), следование за сопротивлением, учет актуальной готовности к изменениям и актуальных потребностей, постановка конкретных задач с определением конкретных действий.

Медикаментозная терапия алкогольной зависимости тоже сделала большой шаг вперед с разработкой нового класса препаратов – модуляторов опиоидной системы, представителями которых служат налмефен и налтрексон. Опиоидные рецепторы задействованы в процессе развития алкогольной зависимости. Налмефен, блокируя эти рецепторы, уменьшает подкрепляющий эффект алкоголя, который перестает приносить ожидаемое удовольствие.

Заключение. Успешная борьба с алкоголизмом возможна только при использовании всех средств: стратегия государства, вовлечение в решение проблемы врачей-интернистов (использование техники мотивационных бесед), медикаментозная терапия, направленная на уменьшение количества принимаемого спиртного.

Ключевые слова: алкоголизм, соматические расстройства, мотивационное интервью, налмефен.

thematically directed dialogue between psychologist and the patient to obtain data), resistance following, account of actual readiness for changes and actual needs, achievement of specific targets with assessment of specific effects.

Pharmaceutical therapy of alcohol-induced dependency made a major step forward as well with introduction of new class of drugs – opioid system modulators represented by nalmefene and naltrexone. Opioid receptors are involved in development of alcohol-induced dependency. Nalmefene, blocking these receptors, reduces supporting effect of alcohol which ceases to deliver expected pleasure.

Conclusion. Successful campaign against alcoholism is possible only at application of all resources: strategy of the state, involvement of internist doctors in problem decision (application of motivational conversation technic), pharmaceutical therapy directed on reduction of amount alcoholic drinks.

Key words: alcoholism, somatic disorders, motivational interview, nalmefene.

По данным официальной статистики, алкоголь входит в число ведущих факторов смерти в российской популяции (11,9%) [10]. Что же думают об этом сами члены нашей популяции?

Факторами риска, способными оказать наиболее пагубное воздействие на здоровье, россияне считают курение (41% опрошенных присвоили ему наивысшую степень опасности), злоупотребление алкоголем (39%) и высокое артериальное давление (31%). При этом 22% респондентов актуальной именно для себя признали проблему злоупотребления алкоголем, каждый третий – проблему курения или повышения давления (34%). Среди принципов здорового образа жизни, на которые ориентируются россияне, умеренное употребление спиртных напитков и отказ от курения являются главными: 54% придерживаются их постоянно. Однако в числе тех, кто, признавая для себя проблему чрезмерного употребления алкоголя актуальной, постоянно стремится следовать принципу умеренного употребления спиртных напитков лишь 27%. Среди тех, кто считает для себя актуальной проблему курения, об отказе от сигарет могут сказать только 23%, в то время как 52% осознают такую необходимость, но не

следуют ей. Источником данной информации служат результаты исследования «HealthIndex»: оно проводится ежеквартально на базе программы «Российский индекс целевых групп», которая охватывает городское население России (около 28 000 респондентов в год в 50 городах с населением от 100 000 человек), генеральная совокупность – 62,5 млн жителей [8].

Динамика общей заболеваемости алкоголизмом в России по своим масштабам гораздо внушительнее заболеваемости хроническими вирусными гепатитами – одной из активно дискутируемых в настоящее время медицинских проблем и составляет, по сообщению Е.А. Кошкиной (ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» МЗ РФ), 1524,4 на 100 тыс. населения (на 2009 г.) [9] – рис. 1.

Отчего умирают больные алкоголизмом?

Внутренние болезни служат причиной смертельного исхода почти у половины (47,7%) пациентов, несчастные случаи – у одной пятой (21,7%). Более того, 35% больных алкоголизмом умирает в наиболее эффективном для различных видов деятельности возрасте 20–50 лет, о чем свидетельствуют результаты исследований Н.А. Бохан и соавт., представленные на рис. 2 [1].



Рис. 1. Динамика общей заболеваемости алкоголизмом в России

Аналогичные данные получены в другом исследовании российских специалистов с дизайном «случай – контроль», которые провели ретроспективный анализ причин 48 557 смертей среди взрослого населения (результаты опубликованы в журнале «Lancet» в 2009 г.) [12]. В трех промышленных российских городах – Томске, Барнауле и Бийске со сходными условиями жизни, структурой заболеваемости и смертности были идентифицированы 60 416 адресов, где зафиксирована смерть проживавших там лиц в возрасте от 15 до 74 лет за период 1999–2001 гг. «Случаями» (n=43 082) были признаны те, где по опросу родственников алкоголь или табакокурение могли существенно повлиять на причину смерти; 5475 умерших рассматривались к качеству «контроля». Умершие были стратифицированы по количеству принимавшегося ими ранее алкоголя.

По результатам ретроспективного анализа установлено, что основными причинами смерти у мужчин были несчастные случаи и эпизоды насилия, отравления алкоголем и некоронарогенная болезнь сердца. У сильно пьющих достоверно чаще, чем в популяции, встречался рак верхних отделов дыхательной и пищеварительной систем (относительный риск – 3,48, ДИ 2,84–4,27) и рак печени (относительный риск – 2,11, ДИ 1,64–

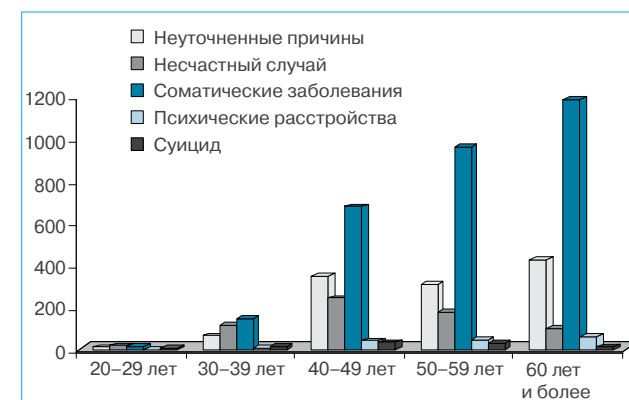


Рис. 2. Возраст смертельных исходов у больных алкоголизмом и алкогольными психозами (n=5122)

2,70). Интересно отметить, что у лиц с очень большим потреблением алкогольных напитков выявлены и другие заболевания, относительный риск развития которых был выше 3, например туберкулез и пневмония. Заслуживает внимания тот факт, что в этой группе относительный риск поражения печени и поджелудочной железы был выше 6 (6,21, ДИ 5,16–7,47 и 6,69, ДИ 4,98–9,00 соответственно). При этом возраст умерших колебался между 15–54 годами, что, несомненно, влияет и на рождаемость, и на трудоспособность населения промышленных городов.

Итак, вред, который влечет за собой злоупотребление алкоголем, реализуется через соматические проблемы. В 2011 г. в наркологической больнице Санкт-Петербурга был проведен анализ патологии внутренних органов у поступающих туда больных [2]. Оказалось, что как у алкоголиков, так и у наркоманов лидирует патология печени (рис. 3). Более того, в гепатологии хорошо известно правило, согласно которому риск повреждения печени четко связан с дозой принимаемого в день этилового спирта и продолжительностью злоупотребления алкоголем.

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. Если употреблять «опасные» дозы алкоголя в течение 10 и более лет, то это становится серьезным фактором риска развития цирроза печени [5]. При обращении к статистике специализированного гепатологического отделения клиники им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова следует отметить [3], что алкогольная природа заболевания стоит на первом месте среди пациентов с наиболее тяжелой формой повреждения печени – циррозом (39%), далее по убывающей частоте идут вирусные, холестатические, аутоиммунные и другие заболевания данного органа.

С 1990 по 2006 г. потребление алкоголя на душу населения в РФ выросло не менее чем в 2,5 раза. В основном это произошло за счет увеличения потребления пива (в структуре продажи алкогольных напитков доля пива повысилась с 59% в 1990 г. до 76% в 2006 г.). Ежедневно в России употребляют алкогольные напитки (включая слабоалкогольные) 33% юношей и 20% девушек, около 70% мужчин и 47% женщин [4].

Возникает вопрос: в чем секрет бесспорно лидирующей роли российской популяции в данном вопросе (рис. 4). Возможно, причина в существующей традиции употреблять крепкие спиртные напитки, которые составляют большую часть принимаемого в среднем в стране алкоголя.

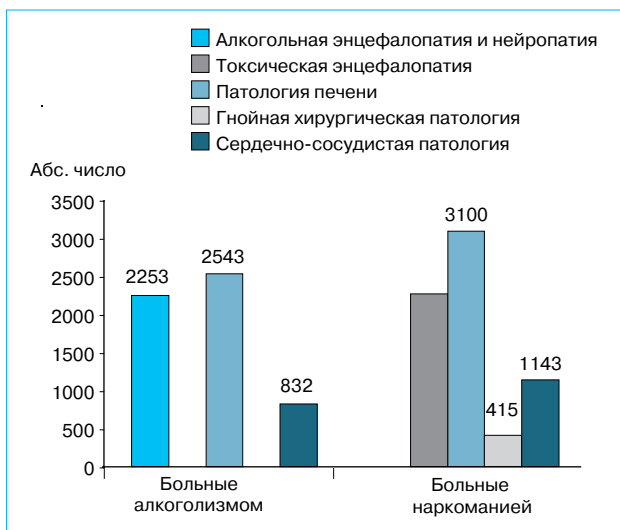


Рис. 3. Структура сопутствующей соматической патологии у наркологических больных, госпитализированных в Городскую наркологическую больницу Санкт-Петербурга в 2011 г.

Какие меры могут исправить данную ситуацию? Для этого необходимы объединенные усилия государственных структур, врачебного сообщества, профессиональных организаций и т. д. Государственная позиция определена очень четко — уменьшить вред, наносимый населению алкоголем к 2020 г. В этой связи введены ограничительные меры на рекламу и продажу алкоголя, которые считаются, по мнению международного сообщества, очень эффективными [6]. Косвенно в пользу эффективности ограничительных мер свидетельствуют практически экспериментальные данные о динамике общей смертности населения России в период антиалкогольной кампании с 1984 по 1986 г. и последующей либерализации продажи алкоголя (рис. 5).

В 1986 г. в сравнении с 1984 г. смертность уменьшилась на 12,3% параллельно со снижением на 3,7 л среднедушевого потребления алкоголя. Таким образом, имеет место четкая зависимость числа смертельных исходов от количества среднедушевого потребления алкоголя, из чего следует, что в начале антиалкогольной кампании при потреблении 10–15 л среднедушевого алкоголя снижение потребления на каждый литр спиртных напитков уменьшало общее количество смертей на 3,3% [7].

Врачебное сообщество, а именно врачи-интернисты, должны быть готовы к тому, чтобы активно участвовать в решении проблемы алкогольной зависимости, а не только уделять внимание соматической проблеме того профиля, в котором они работают. Не секрет, что врачи-интернисты стараются избегать контакта с алкоголиками, обращающимися к ним за медицинской помощью. Типичный совет, который они дают — «бросайте

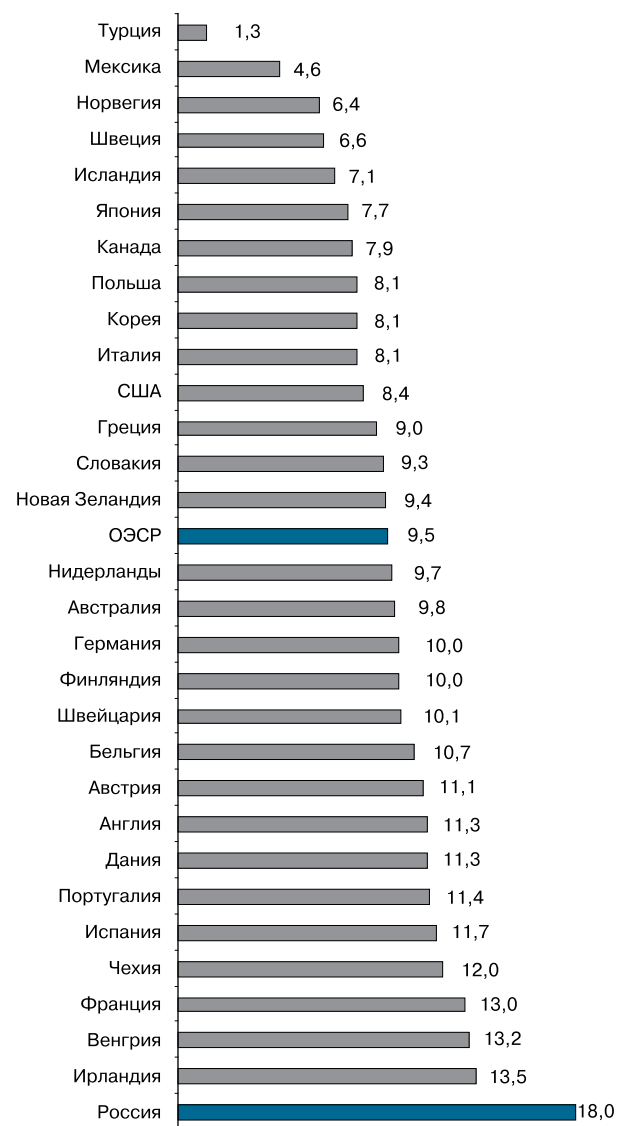


Рис. 4. Потребление алкоголя (л в год) на душу населения у лиц старше 15 лет (в пересчете на чистый спирт) [4]

пить», причем абсолютно не задумываясь о том, каким образом этот совет может быть выполнен. Алкоголизм — это тяжелое заболевание, а не дурная привычка. Ультимативное требование бросить пить также невыполнимо, как требование о прекращении кашля, обращаемое к больному бронхитом. Итогом служит отсутствие доверия между врачом и пациентом, что всегда будет мешать достижению положительного результата лечения.

Можно к данной проблеме подойти с другой стороны: мотивировать пациента к уменьшению дозы спиртного либо за счет сокращения объема принимаемых алкогольных напитков, либо уменьшения их крепости — оптимально и того, и другого. Правильная мотивация пациента чрезвычайно актуальна для тех, кто принимает алкоголь

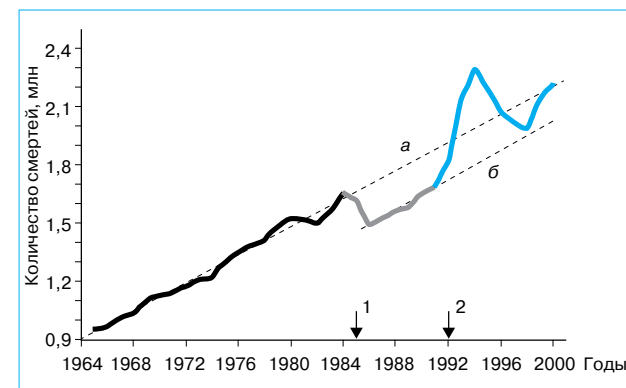


Рис. 5. Общее количество смертей в России в 1965–2000 гг.

1 — начало антиалкогольной кампании; 2 — начало рыночных реформ; а — линия регрессии для 1965–1984 гг.; б — для 1986–1991 гг.

в рискованных для нанесения вреда здоровью дозах, а также для тех, кто выпивает слишком много и слишком быстро, повторяя это от раза к разу (например, подростки на вечеринках — так называемый стиль употребления спиртного «binge drinking»).

Для этих целей существуют специально разработанные методики — мотивационные интервью, в частности методика кратких интервенций (brief intervention), суть которой заключается в мотивации пациента (или просто человека) к изменению поведения, связанного с употреблением алкоголя. Например, сокращение частоты выпивок, уменьшение объема спиртных напитков, более безопасное поведение, обращение за специализированным наркологическим лечением и пр. В мотивационном интервью используются определенные приемы: эмпатия (осознанное сопереживание текущему эмоциональному состоянию другого человека), рефлексивное слушание (ведение тематически направленного диалога между психологом и пациентом для получения сведений от последнего), следование за сопротивлением, учет актуальной готовности к изменениям и актуальных потребностей, постановка конкретных задач с определением конкретных действий.

Методика кратких мотивационных интервенций или мотивационных интервью была создана не так давно, в ее основу положены большие достижения в изучении поведения человека в течение последних десятилетий. Впервые она описана W. Miller в 1993 г. и базировалась на его собственном опыте лечения больных с алкогольной зависимостью. В настоящее время данная методика научно доказала свою эффективность у лиц с зависимостью от приема различных субстанций, в основе ее техники лежит исследование и размышление амбивалентности, что присуще каждому человеку. Мотивационное интервью включает три ключевых положения: 1) особый вид беседы об

имеющихся изменениях (консультирование относительно лечения, определение способа коммуникации); 2) беседа всегда совместная и личностно-ориентированная, означающая партнерство, а не взаимоотношения эксперта и получателя информации; 3) она должна побуждать к воспоминаниям, стремление вызвать желание изменить обстоятельства, себя, свою жизнь и т. д.

Мотивационные интервью помогают справиться с алкогольной проблемой на любой ее стадии, дают возможность мотивировать пациента в том числе к приему лекарственных препаратов. Овладеть техникой мотивационных интервью может каждый желающий работник здравоохранения, для этого не нужно какой-либо особой специализации.

Медикаментозная терапия алкогольной зависимости тоже сделала большой шаг вперед с разработкой нового класса препаратов — модуляторов опиоидной системы, представителями которых служат налмефен и налтрексон. Опиоидные рецепторы задействованы в процессе развития алкогольной зависимости. Налмефен, блокируя эти рецепторы, уменьшает подкрепляющий эффект алкоголя, который перестает приносить ожидаемое удовольствие. Результатом является уменьшение дозы алкоголя и соответственно снижение наносимого им вреда.

Европейским сообществом одобрен первый препарат для сокращения потребления алкоголя — налмефен (Селинкро), эффективность и безопасность которого исследованы почти у 2000 пациентов в 19 странах Европы. Эффективность препарата доказана в тех случаях, когда пациенты принимали от 40 (женщины) до 60 (мужчины) грамм этанола в день. В качестве примера можно привести результаты рандомизированного контролируемого исследования с участием 604 пациентов с алкогольной зависимостью, которые принимали налмефен «по необходимости» [11]. Больные были разделены на две группы: 289 принимали плацебо, 290 — налмефен. Через 6 мес на фоне приема налмефена на 58% уменьшилось число дней тяжелого пьянства в месяц — отмечена достоверная разница ($p=0,0021$) в сравнении с плацебо (–2,3 дня) и на 61% снизился общий средний объем потребления чистого алкоголя в день — достоверная ($p=0,003$) разница в сравнении с плацебо (–11,0 г/день). Показатели общего самочувствия пациентов и уровня печеночных функциональных тестов также были лучше в группе налмефена.

Следует подчеркнуть, что принимать препарат надо по мере необходимости (as-needed use), т. е. только в те дни, когда планируется употребить алкоголь (в среднем за 2 ч до его приема) и не больше одной таблетки в день (18 мг). Его можно использовать ежедневно в случае ежедневного приема спиртного. Если пациент забыл выпить

таблетку и начал употреблять алкоголь, принять налмефен нужно как можно скорее. Наилучшая эффективность медикаментозной терапии достигается при ее сочетании с непрерывной психосоциальной поддержкой, направленной на повышение приверженности к лечению и снижение потребления алкоголя.

Препарат удовлетворительно переносится и не вызывает лекарственной зависимости. К ограничениям относят повышенную чувствительность к входящим в него компонентам, недавний прием опиоидов, в том числе опиоидную наркоманию, острые симптомы отмены опиоидов, острый абстинентный синдром (delirium tremens), тяжелую печеночную и почечную недостаточность.

Таким образом прием налмефена по мере необходимости можно считать потенциально новой фармакологической парадигмой лечения как с точки зрения лечебной цели — снижения потребления алкоголя и уменьшения вызываемого им вреда, так и с позиций режима применения (as-needed use). Использование препарата дает возможность активно искать и вовлекать в процесс лечения тех

пациентов с алкогольной зависимостью, для которых полное воздержание является нежелательным, неприемлемым или недостижимым. Метод, ориентированный на сокращение потребления спиртного, может быть этапом терапии, конечная цель которой — полное воздержание.

Заключение

Для российской популяции остро стоит вопрос о злоупотреблении алкоголем и ассоциированных с этим соматических заболеваниях. Врачи-интернисты обязаны уделять проблеме алкоголизма не меньше внимания, чем лечению той соматической патологии, с которой к ним обратился пациент. Без активной работы в этом направлении решить проблему соматических последствий алкоголизма практически невозможно. Требуется использование всех имеющихся в арсенале средств борьбы: стратегия государства, вовлечение в решение проблемы врачей-интернистов (техника мотивационных бесед), медикаментозная терапия и др.

Список литературы

1. *Бохан Н.А., Семке В.Я.* Коморбидность в наркологии — Томск: Изд-во Томского гос. ун-та, 2009. — 498 с.
1. *Bokhan N.A., Semke V.Ya.* Comorbidity in narcology — Tomsk: Publishing house Tomsk state university, 2009. — 498 p.
2. *Егоров А.Ю., Крупицкий Е.М., Софронов А.Г.* и др. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2013. — № 1. — С. 36–43.
2. *Egorov A.J., Krupitsky Ye.M., Sofronov A.G.* et al. Alcohol abuse in patients urgently admitted to emergency hospital // Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii. — 2013. — № 1. — P. 36–43.
3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — 176 с.
3. *Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V.* Alcoholic and viral liver diseases. — M.: Litterra, 2007. — 176 p.
4. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2012/1-9.pdf>.
4. The concept of development of public health services system in the Russian Federation up to 2020 <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2012/1-9.pdf>.

5. *Маевская М.В., Буверов А.О.* Лечение алкогольной болезни печени. — М.: Планида, 2011. — 24 с.
5. *Mayevskaya M.V., Bueverov A.O.* Treatment of alcoholic liver disease. — M.: Planida, 2011. — 24 p.
6. EASL Clinical practice guidelines on the management of alcoholic liver disease http://www.easl.eu/assets/application/files/5e1b5512fb2cabb_file.pdf.
7. <http://rudocs.exdat.com/docs/index-449766.html?page=13>.
8. <http://pharmapractice.ru/53564>. Исследование «Восприятие населением рисков для здоровья», 2011 г.
9. http://www.nnscn.ru/2_252.html. Директор ННЦ наркологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Кошкина, доклад «Перспективы развития наркологии на современном этапе».
10. <https://www.rosminzdrav.ru/health/97/YakovlevaTV-2.ppt>.
11. *Mann K., Bladstrom A., Torup L., Gual A.* Wim van den brin extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of as-needed nalmefene // Biol. Psychiatry. — 2012. — Vol. 73, Issue 8. — P. 706–713.
12. *Zaridze D., Brennan P., Boreham J.* et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: A retrospective case-control study of 48 557 adult deaths // Lancet. — 2009. — Vol. 373 (9682). — P. 2201–2214.

Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя

И.Ю. Пирогова, И.Ю. Пономарева, С.П. Синицын, Е.П. Самохина, А.С. Горбунова, Е.Ю. Старцева, В.С. Чулков, Т.Ф. Кондратьева

ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Outcomes of the toxic hepatitises caused by alcohol surrogates

I.Yu. Pirogova, I.Yu. Ponomareva, S.P. Sinitsyn, Ye.P. Samokhina, A.S. Gorbunova, Ye.Yu. Startseva, V.S. Chulkov, T.F. Kondrat'yeva

State educational state-funded institution of higher professional education «Chelyabinsk state medical academy» Ministry of heathcare of the Russian Federation

Цель исследования. Оценить исходы токсических гепатитов (ТГ) после употребления суррогата алкоголя (спирт для наружного применения «Можжевельовый») с разработкой собственной прогностической модели выживаемости больных.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных и выживаемости 80 пациентов (мужчин 54, женщин 26, возраст от 32 до 49 лет), поступивших на стационарное лечение в 2006–2007 гг., с оценкой исходов в 2012 г. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ Statistica-6, Medcalc (с применением логистической регрессии, построением ROC-кривых). Для оценки прогноза заболевания определены индекс MELD и Hy’s Law, а также R (соотношение гепатоцеллюлярного и/или холестатического поражения).

Результаты. У всех больных наблюдалась клиника тяжелого ТГ с выраженным синдромом холестаза, резистентного к терапии. В течение первого месяца заболевания от печеночной недостаточности умерли 16 (20%) пациентов, за последующий период – 13 (19%). Расчет индексов MELD и Hy’s Law показал их неинформативность у данной группы больных,

Aim of investigation. To estimate outcomes of toxic hepatitises (TH) after intake of alcohol surrogates («Mozhzhevelovy» spirit for external use) with development of original prognostic model of patients survival.

Material and methods. Retrospective analysis of clinical and laboratory data and survival rates of 80 patients (men 54, women 26, age 32 to 49 years), admitted to the hospital in 2006–2007, with evaluation of outcomes in 2012 was carried out. Statistical analysis of the data was carried out by Statistica-6 and Medcalc (using logistical regression and ROC-curves plotting) software packages. For evaluation of the disease prognosis MELD index and Hy’s Law were determined, as well as R ratio (ratio of hepatocellular and-or cholestatic lesions).

Results. All patients had clinical signs of severe TH with prominent treatment-resistant cholestatic syndrome. Within the first month of disease 16 (20%) patients died of liver failure, during following period – 13 patients (19%). Calculation of MELD index and Hy’s Law showed their low informative value at this group of patients, R index in 78% of cases indicated mixed lesion and did not affect prognosis.

Original prognostic model of survival rate of patients was: blood leukocyte count (OR 4,8, 95%-CI 1,12—

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, кафедра факультетской терапии ГОУ ВПО ЧелГМА.

Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru; 454000, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Pirogova Irina Yu. — MD, PhD, chair of faculty course of internal diseases, State educational state-funded institution of higher professional education «Chelyabinsk state medical academy». Contact information: irina_pirogova@inbox.ru; 454000, Chelyabinsk, Vorovskogo street, 64

Синицын Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО ЧелГМА. Контактная информация: sinitsinsp@chelcom.ru

Sinitsyn Sergei P. — MD, PhD, professor, head of the chair of faculty course of internal diseases, State educational state-funded institution of higher professional education «Chelyabinsk state medical academy».

индекс R в 78% случаев указывал на смешанное поражение и не влиял на прогноз.

Разработана собственная прогностическая модель выживаемости пациентов: уровень лейкоцитов сыворотки крови (ОШ 4,8, 95% ДИ 1,12–20,55; $p=0,03$) и креатинина (ОШ 1,1, 95% ДИ 0,99–1,22; $p=0,09$), прогностическая ценность модели 93,3%. Прогностически значимыми оказались уровень прямого билирубина (AUROC 0,79; ДИ 0,58–0,83) и лейкоцитов (AUROC 0,93; ДИ 0,83–0,98).

Выводы. Согласно разработанной модели, наиболее значимыми предикторами летального исхода при ТГ явились выраженность воспалительного ответа, гипербилирубинемия и гепаторенальный синдром.

Ключевые слова: токсический гепатит, суррогаты алкоголя.

По данным статистической отчетности, проводимой Российским центром судебно-медицинской экспертизы, смертельные исходы при отравлении алкоголем и его суррогатами составляют более 52% всех отравлений. На долю смертельных отравлений непосредственно суррогатами алкоголя (СА) приходится около 3–5%. Резко возросло количество отравлений органическими растворителями и техническими жидкостями, принимаемыми внутрь в качестве СА [5].

С сентября 2006 по февраль 2007 г. в 24 регионах Российской Федерации были зарегистрированы массовые вспышки отравлений СА. Такие же отравления наблюдались в Белоруссии, Украине, Латвии, Эстонии. По сведениям Всероссийского центра медицины катастроф, за период с 1 августа 2006 по 31 июля 2007 г. зарегистрировано 13 994 пострадавших с признаками острых отравлений алкоголем и СА. Из этого числа в лечебных учреждениях умерли 642 человека (6,4%). Челябинская область была в тройке «лидеров» по количеству отравлений наряду с Белгородской и Тверской областями. По сообщениям пресс-центра МЧС РФ на 1 марта 2007 г. количество заболевших в Челябинской области составило свыше 3000 человек (из них около 1500 в Челябинске), количество умерших — 244 человека (8,1%). Большинство заболевших — представители маргинальных слоев общества, употреблявшие СА.

Суррогаты алкоголя — различные жидкости, не предназначенные для употребления внутрь, но тем не менее используемые взамен алкогольных напитков с целью опьянения. В зависимости от состава они могут причинять различный вред здоровью. Выделяют СА: малоопасные (одеколон, лосьоны, непивной этиловый спирт, лекарства, содержащие спирт, — настойки боярышника, пустырника и др.), среднеопасные (технические жидкости на основе этилового спирта) и

20,55; $p=0,03$) and creatinine (OR 1,1, 95% CI 0,99–1,22; $p=0,09$), prognostic value of the model was 93,3%. Level of direct bilirubin (AUROC 0,79; CI 0,58–0,83) and WBC (AUROC 0,93; CI 0,83–0,98) were prognostically significant.

Conclusions. According to authors' model, the most significant predictors of lethal outcome at TH were severity of inflammatory response, hyperbilirubinemia and hepatorenal syndrome.

Key words: toxic hepatitis, alcohol surrogates.

очень опасные (метилловый спирт, этиленгликоль, дихлорэтан и жидкости, их содержащие) [7]. Лица, употребляющие СА, часто социально не адаптированы, поэтому проследить отдаленные последствия токсического воздействия бывает затруднительно.

В связи с этим представляет интерес оценка последствий отравления СА, которое имело место в РФ в 2006–2007 гг. Первый анализ этой «желтой эпидемии» был проведен В.Т. Ивашкиным, А.О. Буеверовым в 2007 г. [1]. Основным клиническим проявлением заболевания было поражение печени с упорным холестатическим синдромом, резистентным к разным видам терапии, в том числе к экстракорпоральной детоксикации. Несмотря на многочисленные предположения (полигексометиленгуанидина гидрохлорид, изопропиловый спирт, ацетальдегид), точно природа токсического вещества не была установлена. Смертность при отравлении неизвестным веществом была в целом ниже (5–7%), чем при остром алкогольном гепатите (ОАГ) тяжелого течения — 60–100% [3]. В дальнейшем появился ряд региональных публикаций с описанием статистики, клинических особенностей и непосредственных исходов отравления СА [2, 4, 6]. Однако отдаленных результатов в доступной литературе нам не встретилось. В связи с этим мы провели свое исследование.

Цель исследования состояла в оценке исходов токсических гепатитов (ТГ) после употребления суррогата алкоголя (спирт для наружного применения «Можжевельный») с разработкой собственной прогностической модели выживаемости больных.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных и выживаемости 80 паци-

ентов (мужчин 54, женщин 26, возраст от 32 до 49 лет), поступивших на стационарное лечение в период с августа 2006 по сентябрь 2007 г. с однотипной клинической картиной холестатического ТГ после употребления СА (спирт для наружного применения «Можжевельный»). Клинико-лабораторные данные оценивались на момент поступления и выписки больных, затем 1 раз в 3 мес при амбулаторном наблюдении гастроэнтерологом в течение года, в 2011–2012 гг. были прослежены отдаленные результаты. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ Statistica-6, Medcalc — Version 11.5.0.0 (с применением логистической регрессии, построением ROC-кривых). Для оценки прогноза заболевания определены индекс MELD и Hy's Law, а также R (соотношение гепатоцеллюлярного и/или холестатического поражения).

Результаты исследования и их обсуждение

По клиническим данным, на момент обращения в 100% случаев отмечались интенсивная желтуха, диспепсия (тошнота, снижение аппетита), астенический синдром, в 60% — кожный зуд, в 33% — боли в правом подреберье, гепатомегалия, в 12% — лихорадка, артериальная гипотензия, брадикардия. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз от 1,5 до 4 норм, палочкоядерный сдвиг, повышение СОЭ до 3 норм. По биохимическим данным, в 100% случаев наблюдались гипербилирубинемия от 2 до 24 норм за счет прямой фракции, повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) от 4,5 до 80 норм, щелочной фосфатазы (ЩФ) от 1,5 до 25 норм; в 80% случаев — гиперхолестеринемия до 2–3 норм, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — до 32 норм и аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 25 норм. Показатели гемостаза: протромбиновый индекс (ПТИ) оставался в пределах нормы, уровень фибриногена повышен до 2,5 нормы, РФМК-тест — в 1,5–7 раз, эуглобиновый фибринолиз увеличен до 1,5 нормы, что свидетельствует о латентно протекающем ДВС-синдроме. В общем анализе мочи снижена величина относительной плотности и обнаружены желчные пигменты. В ходе ультразвукового исследования органов брюшной полости гепатомегалия была обнаружена у 33% больных, во всех случаях выявлялись диффузные изменения печени и поджелудочной железы, эхографические признаки холецистита. У 96% пациентов при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) найдены признаки поверхностного гастрита или гастродуоденита. По данным электрокардиографии, у 90% больных определялись нарушения ритма и проводимости (замедление внутрипредсердной проводимости, синдром ранней реполяризации желудочков, правопредсердный эктопический ритм).

Всем пациентам проведены курсовое лечение преднизолоном (начальная суточная доза 40 мг), дезинтоксикационная терапия, терапия энтеросорбентами, витаминами.

В первый месяц заболевания по причине печеночной недостаточности умерли 16 (20%) пациентов, причем 12 из них в течение первой недели стационарного лечения. По данным судебно-медицинской экспертизы, у всех умерших выявлен ТГ, у 3 пациентов — на фоне алкогольного цирроза печени. Поражение почек (токсическая нефропатия/некронефроз) отмечено в 1/3 случаев, дистрофические изменения миокарда — у 8 пациентов, алкогольная кардиомиопатия — у 3, пневмония — в половине случаев. У подавляющего большинства погибших наблюдались острые расстройства гемодинамики с полнокровием венозного русла, отек легких, отек головного мозга, что указывает на скоростное наступление смерти вследствие отравления СА.

У остальных больных, несмотря на тяжесть выявленных изменений (выраженный холестаз, высокая активность воспалительного процесса в печени), общее состояние оставалось удовлетворительным. В результате лечения проходил кожный зуд, достоверно ($p<0,05$) снизились показатели цитолиза и системного воспалительного ответа при сохраняющемся холестазе. Желтуха сохранялась от 6 до 12 мес с достоверным ($p<0,05$) снижением уровня общего и прямого билирубина, без значимой динамики ГГТП, ЩФ и холестерина. За последующий анализируемый период умерли 13 больных (19%). Однако при беседе с их родственниками выяснилось, что все эти пациенты продолжали злоупотребление СА (рис. 1).

Для оценки прогноза заболевания определены индекс MELD и Hy's Law, а также R (соотношение гепатоцеллюлярного и/или холестатического поражения). Расчет индексов MELD и Hy's Law показал их неинформативность у данной группы больных, индекс R в 78% случаев указывал на смешанное поражение и не влиял на прогноз (табл. 1). С целью оценки независимой

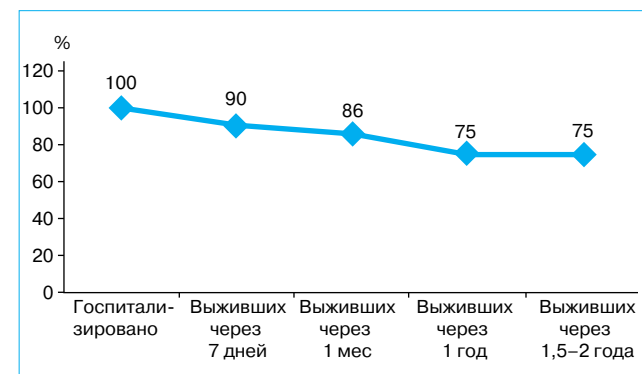


Рис. 1. Выживаемость обследованных больных токсическим гепатитом ($n=80$) после отравления суррогатами алкоголя

Таблица 1

Анализ клинико-лабораторных данных по отношению к выживаемости пациентов

Клинико-лабораторные параметры	Умершие в стационаре (n=16)	Выжившие на 2012 год (n=51)	Достоверность (p) или недостоверность (НД) различий
Возраст, лет	47,3±11,0	43,0±8,5	НД
Уровень лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	16,5±9,3	6,8±1,3	0,001
СОЭ, мм/ч	41,7±25,2	25,8±17,6	НД
Общий билирубин, мкмоль/л	368,3±118,7	195,6±136,2	НД
Прямой билирубин, мкмоль/л	196,5±116,8	148,5±79,2	0,047
АлАТ, МЕ/л	227,2±201,5	228,8±236,7	НД
АсАТ, МЕ/л	426,9±241,9	326,9±292,8	НД
ЩФ, МЕ/л	941,2±339,8	571,9±479,2	НД
ГГТП, МЕ/л	1197,3±661,8	1158,2±1084,2	НД
Общий холестерин, ммоль/л	7,87±4,72	9,42±3,62	НД
Мочевина, ммоль/л	12,5±7,7	5,9±2,0	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	156,4±83,9	80,1±17,3	0,0001
Общий белок, г/л	73,7±16,7	83,7±8,9	0,009
ПТИ, %	51,5±20,7	84,5±9,9	0,024
Фибриноген, г/л	5,6±2,7	6,0±1,6	0,021
MELD	9,6±5,9	7,6±4,6	НД
R	0,8±0,7	3,8±6,9	НД

ассоциации различных лабораторных факторов с летальными исходами применен метод множественной логистической регрессии ($\chi^2=43,9$, $p<0,001$). В модель включались следующие факторы: уровень лейкоцитов при поступлении в стационар, содержание общего билирубина, ЩФ, ГГТП, креатинина при динамическом контроле (в среднем через 7–21 день). По результатам проведенного анализа факторами, ассоциированными с летальным исходом, явились: уровень лейкоцитов в общем анализе крови при поступлении (ОШ 4,8, 95% ДИ 1,12–20,55; $p=0,03$) и уровень креатинина в сыворотке крови в динамике (ОШ 1,1, 95% ДИ 0,99–1,22; $p=0,09$). Прогностическая ценность модели 93,3% (табл. 2).

Для оценки прогностической значимости показателей в отношении летальных исходов применен ROC-анализ (табл. 3): уровень лейкоцитов в общем анализе крови при поступлении в стационар выше $9,7 \times 10^9/\text{л}$ – специфичность 100%, чувствительность 71,3%, площадь под ROC-кривой 0,93, $p<0,001$ (рис. 2), уровень прямого билирубина выше 109 мкмоль/л в динамике (через 7–21 день) – чувствительность 100%, специфичность 60,3%, площадь под ROC-кривой 0,72, $p=0,001$ (рис. 3), уровень креатинина выше 121 мкмоль/л – чувствительность 55%, специфичность 98,4%, площадь под ROC-кривой 0,77, $p=0,0002$ (рис. 4). Указанные параметры обладают высокой диагностической значимостью в отношении прогнозирования летальных исходов при ТГ, вызванных СА.

Рассмотрим два клинических примера ТГ с различным исходом.

Клинический случай № 1. Пациент Б., 54 лет. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с жалобами на общую слабость (не мог встать), тошноту, отсутствие аппетита, зуд кожи, потемнение мочи и желтуху. Пожелтел около 2 нед назад после употребления спирта «Можжевельный». СМП вызвали соседи по бараку, где проживал пациент. С его слов, более 30 лет злоупотребляет спиртными напитками, принимает различные спиртосодержащие жидкости, в том числе непивового назначения; не работает около 5 лет, раньше трудился на стройке.

При поступлении состояние тяжелое, в сознании, дезориентирован, указывает на то, что живет один, находится в разводе, имеет сына, имени которого не помнит. Кожный покров и слизистые желтушны, выражен крупноразмашистый тремор. Дыхание жесткое частотой 20 в 1 минуту, число сердечных сокращений (ЧСС) 100 в 1 минуту, АД 90/60 мм рт. ст. Печень и селезенка не пальпируются, перкуторно и по данным УЗИ печень

Таблица 2

Диагностические критерии, ассоциированные с летальным исходом по результатам логистической регрессии ($\chi^2=43,9$, $p<0,001$)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Уровень лейкоцитов	4,8	1,12–20,55	0,03
Уровень креатинина	1,1	0,99–1,22	0,09

Таблица 3

Значимые клинико-биохимические показатели в прогнозировании неблагоприятного исхода при остром токсическом гепатите (по результатам ROC-анализа)

Характеристика	Диагностический порог	Чувствительность (%) 95% ДИ	Специфичность (%) 95% ДИ	+LR*	–LR	AUC** 95% ДИ	p
Уровень лейкоцитов	$9,7 \times 10^9/\text{л}$	71,4 (41,9–91,6)	100 (91,2–100)	2,61	0,29	0,93 (0,83–0,98)	<0,0001
Уровень креатинина	121 мкмоль/л	55 (31,5–76,9)	98,4 (91,2–100)	33,55	0,46	0,77 (0,66–0,86)	0,0002
Уровень прямого билирубина	109 мкмоль/л	100 (76,8–100)	60 (43,3–75,1)	2,50	0,00	0,72 (0,58–0,83)	0,001

* +LR – положительное отношение правдоподобия; –LR – отрицательное отношение правдоподобия; **AUC – площадь под ROC-кривой.

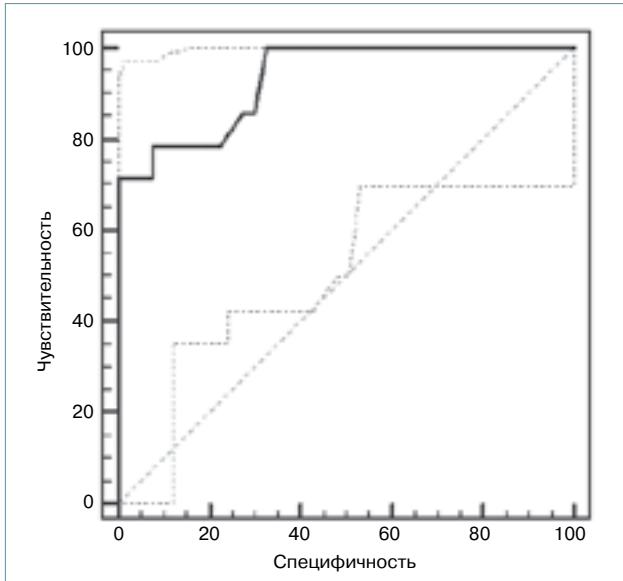


Рис. 2. Значимость уровня лейкоцитов в прогнозировании летального исхода при остром токсическом гепатите по результатам ROC-анализа (AUC 0,93, ДИ 0,83–0,98)

уменьшена в размерах (высота левой доли 74 мм, правой 134 мм), имеется диффузное повышение эхогенности печеночной ткани.

Общий анализ крови: Нб 122 г/л, цветовой показатель (ЦП) 1,03, лейкоциты $29,9 \times 10^9$, миелоциты 2%, юные 1%, нейтрофилы палочко-ядерные 28%, сегментоядерные 53%, лимфоциты 10%, моноциты 5%, эозинофилы 1%, тромбоциты 535×10^9 , СОЭ 69 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес 1023, белок 0,285 г/л, эритроциты 1–3 в поле зрения (п/з), эпителий плоский 10–16 в п/з, гиалиновые и зернистые цилиндры до 1 в п/з. Общий билирубин 834 мкмоль/л, прямая фракция 681 мкмоль/л, АлАТ 213 МЕ/л (норма до 40), АсАТ 198 МЕ/л (норма до 50), ЩФ 1400 МЕ/мл (норма 232), ГГТП 1220 МЕ/л (норма до 50), ПТИ 100%, креатинин 112 мкмоль/л. Общий белок 61 г/л, альбумин

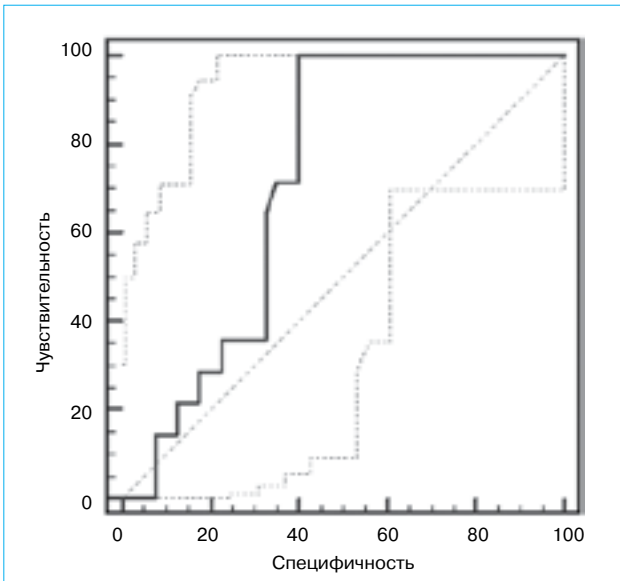


Рис. 3. Значимость уровня прямого билирубина в прогнозировании летального исхода при остром токсическом гепатите по результатам ROC-анализа (AUC 0,72, ДИ 0,58–0,83)

23,03 г/л (37,76%), глобулины: α -1 – 6,2%, α -2 – 15,2, β – 28,0%, γ – 22,5%. Калий 1,7 ммоль/л, натрий 116 ммоль/л. На ЭКГ: синусовая тахикардия 100 в 1 минуту, диффузные изменения миокарда 2-й степени. При ФГДС варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) не выявлено.

Клинический диагноз: отравление суррогатами алкоголя (спиртосодержащими жидкостями непивового назначения), острый токсический гепатит высокой степени активности с холестатическим синдромом, токсическая энцефалопатия 1-й степени, хронический алкоголизм 2-й стадии (выставлен наркологом), острый алкогольный гепатит?

Отравление СА было заподозрено на основании выраженного холестатического синдрома при наличии в анамнезе употребления спиртосодержащих жидкостей непивового назначения и

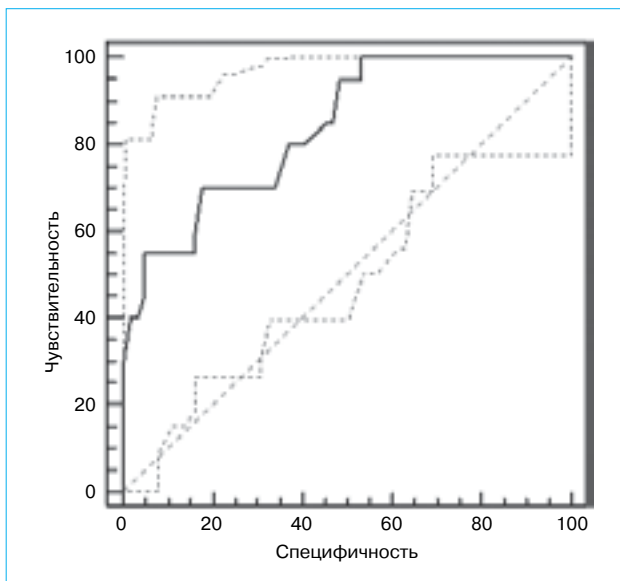


Рис. 4. Значимость уровня креатинина в прогнозировании летального исхода при остром токсическом гепатите по результатам ROC-анализа (AUC 0,76, ДИ 0,66–0,86)

с учетом эпидемиологической ситуации (массовым поступлением подобных больных).

Прогностические коэффициенты для токсических поражений печени не разработаны, поэтому использованы показатели, рекомендуемые для острой и хронической печеночной недостаточности и острых алкогольных поражений. Значения анализируемых индексов были следующие: R 0,85 (холестатическое повреждение), MELD 25,5, Hy's Law — прогноз неблагоприятен (АлАТ и билирубин более 3 норм), индекс Мэддрей 53,6, по шкале Глазго для оценки прогноза ОАГ — 10 баллов. Все прогностические коэффициенты указывали на плохой исход.

Проводились терапия преднизолоном внутрь в дозе 40 мг/сут, инфузионная терапия для коррекции электролитных нарушений, назначались сорбенты, антибактериальные средства, омепразол, ферменты, витамины. Динамика лабораторных показателей через 9 дней лечения: лейкоцитоз до 32×10^9 со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, билирубин общий 655, прямой 380 мкмоль/л, общий белок 52 г/л, АлАТ 151 МЕ/мл, АсАТ 135 МЕ/мл, ЩФ 1114 МЕ/мл (норма до 232), мочевины 29,1 ммоль/л, креатинин 85 мкмоль/л, калий 2,75–3,1 ммоль/л, натрий 124–133 ммоль/л. У пациента сохранялись симптомы энцефалопатии, резкая общая слабость. На 14-й день отмечались прогрессирующее ухудшение самочувствия: развитие двусторонней пневмонии, нарастание электролитных расстройств, дыхательной недостаточности, нестабильность гемодинамики; уровень билирубина и маркеры холестаза оставались прежними. Несмотря на интенсивную терапию,

на 37-е сутки пребывания в стационаре наступила смерть.

Судебно-медицинское заключение: острое бытовое отравление неизвестным ядом гепатотропного действия — желтое окрашивание кожи, серозных и слизистых оболочек внутренних органов, почечно-печеночная недостаточность, токсическая энцефалопатия, токсический отек легких, венозное полнокровие внутренних органов, гиперплазия пульпы селезенки, смазанность границ надпочечников, гастроэнтерит, двусторонняя бронхопневмония, отек мозга. Признаки длительного употребления спиртных напитков: утолщение и плотное сращение твердой мозговой оболочки с костями черепа, наложение пахионовых грануляций на мягких мозговых оболочках, повышенное отложение жировой ткани под эпикардом, фиброз поджелудочной железы.

Клинический случай № 2. Пациент С., 20 лет. Доставлен бригадой СМП с жалобами на выраженный зуд кожи, усиливающийся в вечернее время, желтое окрашивание кожи и слизистых, потемнение мочи. Желтуха появилась месяц назад после употребления спирта «Можжевельный», однако продолжал ежедневно употреблять алкогольные напитки и спиртосодержащие жидкости. Последний прием алкоголя за 3 дня до госпитализации. Основная причина обращения за медицинской помощью — выраженный кожный зуд. На боли и диспепсию жалоб нет. В общении спокоен, охотно рассказывает о своей жизни, бравирует дозами употребляемого алкоголя.

Анамнез жизни: родителей не знает, проживает с бабушкой, не работает. Образование 9 классов, 2 года числился в профессиональном техническом училище, но не смог окончить его, так как пропускал занятия. От службы в армии освобожден, поскольку с 17-летнего возраста страдает эпилепсией. Возраст первого приема алкоголя назвать не может, ежедневное употребление с 14 лет. В гражданском браке дочь 9 месяцев. Со слов пациента, может выпить до 1 л водки в сутки, спиртосодержащие жидкости принимает из-за отсутствия денег. В 9 лет перенес закрытую черепно-мозговую травму, в 18 лет — сифилис.

Объективно: кожный покров и слизистые интенсивно окрашены в желтый цвет, большое количество ксантом по всему телу, особенно на коже верхних конечностей. Ксантелазм нет. Дыхание везикулярное. ЧСС 80 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., печень увеличена +3 см (17×16×16 см), плотная, пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализе крови выявлена нормохромная анемия (Hb 96 г/л ЦП 0,92), лейкоцитоз ($17,8 \times 10^9$) без существенного сдвига влево, ускорение СОЭ до 71 мм/ч, ретикулоцитоз до 20%. Анализ мочи: удельный вес 1022, белок 0,275 г/л, эритроциты

0–1, лейкоциты 40–50 в п/з, желчные пигменты +++. Общий билирубин 950,7 мкмоль/л, прямая фракция —292,5, ЩФ 2432 МЕ/мл, ГТП 2014 МЕ/л, АсАТ 900 МЕ/л АлАТ 1790 МЕ/л, холестерин 22 ммоль/л, креатинин 48 мкмоль/л, сывороточное железо 26,3 мкмоль/л, общий белок 77 г/л, альбумин 37,1 г/л, ПТИ 94%, фибриноген 6,56 г/л, маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Индекс R 1,3 (холестатическое повреждение), Hy's Law — прогноз неблагоприятен (АлАТ и билирубин более 3 норм), MELD 9,05, индекс Мэддрей 58,0, шкала Глазго 8 баллов.

УЗИ: печень увеличена в поперечнике до 170 мм, с неравномерной пониженной эхогенностью, сосудистый рисунок и перипортальный тракт подчеркнуты. Портальная вена 14 мм, при пробе Вальсальвы диаметр не меняется, внепеченочная часть расширена до 15 мм. Селезенка увеличена в размерах (130×67 мм), селезеночная вена неравномерно расширена до 7–12 мм, извита. Заключение: признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени, портальной гипертензии. ВРВП при ФГДС не выявлено.

Клинический диагноз: отравление неизвестным ядом, острый токсический гепатит высокой степени активности с выраженным холестатическим синдромом, нормохромная анемия средней степени тяжести, хронический алкоголизм 2-й стадии (установлен наркологом), синдром эпилепсии сложного генеза, токсический, посттравматический. Диагноз установлен на основании синдромов холестаза, цитолиза, печеночной недостаточности при наличии в анамнезе указаний на прием жидкостей непитевого назначения, с учетом данных эпидемиологического анамнеза (массовое поступление аналогичных пациентов).

Проводилось лечение преднизолоном внутрь 40 мг/сут с постепенной отменой в течение 4 нед. Назначались панкреатин, омепразол, активированный уголь, витамины группы В, аскорбиновая кислота, проводились инфузии гептрала в дозе 400 мг/сут на протяжении 10 дней, растворов электролитов и глюкозы. В течение 2 нед лечения кожный зуд уменьшился, общее самочувствие значительно улучшилось.

Динамика лабораторных показателей через 4 нед лечения: Hb 113 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты $12,8 \times 10^9$, СОЭ 60 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес 1022, белок 0,130 г/л, лейкоциты 0–1 в п/з. Билирубин — общий 398,7, прямой 49,8 мкмоль/л; АлАТ 756 МЕ/л, АсАТ 150 МЕ/л, ГТП 1819 МЕ/л, ЩФ 1037 МЕ/л, ПТИ 94%, фибриноген 3,33 г/л, общий белок 72,3 г/л, альбумин 35,6 г/л. Пациент осмотрен в мае 2012 г. Пришел на прием в состоянии алкогольного опьянения, жалоб на здоровье активно не предъявлял, кожный покров и слизистые обычного цвета, размеры печени и селезенки в

норме. Один–два раза в неделю развернутые эпилептические припадки. Не работает, с семьей не живет, продолжает ежедневный прием алкоголя (до 0,5–1 л водки).

Проанализирована амбулаторная карта с октября 2006 по апрель 2012 г. После выписки из стационара в октябре 2006 г. отмечались повышение уровня билирубина до декабря 2007 г. (14 мес с начала наблюдения) при постепенном снижении до нормы. Аналогично нормализовались показатели ГТП, ЩФ; нормализация АсАТ, АлАТ произошла в июле 2007 г. (через 9 мес от начала заболевания), на протяжении последующих лет показатели без изменений. Печень увеличена по данным ряда ультразвуковых исследований, но без нарастания размеров по сравнению с 2006 г. В 2009 г. при развитии панкреонекроза проводилась лапароскопия (выявлены макроскопические признаки жирового гепатоза). В 2011 и 2012 гг. рецидивы панкреатита без развития некроза.

Таким образом, острый ТГ у данного пациента, несмотря на критический уровень лабораторных показателей, полностью разрешился и не привел к хроническому повреждению печени. В настоящее время диагностируется хронический алкогольный панкреатит и жировой гепатоз как стадия алкогольного поражения печени. Течение острого процесса у больного отличалось от такового при остром алкогольном гепатите прежде всего субъективно хорошим общим состоянием, несмотря на проявления печеночной недостаточности.

Выводы

Токсические гепатиты, вызванные СА, характеризуются тяжелым поражением печени, имеют атипичную симптоматику и течение, что требует дальнейшего изучения. Наиболее угрожаем в плане развития смертельного исхода ближайший период после отравления СА, отдаленные исходы определяются как степень поражения печени, так и последующим образом жизни пациентов. В случае полного отказа от употребления алкоголя отдаленный прогноз благоприятный.

Прогностическая ценность моделей, эффективно используемых при остром алкогольном гепатите и печеночной недостаточности, неинформативна при острых токсических гепатитах. Количественное значение параметров, предложенных в разработанной нами модели, позволяет предсказать ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Подъем уровня лейкоцитов на 1×10^9 /л ассоциируется с увеличением смертности на 4%, а при повышении содержания креатинина на 1 мкмоль/л она возрастает на 1%. Уровень лейкоцитов в общем анализе крови при поступлении в стационар выше $9,7 \times 10^9$ /л и прямого билирубина выше 109 мкмоль/л при динамическом контроле (через 7–21 день) могут быть исполь-

зованы как показатели для прогнозирования летального исхода при токсических гепатитах, вызванных суррогатами алкоголя.

Таким образом, согласно разработанной модели, к наиболее значимым предикторам летального

исхода относятся выраженность воспалительного ответа, гипербилирубинемия и гепаторенальный синдром.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Бувеев А.О.* Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 4–8.

1. *Ivashkin V.T., Buyeevov A.O.* Toxic hepatitis caused by alcohol surrogates intoxication // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 1. — P. 4–8.

2. *Клевно В.А., Кучина Е.В.* Особенности клинических, лабораторных и морфологических проявлений смертельных и не смертельных отравлений суррогатами алкогольных напитков // Суд.-мед. экспертиза. — 2008. — № 5. — С. 36–38.

2. *Klevno V.A., Kuchina Ye.V.* Features of clinical, laboratory and morphological signs of lethal and nonlethal poisonings by alcoholic drink surrogates // Sud.-med. expertiza. — 2008. — N 5. — P. 36–38.

3. *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.

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

4. *Новикова О.В.* Острые отравления полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом. Есть ли отдаленные последствия? // Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тез. докл. Рос. науч. конф. / Под ред. *В.Г. Сенцова* (Екатеринбург, 25–26 сентября 2008 г.). — Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008. — С. 115–116.

4. *Novikova O.V.* Acute polyhexamethyleneguanidine hydrochloride poisonings. Whether there are remote consequences? // Problems of standardizing and introduction of up-to-date diagnostic and medical

technologies in the practical care at acute chemical toxicities: Abstr. Russ. sci. conf. / ed. *V.G.Sentsov* (Yekaterinburg, September, 25–26, 2008). — Yekaterinburg: ed. State educational institution of higher professional education UGMA Roszdrav, 2008. — P. 115–116.

5. *Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Батурова И.В.* и др. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии: Тез. докл. 3-го съезда токсикологов России (Москва, 2–5 декабря 2008 г.). — М., 2008. — С. 22–24.

5. *Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Baturova I.V.* et al. Principal causes of mortality of the Russian population at acute intoxication of chemical etiology: Abstr. rep. 3-rd congress of toxicologists of Russia (Moscow, December, 2–5, 2008). — M., 2008. — P. 22–24.

6. *Остапенко Ю.Н., Хонелидзе Р.С., Рожков П.Г.* и др. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спиртосодержащей жидкостью, осложнившихся токсическим поражением печени: Информационное письмо. Утверждено зам. министра здравоохранения и социального развития Р.А. Хальфиным (№ 5847_PX от 02 ноября 2006 г.). — М.: ФГУ «Научно-практический токсикологический центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 2006. — 6 с.

6. *Ostapenko Yu.N., Khonelidze R.S., Rozhkov P.G.* et al. Clinical symptoms, diagnostics and treatment of intoxications by alcohol-containing fluid complicated by toxic liver injury: statement. Approved by deputy Minister of Health and social development R.A.Khalfin (N 5847_PX, November, 02, 2006). — M.: Federal state institution «Scientific-practical toxicological center of Federal agency for public health services and social development», 2006. — 6 p.

7. Острые отравления спиртами: Метод. письмо / Под ред. *В.Г. Сенцова*. — Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2004. — 32 с.

7. Acute alcohol intoxications: Method letter / ed. *V.G.Sentsov*. — Yekaterinburg: Publishing house UGMA, 2004. — 32 p.

Опыт формирования и ведения
Листа ожидания трансплантации
печени в условиях
гепатологического центра

Е.Н. Бессонова, О.А. Строганова,
Ю.А. Глазырина, И.А. Корнилова

Областной гепатологический центр,
ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

Experience of enrollment and management
of the Waiting list for liver transplantation
at hepatological center

Ye.N. Bessonova, O.A. Stroganova, Yu.A. Glazyrina, I.A. Kornilova

Regional hepatological center, Federal state-funded healthcare institution
of Sverdlovsk region «Sverdlovsk regional clinical hospital N 1», Ekaterinburg, Russia

Цель исследования. Провести комплексный анализ группы пациентов с циррозом печени и показателями для трансплантации с оценкой ведущих причин и факторов, оказывающих влияние на движение в Листе ожидания пересадки печени.

Материал и методы. Все больные циррозом печени, госпитализировавшиеся в Свердловский областной гепатологический центр в период с 2005 по 2010 г., анализировались на предмет возможности включения в Лист ожидания.

Результаты. Наиболее часто заболеваниями, препятствующими включению в Лист ожидания потенциального реципиента, являются алкоголизм (21,6%) и заболевания сердечно-сосудистой системы (14,0%). Те или иные сопутствующие заболевания становятся препятствием к включению в Лист ожидания у 2/3 больных, имеющих показания к трансплантации печени.

Выводы. Формирование и ведение Листа ожидания трансплантации печени является сложной, многоплановой задачей и включает в себя тщательное, комплексное и очень разностороннее обследование больного до операции, динамическую оценку степени тяжести состояния и класса неотложности

Aim of investigation. To carry out integrated analysis of the liver cirrhosis group of patients and indications for transplantation with evaluation of leading causes and factors affecting shifting liver transplantation in the Waiting list.

Material and methods. All patients with liver cirrhosis admitted to the Sverdlovsk regional hepatological center in 2005 to 2010, were evaluated for option of inclusion to the Waiting list.

Results. Most often alcoholism (21,6%) and cardiovascular diseases (14,0%) prevented inclusion to the Waiting list of potential recipient. These or other concomitant diseases become an impediment for enrollment to the waiting list in 2/3 patients having indications for liver transplantation.

Conclusions. Development and management of the Waiting list for liver transplantation is a complex, multiplane task and requires careful, complex and very versatile investigation of the patient before surgery, dynamic rating of severity of status and urgency class of operation performance, duly while maximally effective detection and treatment of accompanying diseases.

Key words: transplantation of the liver, Waiting list, liver cirrhosis.

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный специалист-гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Свердловским областным гепатологическим центром. Контактная информация: ben@okb1.ru; 620102, Екатеринбург, Волгоградская ул., д. 185
Bessonova Elena N. — MD, PhD, chief expert-gastroenterologist of the Sverdlovsk region, managing the Sverdlovsk regional hepatological center. Contact information: ben@okb1.ru; 620102, Ekaterinburg, Volgograd str., 185

выполнения операции, своевременное и максимально эффективное выявление и лечение сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: трансплантация печени, Лист ожидания, цирроз печени.

Прогноз при прогрессировании печеночной недостаточности и возникновении осложнений *цирроза печени* (ЦП) при использовании стандартной медикаментозной терапии в большинстве случаев остается неблагоприятным [7]. В настоящее время единственным радикальным методом лечения является трансплантация печени, поэтому необходим поиск новых методов лечения ЦП, использование которых позволит большему числу больных дольше оставаться в состоянии компенсации, выходить из состояния декомпенсации и доживать до пересадки [1].

Очевидно, что предтрансплантационное состояние пациента отражается на послетрансплантационном течении и исходе операции, поэтому тщательный отбор для предстоящего хирургического вмешательства является крайне важным [3, 9, 12]. Тем не менее, при отсутствии принятых стандартов и протоколов, касающихся выбора больного и определения оптимального времени операции, ведение больных циррозом требует высокого профессионализма [5, 8].

Суммируя данные нескольких исследований, проведенных Американским обществом трансплантологов и Американским обществом по изучению болезней печени, было достигнуто соглашение о том, что только пациентов с имеющимися на данный момент показаниями для трансплантации необходимо включать в *Лист ожидания* (ЛО). Больные с расчетом на необходимость такой терапии в будущем включаться в него не должны [16].

Оценка факторов риска, которые могут помочь предсказать смертельные исходы в ЛО, позволяет снизить летальность. Так, анализ факторов риска смерти в Листе ожидания пересадки печени в отделении трансплантации штата Виктория (Австралия) за период с 1988 по 2004 г. показал, что летальность составила в среднем 10,6% в год. Факторы, связанные с повышенной летальностью в ЛО, включали: женский пол, фульминантную печеночную недостаточность, I (0) группу крови, более неотложное состояние — по классу Чайлда—Пью ≥ 11 баллов, MELD ≥ 20 [4]. В большинстве центров Америки смертность в Листе ожидания составляет около 10% [10].

Показатель MELD является стандартным и объективным инструментом для определения приоритетности больного, находящегося в ЛО пересадки печени [14]. Однако в ряде исследований, изучавших влияние уровня показателя MELD на послеоперационный исход и выживание пациен-

тов, оказалось, что MELD свыше 25 баллов связан с более низкой выживаемостью и больного, и трансплантата, особенно в первый год жизни после операции [7, 11, 13]. В связи с крайней нестабильностью состояния пациента, находящегося в Листе ожидания трансплантации печени, класс неотложности операции, определяемый количеством баллов по шкале MELD, должен постоянно пересматриваться в зависимости от состояния больного на момент очередного осмотра [6, 9, 15].

Материал и методы исследования

Каждый из больных циррозом печени госпитального контингента Свердловского областного гепатологического центра, поступавших за период с 2005 по 2010 г., анализировался на предмет необходимости и возможности включения в Лист ожидания пересадки печени. Все обследуемые были разделены на группы пациентов, имевших и не имевших показания для трансплантации печени в соответствии с данными исследований, проведенных Американским обществом трансплантологов и Американским обществом по изучению болезней печени [2, 7, 9].

Результаты исследования и их обсуждение

Среди больных, нуждавшихся в госпитализации в гепатологический центр за анализируемый период, 545 (44,7%) не имели показаний для пересадки печени. По степени тяжести ЦП у всех этих больных диагностирован класс А по Чайлду—Пью. Причиной госпитализации у них было наличие впервые выявленного цирроза или оценка возможности проведения противовирусной терапии, или проведение лигирования варикозно-расширенных вен пищевода. Средний возраст пациентов составил $46,1 \pm 2,9$ года, мужчин было 239 (43,9%), женщин 306 (56,1%).

Как потенциальные кандидаты для включения в Лист ожидания рассматривались 675 пациентов (55,3%). По степени тяжести состояния группа кандидатов состояла из больных всех классов по Чайлду—Пью, из них 584 человека (86,4%) имели декомпенсированный цирроз и класс В или С и 91 (13,4%) — класс А. Среди пациентов с классом А, являвшихся кандидатами для включения в ЛО, основную долю (74 человека — 81,3%) составили больные, которые перенесли пищеводное и/или

желудочное кровотечение как следствие портальной гипертензии, у 7 (7,7%) была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома, 6 человек (6,6%) имели более 12 баллов по шкале MELD, у 4 (4,4%) выявлен альвеококкоз печени с поражением обеих долей, что не позволяло применить хирургические методы лечения (частичную резекцию доли или гемигепатэктомию).

Накопленный опыт показывает, что трансплантация печени у пожилых пациентов крайне затруднительна. Большинство центров такие больные рассматривают как реципиенты с высоким риском из-за большого количества сопутствующих заболеваний и повышенного риска смерти как от печеночных, так и от внепеченочных причин. Важным фактом является и то, что у пожилых реципиентов отмечен пониженный уровень иммунного ответа, существенно реже развиваются реакции отторжения, но вместе с тем намного чаще бывают фатальные инфекционные осложнения, выше риск развития опухолевых заболеваний на фоне длительной иммуносупрессии [10]. Определенный возрастной лимит принимается каждым трансплантационным центром самостоятельно. В группе с показаниями для трансплантации ($n=675$) 57 человек (8,4%) были старше 60 лет, что явилось причиной исключения их из категории потенциальных реципиентов по причине возраста. Средний возраст больных, имевших показания для трансплантации, составил $48,2 \pm 13,7$ года.

Из пациентов, имевших терминальную стадию заболевания печени и показания для ее трансплантации, в Лист ожидания было включено 196 человек (31,7%). Часть больных (57 — 9,2%) отказалась от операции. Чаще всего мотивами отказа были небольшой опыт проведения пересадки печени в России, сомнения в эффективности операции, уверенность в неизбежности неблагоприятного исхода (рис. 1).

Сравнение долей этиологических форм ЦП в группе больных, которые были включены в Лист ожидания ($n=196$), и в группе пациентов с циррозом, не имеющих показаний для трансплантации ($n=602$), показало, что различия по этиологии были достоверны с преобладанием в ЛО больных с криптогенной, HBV, HBV + HDV, HCV этиологиями ЦП ($p=0,01$). Доля пациентов с холестатическим ЦП была больше в группе не имеющих показаний для трансплантации ($p=0,01$). Таким образом, больные с холестатическим циррозом реже включались в Лист ожидания и чаще не имели показаний для пересадки печени (рис. 2).

Среди больных ЦП, включенных в ЛО (табл. 1), преобладали женщины — 124 (63,3%), а среди пациентов, имевших противопоказания для нее, наоборот, больше было мужчин — 201 (55,1%), средний возраст в этих двух группах существенно не отличался ($p>0,05$).

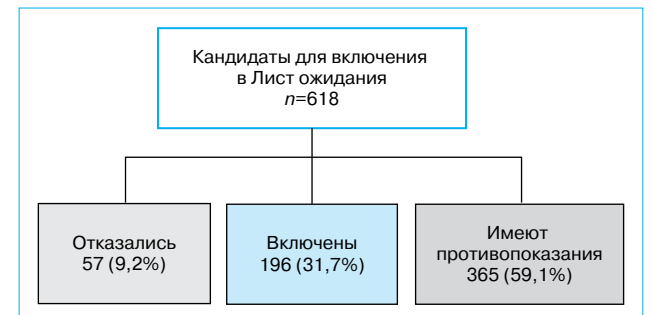


Рис. 1. Распределение кандидатов на включение в Лист ожидания трансплантации печени (2005–2010 гг.)

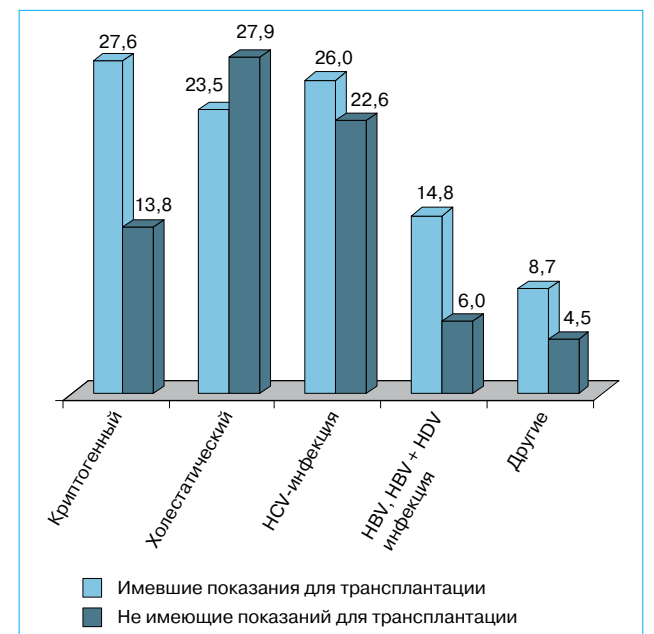


Рис. 2. Сравнение этиологических форм ЦП в группе пациентов, которые были включены в Лист ожидания ($n=196$), и в группе больных циррозом, не имевших показаний для трансплантации ($n=602$), %

При оценке пациентов с ЦП, имеющих показания для трансплантации как кандидаты для включения в Лист ожидания, наиболее многочисленной оказалась группа лиц, у которых при обследовании были выявлены те или иные противопоказания для проведения пересадки, она составила 365 человек (59,1%) — см. рис. 1, табл. 2.

Как следует из табл. 2, максимальное количество больных, не включенных в ЛО (93 — 25,5%), составили пациенты, у которых несмотря на то, что они поступали в отделение в крайне тяжелом, декомпенсированном состоянии и по классификации Чайлда—Пью и MELD объективно имели все показания для трансплантации, проводимая у них длительная консервативная медикаментозная терапия дала стабилизацию процесса и в ряде случаев его регресс. Таким образом, решение о включении больного в Лист ожидания должно принимать-

Таблица 1

Демографические данные больных ЦП, включенных в Лист ожидания трансплантации печени, пациентов, имевших противопоказания для нее, и больных, отказавшихся от операции

Показатели	Группа		
	включенных в Лист ожидания (<i>n</i> =196)	имевших противопоказания для трансплантации (<i>n</i> =365)	отказавшихся от операции (<i>n</i> =57)
Пол:			
мужчины	72 (36,7%)	201(55,1%)	22 (38,6%)
женщины	124 (63,4%)	164 (44,9%)	35 (61,4%)
Возраст, лет (<i>M</i> ± <i>m</i>)	48,2±9,1	51,7±7,8**	39,8±13,1*

**p*<0,05 в сравнении с группой больных, включенных в ЛО.
***p*>0,05 в сравнении с группой больных, включенных в ЛО.

Таблица 2

Причины отказа от включения в Лист ожидания трансплантации печени в группе больных ЦП, госпитализированных в 2005–2010 гг.

Причина	Абс. число больных (%)
Туберкулез легких	5 (1,4)
Задержка умственного развития, психические расстройства, отсутствие социальной адаптации	27 (7,4)
Алкоголизм	79 (21,6)
Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы	51 (14,0)
Наркомания	17 (4,7)
СПИД	10 (2,7)
Сахарный диабет без компенсации	6 (1,6)
Злокачественные опухоли или метастазы внепеченочной локализации	13 (3,6)
Другие тяжелые заболевания органов и систем	36 (9,9)
Слишком большая тяжесть печеночной недостаточности	19 (5,2)
Эффективность продолжительной консервативной терапии	93 (25,5)
Тромбоз воротной и/или селезеночной вены, неоперабельный	9 (2,5)
Всего ...	365 (100,0)

ся после определенного периода наблюдения, который позволяет оценить степень обратимости декомпенсации процесса на фоне осуществляемой терапии.

Следующую большую группу больных ЦП составили лица, страдающие алкоголизмом (79 – 21,6%), у которых последний запой со слов самого пациента или его родственников был менее чем за 6 мес до решения вопроса о включении их в Лист ожидания (см. табл.2). Другая группа не включенных в ЛО – пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, общее число таких больных составило 93 человека (25,5%). В эту группу были включены больные с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (51 – 54,8%), некорригируемым сахарным диабетом с явлениями нефропатии (6 – 6,5%), с выраженными полинейропатиями и другими тяжелыми заболеваниями (36 – 38,7%). К последней группе были отнесены 8 человек (22,2%) с тяжелыми проявлениями остеопороза – множественными компрессионными

переломами поясничного и грудного отделов позвоночника, затрудняющими передвижение пациента (с использованием двух тростей или инвалидного кресла). Эти нарушения стали противопоказанием для включения в ЛО, поскольку в раннем послеоперационном периоде требуется максимально ранняя активизация для предотвращения развития инфекционных и хирургических осложнений и данное условие было невыполнимо для лиц с ограниченной возможностью передвижения.

Таким образом, наиболее часто выявляемыми заболеваниями, препятствующими включению в Лист ожидания потенциального реципиента, были алкоголизм и заболевания сердечно-сосудистой системы. Болезни других органов и систем (почек, нервной системы, легких и костно-суставной системы) как причина отказа от включения в ЛО занимали третье место. У части больных крайне тяжелое состояние не позволило включить их в ЛО.

Выводы

Формирование и ведение Листа ожидания трансплантации печени является сложной, многоплановой задачей и включает в себя тщательное, комплексное и очень разностороннее обследование больного до операции, динамическую оценку степени тяжести состояния и класса неотложности выполнения хирургического вмешательства, свое-

временное и максимально эффективное выявление и лечение сопутствующих заболеваний. Чаще всего заболеваниями, препятствующими включению в Лист ожидания потенциального реципиента, являются алкоголизм и заболевания сердечно-сосудистой системы. Те или иные сопутствующие заболевания становятся препятствием к включению в Лист ожидания почти у ²/₃ больных, имеющих показания к трансплантации печени.

Список литературы

1. Трансплантация печени: Руководство для врачей / С.В. Гомье, Б.А. Константинов, О.М. Цирульников. – М.: Мед. Информагентство, 2008. – 248 с.
1. Liver transplantation: Manual for doctors / S.V. Got'ye, B.A. Konstantinov, O.M. Tsirulnikova. – М.: Med. Informagentstvo, 2008. – 248 p.
2. Ahmed A., Keefe E.B. Current indications and contraindications for liver transplantation // Clin. Liver Dis. – 2007. – N 11. – P. 227–247.
3. Biggins S.W., Kim W.R., Terrault N.A. et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 6. – P. 1652–1660.
4. Fink M.A., Berry S.R., Gow P.J. et al. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. Liver Transplant Unit. Victoria, Victoria, Australia // 2009. – mafink@unimelb.edu.au PMID: 17201891 [PubMed – indexed for MEDLINE].
5. Forman L.M., Lewis J.D., Berlin J.A. et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122, N 4. – P. 889–896.
6. Gines P., Guevara M., Arroyo V., Rod J. Hepatorenal syndrome // Lancet. – 2003. –Vol. 362. – P. 1819–1827.
7. Habib S., Berk B., Chang C. et al. Meld and prediction of post-liver transplantation survival // Liver Transpl. – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 440–447.
8. Kantola T., Koivusalo A.M., Hockerstedt K., Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system

treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure // Transpl. Int. – 2008. – N 21. – P. 857–866.
9. Killenberg P.G., Clavien P.A. Medical care of the liver transplant patient. – 3rd Ed. – Blackwell Publishing, 2006. – P. 47–58.
10. Lipshutz G.S., Busuttill R.W. Liver transplantation in those of advancing age: the case for transplantation // Liver Transpl. – 2007. – Vol. 122, N 10. – P. 1355–1357.
11. Merion R. M., Schaubel D.E., Dykstra D.M. et al. The survival benefit of liver transplantation // Am. J. Transplant. – 2005. – Vol. 5, N 2. – P. 307–313.
12. Roberts M.S., Angus D.C., Bryce C.L. et al. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database // Liver Transpl. – 2004. – Vol. 10, N 7. – P. 886–897.
13. Schepke M., Appenrodt B., Heller J. et al. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study // Liver Int. – 2006. – N 26. – P. 834–839.
14. United network for organ sharing. Policy 3.6. Organ distribution: Allocation of livers. Available at: http://www.unos.org/policiesandbylaws2/policies/pdfs/policy_8.pdf. Accessed February 2009.
15. Wang V.S., Saab S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease // Liver Int. – 2004. – N 24. – P. 1–8.
16. Wiesner R., Edwards E., Freeman R. et al. Model for end stage liver disease (MELD) and al location of donor livers // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P. 91–101.

Причины неэффективности антигеликобактерной терапии

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

The causes for inefficacy of antihelicobacter therapy

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, D.N. Andreyev

State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Суммировать и проанализировать основные каузативные факторы, определяющие неэффективность современных схем антигеликобактерной терапии.

Основные положения. Эффективность эрадикационной терапии (ЭТ) может зависеть от целого ряда факторов, которые в целом можно разделить на три основные группы в зависимости от происхождения: факторы, детерминированные микроорганизмом (бактерией); факторы, детерминированные макроорганизмом (пациентом); факторы, детерминированные врачом. При этом в клинической практике нередко случаи, когда у одного пациента имеется сочетание сразу нескольких независимых факторов, определяющих неудачу проводимого лечения.

Заключение. Эффективность ЭТ зависит от достаточно широкого спектра гетерогенных причин. На настоящий момент, безусловно, главным фактором, определяющим неэффективность назначенного лечения, является рост антибиотикорезистентности *H. pylori* к основным препаратам, используемым в схемах ЭТ первой линии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, антибиотикорезистентность, комплайнс, полиморфизм, CYP2C19, MDR1, IL-1 β , дженерики, кларитромицин.

The aim of review. To summarize and analyze main causative factors determining inefficacy of modern algorithms of antihelicobacter therapy.

Key points. Efficacy of *eradication therapy* (ET) can depend on a lot of factors which generally can be divided in three main groups in relation to origin: factors determined by microorganism (bacteria); factors determined by macroorganism (patient); the factors determined by doctor. Hence, in clinical practice cases a single patient may have combination of several independent factors determining failure of provided treatment.

Conclusion. Efficacy ET depends upon wide spectrum of heterogeneous mechanisms. For the present moment, the primary factor determining inefficacy of treatment, is increase of *H. pylori* antibiotic resistance to the basic drugs, applied in modes of the first line of ET.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic resistance, compliance, polymorphism, CYP2C19, MDR1, IL-1 β , generic drugs, clarithromycin.

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Mayev Igor V. — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: proped@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Kucheryavy Yury A. — MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov»

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: e-mail — dna-mit8@mail.ru
Andreyev Dmitry N. — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: dna-mit8@mail.ru

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* относится к одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека. Согласно эпидемиологическим данным, более 50% населения мира (примерно три миллиарда человек) инфицировано данным микроорганизмом [70]. При этом исследователями многих стран наглядно показана прямая корреляционная зависимость степени инфицированности жителей от общего экономического развития страны, уровня жизни и образования, а также санитарно-гигиенических условий проживания [70, 86]. Так, в индустриально развитых странах от 20 до 50% взрослого населения инфицировано *H. pylori*, а в развивающихся странах уровень инфицированности превышает 80% (рис. 1) [34].

На сегодняшний день наличие *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка [14, 70]. Помимо этого инфекция *H. pylori* рассматривается как аддитивная составляющая в патогенезе функциональной диспепсии, НПВП-индуцированной гастропатии и болезни Менетрие [14, 72]. В последние десятилетия появился также ряд исследований, демонстрирующих возможную прямую или опосредованную связь *H. pylori* с формированием идиопатической железодефицитной анемии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [49, 80].

Фактически четверть века практического применения антигеликобактерной терапии с целью эрадикации микроорганизма и сотни проведенных клинических исследований однозначно говорят об отсутствии гарантированного успеха вне зависимости от выбранной схемы *эрадикационной терапии* (ЭТ). Другими словами — лечение инфекции *H. pylori* остается относительно сложной задачей ввиду отсутствия схем, гарантирующих 100%-й успех. Интерес ученых к недостаточной эффективности ЭТ подчеркивается колоссальным числом публикаций, включающим на сегодняшний

день более 120 мета-анализов контролируемых исследований, посвященных различным аспектам данной проблемы. Наибольшее число мета-анализов (более 25) посвящено оценке эффективности схем первой линии ЭТ, традиционно включающих *ингибитор протонной помпы* (ИПП), кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол) [29]. Этот интерес сегодня абсолютно понятен, так как за последние годы эффективность тройной терапии первой линии прогрессивно снижается [44]. Если в середине 90-х годов прошлого столетия эффективность указанной схемы составляла 90%, то в настоящее время во многих регионах мира редко превышает 60% [40].

Причины неэффективности ЭТ

Неэффективность ЭТ может зависеть от ряда факторов, которые в целом можно разделить на три основные группы в зависимости от происхождения (см. таблицу):

- факторы, детерминированные микроорганизмом (бактерией);
- факторы, детерминированные макроорганизмом (пациентом);
- факторы, детерминированные врачом.

При этом в клинической практике нередко случаи, когда у одного пациента имеется сочетание нескольких независимых факторов, определяющих неудачу проводимой ЭТ [29].

Факторы, детерминированные бактерией

Резистентность к антибактериальным препаратам. На настоящий момент резистентность *H. pylori* к антибактериальным средствам рассматривается как главный фактор, негативно влияющий на эффективность различных схем ЭТ [8, 29, 42, 44]. В основе формирования механизмов резистентности лежат преимущественно точечные мутации, обуславливающие альтерацию механизмов действия антибиотиков [92]. В свою очередь, главной причиной столь драматичного роста антибиотикорезистентности *H. pylori* можно считать бесконтрольный и подчас необоснованный прием антибактериальных средств в популяции [40].

По данным литературы, распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* растет во всем мире [28, 42, 44, 72]. Спектр резистентности охватывает фактически все препараты, используемые в целях эрадикации микроорганизма. При этом среди антибиотиков, применяемых в схемах первой линии ЭТ, наиболее остро проблема резистентности стоит к метронидазолу и кларитромицину, в то время как устойчивость к амоксициллину и тетрациклину остается на довольно низком уровне [28, 44]. Так, согласно систематическому обзору



Рис. 1. Распространенность инфекции *H. pylori* в мире среди взрослого населения (по данным A.C. Ford и A.T. Axon [34])

Факторы, определяющие неэффективность ЭТ

Факторы		
детерминированные микроорганизмом (бактерией)	детерминированные макроорга-низмом (пациентом)	детерминированные врачом
Резистентность к антибактериальным препаратам Реактивация кокковых форм <i>H. pylori</i> в спиралевидные Высокая бактериальная нагрузка Вирулентность штамма бактерии (CagA-отрицательные, VacA s2m2)	Низкий комплайнс пациента Гиперсекреция соляной кислоты Полиморфизм CYP2C19 Полиморфизм MDR1 Полиморфизм IL-1β Курение Избыточная масса тела/ожирение Сахарный диабет	Некорректное назначение ЭТ Использование дженериков в схемах ЭТ

de Francesco и соавт., в общемировой популяции отмечаются следующие показатели резистентности *H. pylori* к основным антибиотикам, применяемым в схемах ЭТ [28]:

- кларитромицин – 17,2% (95% ДИ 16,5–17,9),
- метронидазол – 26,7% (95% ДИ 25,2–28,1),
- амоксициллин – 11,2% (95% ДИ 9,6–12,7),
- левофлоксацин – 16,2% (95% ДИ 14,4–18,0),
- тетрациклин – 5,9% (95% ДИ 4,7–7,1),
- рифабутин – 1,4% (95% ДИ 0,81–9,0),
- полирезистентность – 9,6% (95% ДИ 8,5–10,7).

К сожалению, в России на текущий момент отсутствуют сведения федерального уровня относительно антибиотикорезистентности *H. pylori*. Ориентируясь на ряд региональных исследований в этом направлении, можно сделать вывод, что показатель резистентности к кларитромицину, по обобщенным данным, не превышает в нашей стране 15% [1, 3, 4, 17]. В свою очередь, резистентность к метронидазолу уже выше 50% [5]. Таким образом, высокий уровень устойчивости к метронидазолу не делает обоснованным широкое применение этого препарата в схемах тройной ЭТ в России [19].

Безусловно, резистентность к кларитромицину имеет большое значение [42, 44, 52], что нашло свое отражение в консенсусе Маастрихт IV, recommending дифференцированный подход к назначению схем ЭТ в зависимости от показателя кларитромициновой резистентности в популяции [61]. Данный факт базируется на результатах мета-анализа 93 исследований, проведенного L. Fischbach и E.L. Evans, которые показали большую зависимость эффективности антигеликобактерной терапии от резистентности к кларитромицину, чем к метронидазолу [33].

Реактивация кокковых форм *H. pylori* в спиралевидные. Кокковые формы рассматриваются как естественный эволюционный этап спиралевидных *H. pylori*. Трансформация бакте-

рий в кокковую форму может происходить при неблагоприятных воздействиях факторов окружающей среды (рН, температура), а также при нерациональном применении антибиотиков [70]. Кокковые формы *H. pylori* утрачивают ферментативную активность и способность к делению, тем самым создаются благоприятные условия для их сохранения в просвете кишечника, а также во внешней среде, откуда они могут передаваться человеку фекально-оральным путем [6]. В желудке происходит реактивация кокковых форм в активные спиралевидные с последующей колонизацией слизистой оболочки органа. Клиническое значение кокковых форм обусловлено главным образом их невосприимчивостью к антибактериальным препаратам, которые действуют только на активно делящиеся микроорганизмы [56].

Высокая бактериальная нагрузка. Некоторые исследования показали, что высокая бактериальная нагрузка является существенным фактором риска неэффективности стандартных схем ЭТ [58, 69]. Во многом это может быть обусловлено вероятностью присутствия на момент начала антибактериальной терапии резистентных штаммов [54].

Одним из широко применяемых методов определения бактериальной нагрузки является ¹³C-уреазный дыхательный тест (УДТ). Считается, что значение δ, превышающее 35% по сравнению с исходным (δ over baseline; DOB) при проведении УДТ, может указывать на значительный риск неудачи ЭТ [29]. Тем не менее, стоит отметить, что в ряде исследований не было установлено достоверной корреляционной связи между показателями УДТ и терапевтическим исходом [31].

Вирулентность штамма бактерии. Существуют данные, свидетельствующие, что некоторые факторы вирулентности *H. pylori* могут оказывать влияние на чувствительность бактерий к антибактериальной терапии. В частно-

сти, установлено, что CagA-положительные штаммы являются более восприимчивыми к антибиотикам по сравнению с CagA-отрицательными. Кроме того, присутствие аллеля VacA s1m1 также увеличивает чувствительность *H. pylori* по сравнению с аллелем VacA s2m2 [88]. Такая вариабельность чувствительности микроорганизма к антибиотикам может быть опосредована более активным делением CagA-положительных и VacA s1m1 штаммов бактерии [30].

Факторы, детерминированные хозяином (пациентом)

Низкий комплайнс пациента. Несоблюдение больным правил применения антигеликобактерной терапии является нередкой причиной ее неэффективности [29, 44, 63]. К сожалению, данная проблема достаточно актуальна для российского контингента пациентов.

Еще 20 лет назад D.Y. Graham и соавт. продемонстрировали, что у больных с хорошим комплайнсом отмечается более высокая эффективность ЭТ (96%), чем у лиц с низким комплайнсом (69%) [45]. К числу главных причин снижения комплайнса относят развитие побочных эффектов на фоне проводимого лечения. Актуальность этой проблемы определена не только тем, что все схемы ЭТ первой линии включают сразу два антибактериальных препарата в высоких дозах, но и длительностью самого курса лечения, который может составлять до 14 дней [63].

Частота побочных эффектов при использовании различных схем терапии весьма вариабельна. По данным зарубежных авторов, при назначении 7-дневной схемы ЭТ число побочных проявлений достигало 41%, а у 3–10% больных служило причиной отмены лечения [50]. Пролонгация курса до 10–14 дней, как правило, сопровождается развитием побочных эффектов в более чем половине случаев [70, 71].

Таким образом, профессионализм врача, его способность к убеждению пациента, умение строить доверительные отношения имеют фундаментальное значение в контексте успеха ЭТ.

Гиперсекреция соляной кислоты. Как известно, активность различных антибиотиков *in vitro* значительно уменьшается или полностью нивелируется в условиях *in vivo* при очень низких значениях рН желудочного сока. Во многом этот факт объясняет необходимость включения ИПП в схемы ЭТ. В то же время сегодня мы знаем, что *H. pylori* находится в нереплицирующемся, но жизнеспособном состоянии (т. е. становится фенотипически резистентным), когда окружающая его среда имеет рН от 3 до 6 [77]. Повышение рН >6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, и тогда они становятся чувствительными к амоксицилину и кларитро-

мицину. При таких же значениях рН отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина [32]. В пользу указанных выше наблюдений следует отнести и преимущество эффективности ЭТ у лиц с нормацидностью на момент начала приема антибиотиков по сравнению с пациентами с исходно избыточным кислотообразованием [25]. Таким образом, у пациентов, страдающих заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией соляной кислоты (синдром Золлингера–Эллисона, идиопатическая гиперсекреция соляной кислоты, системный мастоцитоз), как правило, отмечается более низкая эффективность стандартных схем ЭТ [29, 47, 64].

Полиморфизм гена CYP2C19. С учетом значимости ИПП в схемах ЭТ принципиально важны фенотипические отличия в метаболизме данного класса препаратов. Основным путем метаболизма ИПП является энзимная система цитохрома P450 в печени с участием двух изоформ – CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4 [9, 10, 43]. Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП, в первую очередь, детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19 [11, 26]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на три фенотипические группы [7, 26]:

- «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций):
 - ◊ wt/wt (CYP2C19*1/*1);
- «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одном аллеле):
 - ◊ wt/m1 (CYP2C19*1/*2),
 - ◊ wt/m2 (CYP2C19*1/*3);
- «медленные» метаболизаторы (мутация в обоих аллелях):
 - ◊ m1/m1 (CYP2C19*2/*2),
 - ◊ m1/m2 (CYP2C19*2/*3),
 - ◊ m2/m2 (CYP2C19*3/*3).

У пациентов с фенотипом «быстрых» метаболизаторов отмечается быстрый метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект от приема последних имеет у них меньшую выраженность, чем у лиц с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [9, 11]. Разница в антисекреторном эффекте может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori* у «быстрых» метаболизаторов [7, 8, 11, 29]. Так, в мета-анализе S. Padol и соавт. была продемонстрирована более высокая эффективность ЭТ у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) – рис. 2 [65].

Среди представителей ИПП рабепразол и эзомепразол отличаются минимальной зависимостью от фенотипически-детерминированных вариантов печеночного метаболизма. Рабепразол частично метаболизируется неэнзиматическим путем,

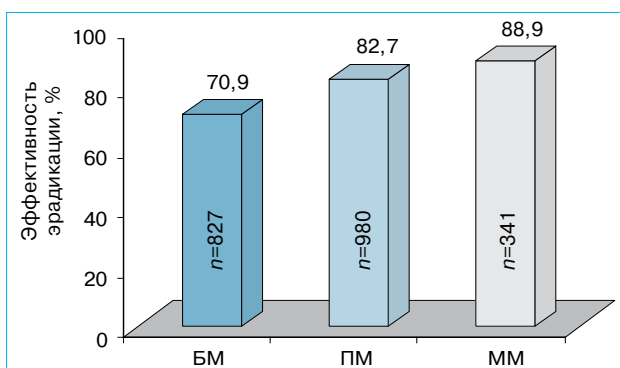


Рис. 2. Влияние различных фенотипов CYP2C19 на эффективность ЭТ [65].

BM — «быстрые» метаболизаторы, PM — «промежуточные» метаболизаторы, MM — «медленные» метаболизаторы

за счет чего менее зависим от полиморфизма гена CYP2C19 [7, 9, 78]. Эзомепразол является S-энантиомером омепразола: это свойство в рамках феномена стереоселективности обуславливает его более медленную биотрансформацию системой цитохрома P450 в отличие от рацемата (омепразола) [9, 78].

В силу того, что молекулярно-генетические исследования малодоступны практикующему врачу, заподозрить «быстрых» метаболизаторов можно ориентируясь на сохранение болевого абдоминального синдрома на 3–4-е сутки от начала приема ИПП, а также принимая во внимание

медленную эндоскопическую динамику при эпителизации эрозий и рубцевании язвенных дефектов у пациента. В свою очередь, недостаточность антисекреторного эффекта от терапии с применением ИПП можно верифицировать методом 24-часовой внутрижелудочной pH-метрии [9].

Стоит отметить, что использование двойной дозы препарата у «быстрых» метаболизаторов не всегда позволяет рассчитывать на терапевтический успех [26, 29, 78]. Так, в работе J.C. Yang и соавт. было показано, что увеличение дозы омепразола (с 20 до 40 мг) повышает эффективность ЭТ у «быстрых» метаболизаторов, однако в других исследованиях не было получено аналогичных результатов [59, 67, 93].

Полиморфизм гена MDR1. Как известно, на абсорбцию многих пероральных лекарств может влиять полиспецифичный АТФ-зависимый эффлюксный транспортер — *P-гликопротеин* (Р-гп) [43, 46, 60]. Осуществляя эффлюкс ксенобиотиков из цитозоля через плазматическую мембрану в межклеточное пространство, он представляет важный компонент гомеостаза клетки [46]. ИПП являются субстратом Р-гп, ввиду чего активность последнего может влиять на эффективность антисекреторной терапии, а следовательно, на успешность ЭТ [68].

Экспрессия и функциональная активность Р-гп определяется полиморфизмом гена MDR1 (ABCB1), который кодирует данный белок [48, 60]. Наиболее изученной вариацией указанного гена является однонуклеотидный полиморфизм в позиции 3435 экзона 26 [24, 48]. Считается, что генотипы MDR1 3435 C/T и C/C характеризуются высоким и умеренным уровнем экспрессии Р-гп на апикальном полюсе мембран энтероцитов кишечника. В свою очередь, генотип MDR1 3435 T/T ассоциирован с низким уровнем экспрессии Р-гп, что обуславливает более высокий уровень абсорбции лекарственного вещества в системный кровоток по сравнению с генотипами C/T и C/C (рис. 3) [22, 79].

Исследований по оценке влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ЭТ не так много. В работе B. Gawronska-Szklarze и соавт. генотип MDR1 3435 T/T был ассоциирован с более высоким уровнем эрадикации *H. pylori*, чем генотип C/C [41]. Однако в исследовании T. Furuta и соавт. получены противоположные результаты [37]. В частности, генотип MDR1 3435 T/T характеризу-

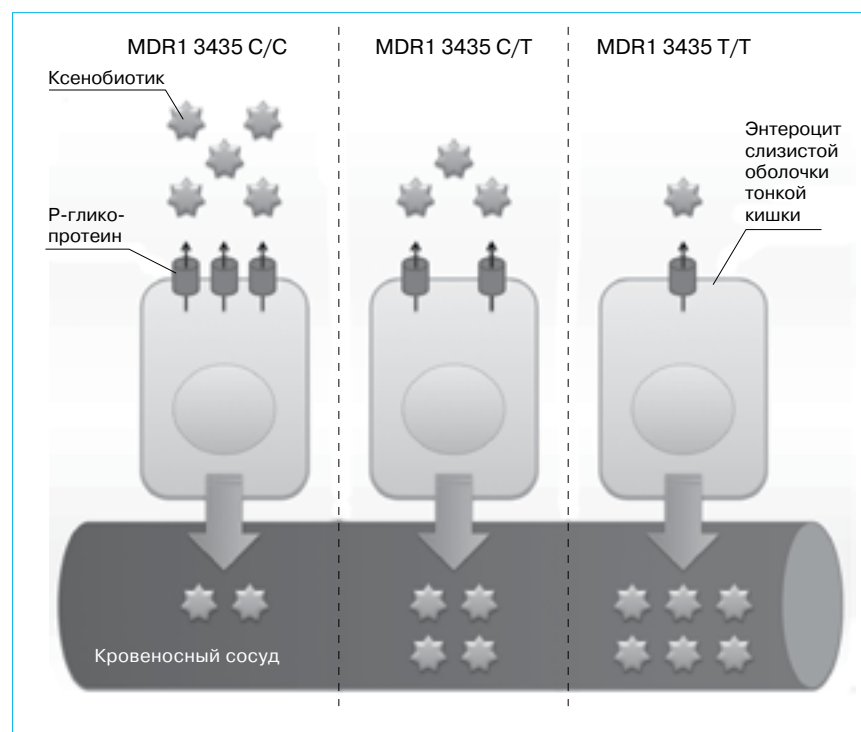


Рис. 3. Влияние экспрессии Р-гликопротеина на абсорбцию ксенобиотиков в зависимости от полиморфизма гена MDR1 3435 [22, 60, 79]

вался более низкой частотой эрадикации *H. pylori* (67%) по сравнению с генотипами C/T (81%) и C/C (82%). Скорее всего гетерогенность полученных результатов может быть обусловлена различным влиянием полиморфизма гена MDR1 на фармакокинетику лекарственных средств у европеоидов и азиатов [55]. Кроме того, нельзя исключать, что на экспрессию Р-гп могут влиять параллельные однонуклеотидные полиморфизмы в других локусах гена MDR1 [27, 48].

Полиморфизм гена IL-1β. Интерес к провоспалительному цитокину IL-1β в контексте эффективности ЭТ обусловлен широкой вариабельностью биологической активности данного цитокина, в первую очередь его способностью ингибировать продукцию соляной кислоты париетальными клетками желудка [12, 90]. В многочисленных работах было показано, что IL-1β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции [21, 89, 90]. Так, M.M. Wolfe и D.J. Nompoggi в одном из исследований оценили, что антисекреторный эффект IL-1β в 100 раз мощнее, чем у омепразола, и в 6000 раз — чем у циметидина [91].

Ингибирующая способность влияния IL-1β на желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие непосредственно на париетальные клетки, так и опосредованно [21, 90]. Прямое супрессивное действие на кислотообразование, как полагают W. Scherr и соавт., может осуществляться через особые рецепторы IL-1β на париетальных клетках [76]. В свою очередь, опосредованное ингибирующее действие может реализовываться через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, а также через стимуляцию синтеза простагландинов группы E [73, 74].

Таким образом, полиморфизм гена IL-1β может детерминировать различный антисекреторный эффект данного цитокина. Сегодня наиболее изучен его биаллельный полиморфизм в позиции -511, который представляется заменой цитозина на тимин (C→T) [12]. Доказано, что полиморфные варианты гена IL-1β являются высокопродуктивными IL-1β [51]. У лиц, гомо- (T/T) или гетеро (C/T) зиготных по высокопродуктивному аллелю IL-1β, продуцируется соответственно в 4 и 2 раза больше этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по немутантному аллелю (C/C) этого гена [35, 51].

Проведенные к настоящему времени исследования зарубежных авторов констатируют, что полиморфизм гена IL-1β-511 существенно влияет на эффективность ЭТ: при наличии T-аллеля процент эрадикации выше [36, 81, 85]. Согласно обзору M. Sugimoto и соавт., эффективность ЭТ при генотипе IL-1β-511 C/C составляет 77,4% (95% ДИ 71,9–92,3), что значительно ниже по сравнению с генотипами C/T и T/T (87,2%; 95% ДИ

84,5–89,5, $p=0,0002$) — рис. 4 [82]. Аналогичные результаты получены в нашем исследовании, проведенном в смешанной популяции пациентов Москвы и Московской области [13].

Курение. Накопленные данные свидетельствуют, что курение негативно влияет на эффективность ЭТ [23, 53, 83]. Например, в мета-анализе T. Suzuki и соавт. было продемонстрировано, что эффективность эрадикации *H. pylori* на 8,4% выше у некурящих лиц (95% ДИ 3,3–13,5%, $p<0,01$). В свою очередь, отношение шансов (ОШ) неудачи ЭТ у курильщиков составило 1,95 (95% ДИ 1,55–2,45, $p<0,01$) [83].

Истинная причина сказанного неизвестна. Считается, что курение может приводить к снижению желудочного кровотока и секреции слизи, в результате чего уменьшается доставка антибиотиков в слизистую оболочку желудка [29]. Помимо этого существует предположение, что курение способно модулировать активность CYP2C19, тем самым изменяя фармакокинетику ИПП [84]. Другим возможным объяснением может являться тот факт, что курение приводит к гиперсекреции соляной кислоты, которая, в свою очередь, снижает показатели активности и стабильности антибиотиков [57].

Избыточная масса тела/ожирение. В исследовании M. Abdullahi и соавт. установлена достоверная ассоциация между низкой эффективностью ЭТ и избыточной массой тела или ожирением у пациентов без сахарного диабета. Так, эффективность эрадикации у этой категории больных составила 55,0% по сравнению с 85,4% у лиц с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ (ОШ 4,77; 95% ДИ 1,64–13,87, $p<0,005$) [20]. Механизмы влияния избыточной массы тела и ожирения на результаты ЭТ являются темой для дискуссий: скорее всего подобные взаимосвязи могут быть объяснены изменением параметров фармакокинетики (увеличение объема распределения) лекарственных средств, в первую очередь антибиотиков [43, 66].

Сахарный диабет. В ряде исследований выявлено отрицательное влияние сопутствующего сахарного диабета (как 1-го, так и 2-го типа) на

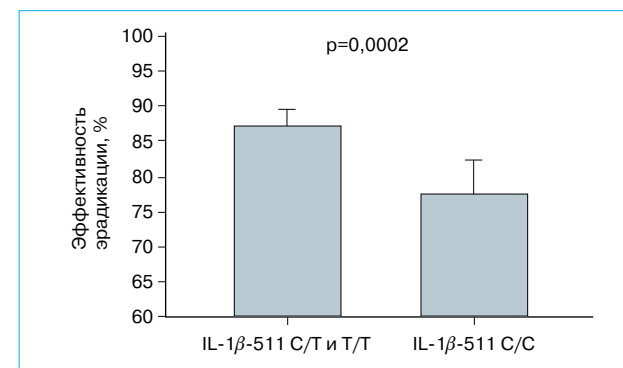


Рис. 4. Влияние полиморфизма гена IL-1β-511 на эффективность ЭТ [82]

эффективность ЭТ. Так, в сравнении с контрольными группами изучавшийся показатель у этой категории больных, как правило, был на 30% ниже [15, 38, 39, 75]. Вероятнее всего это обусловлено диабетической ангиопатией слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [75]. Помимо этого пациенты с сахарным диабетом более склонны к бактериальным инфекциям, а следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов *H. pylori* [15, 75].

Факторы, детерминированные врачом

Некорректное назначение ЭТ. На сегодняшний день приходится констатировать, что несмотря на доступность и адекватность европейских и российских рекомендаций по рациональному лечению инфекции *H. pylori*, в практическом здравоохранении часто наблюдаются существенные отклонения от стандарта. В свою очередь, нерациональная ЭТ является фоном для усугубления негативной ситуации, вызванной ростом антибиотикорезистентности *H. pylori*.

Ввиду объективных трудностей, связанных с изучением дефектов в работе практикующих врачей, мы до сих пор имеем, пожалуй, единственное крупное исследование при поддержке Российской гастроэнтерологической ассоциации, показавшее доминирующую частоту ошибок в назначении ЭТ [18]:

- диагностика *H. pylori* до лечения — 22,5%;
- контроль эффективности ЭТ — 6,7%;
- нерациональная ЭТ (неправильные схемы, неадекватные дозы, препараты с недоказанной эффективностью) — 81%.

Таким образом, можно признать, что мировой опыт лечения инфекции *H. pylori* к настоящему времени частично перенят российскими врачами несмотря на активную работу национальных ассоциаций, большое количество научных публикаций, конференций, симпозиумов и т. п.

Использование дженериков в схемах ЭТ. Значимую часть фармацевтического рынка, в том числе в России, на текущий момент занимают дженерические препараты, основным преимуществом которых перед оригинальными лекарствами является их ценовая доступность [2]. Тем не менее, далеко не всегда дженерик обладает должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью с оригинальным препаратом, в связи с чем практикующий врач нередко сталкивается с проблемой недостаточной эффективности дженерических препаратов [87]. Эти вопросы актуальны не только для гастроэнтерологии, но и для других областей медицины. Такой негативный тренд может быть обусловлен целым рядом при-

чин, зависящих от производителя лекарственного средства [87]:

- использование некачественных субстанций;
- применение некачественных вспомогательных веществ;
- малодоступность стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции (Индия, Китай, Пакистан, и др.).

В России важность данной проблемы подчеркивается действующими законодательными актами, регламентирующими врачу выписывать медикаменты только по международному непатентованному названию [16]. С одной стороны, это нивелирует эффект «пролоббирования» определенного препарата медицинскими представителями, а с другой, повышает шанс применения дженерика некачественного производства, ведь законодательная база в области контроля качества дженерических средств в России только развивается.

Применение дженериков антибактериальных препаратов в схемах ЭТ может отрицательно сказаться на эффективности проводимого лечения. В этой связи представляют интерес результаты исследования С.Н. Nightingale, в котором сравнивалось качество оригинального кларитромицина (Клацид[®]; Abbott) с 65 воспроизведенными аналогами [62]:

- 9% дженериков не соответствовали стандартам компании-производителя по заявленному содержанию действующего вещества;
- 34% дженериков при растворении высвобождали меньшее количество активного вещества, чем оригинальный препарат;
- 28% дженериков содержали высокое количество производственной примеси 6,11 ди-О-метил-эритромицина А.

Такое несоответствие дженерика по сравнению с оригинальным препаратом может опосредовать не только снижение эффективности лечения, но и повышение частоты побочных явлений, что, в свою очередь, может отразиться на комплайнсе пациента. Вследствие этого в схемах ЭТ целесообразно использовать оригинальный кларитромицин.

Заключение

Таким образом, эффективность антигеликобактерной терапии зависит от достаточно широкого спектра гетерогенных причин. На настоящий момент, безусловно, главным фактором, определяющим неэффективность назначенного лечения, является рост антибиотикорезистентности *H. pylori* к основным препаратам, используемым в схемах ЭТ первой линии. В России уровень резистентности к кларитромицину пока не является критическим, что обуславливает приоритетный выбор стандартной тройной ЭТ с кларитромицином как основной схемы эрадикации инфекции.

Тем не менее, некорректное назначение ЭТ, в том числе использование некачественных дженериков кларитромицина, может являться фактором недостаточной эффективности ЭТ, а также причиной

прогрессирования антибиотикорезистентности в нашей стране. Ввиду сказанного представляется разумным преимущественное назначение оригинального кларитромицина в схемах ЭТ.

Список литературы

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антигеликобактерной терапии // Consilium Medicum. — 2013. — Т. 15, № 8. — С. 5–9.
1. Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. Factors of micro- and macroorganism, influencing efficacy of anti-*H. pylori* therapy // Consilium Medicum. — 2013. — Vol. 15, N 8. — P. 5–9.
2. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. — 2003. — № 7–8. — С. 4–10.
2. Belousov Yu.B. Generic drugs — myths and realities // Remedium. Magazine on the Russian market of medicines and medical equipment. — 2003. — N 7–8. — P. 4–10.
3. Бокарев А.А., Перфилова К.М. и др. Устойчивость *H. pylori* к макролидам у больных с *H. pylori* позитивной гастродуоденальной патологией // Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29–31 марта 2010 г.
3. Bokarev A.A. Perfilova K.M., et al. Resistance of *H. pylori* to macrolides at *H. pylori*-positive gastroduodenal diseases // Proceedings of II Annual All-Russia congress on infectious diseases. Moscow, March, 29–31, 2010.
4. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 2. — С. 37–42.
4. Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A., et al. Antibiotic resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional study // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 2. — P. 37–42.
5. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 4–5.
5. Kudryavtseva L.V. Antibiotic resistance status of *Helicobacter pylori* in Russia // Eksp. klin. gastroenterol. — 2003. — N 3. — P. 4–5.
6. Кудрявцева Л.В., Щербakov П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: Пособие для врачей. — М., 2004.
6. Kudryavtseva L.V., Scherbakov P.L., Ivanikov I.O., Govorun V.M. *Helicobacter pylori*-infection: modern aspects of diagnostics and therapy: Manual for physicians. — M., 2004.
7. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 128–132.
7. Kucheryavy Yu.A. Effect of CYP2C19 gene polymorphism on efficacy of *Helicobacter pylori* infection eradication // Eksp. klin. gastroenterol. — 2009. — N 4. — P. 128–132.
8. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Медицинский совет. — 2013. — № 10. — С. 11–15.
8. Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N., Barkalova Ye.V. Clinical and molecular aspects of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance // Meditsinsky совет. — 2013. — N 10. — P. 11–15.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МВД. — 2013. — № 3. — С. 9–14.
9. Maev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu. Pharmacotherapeutical aspects of proton pump inhibitors application // Meditsinsky vestnik MVD. — 2013. — N 3. — P. 9–14.
10. Маев И.В., Годило-Годлевский В.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Генетические детерминанты эффективности антигеликобактерной терапии // Медицинский вестник МВД. — 2013. — № 5. — С. 35–39.
10. Maev I.V., Godilo-Godlevsky V.A., Andreyev D.N., Barkalova Ye.V. Genetic determinants of anti-*H. pylori* therapy efficacy // Meditsinsky vestnik MVD. — 2013. — N 5. — P. 35–39.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Момыналиев К.Т. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антигеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 98–102.
11. Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Momynaliyev K.T., et al. Polymorphism of CYP2C19 gene and anti-*H. pylori* therapy efficacy at peptic ulcer // Farmateka. — 2008. — N 13. — P. 98–102.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 бета при геликобактериозе // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 4–11.
12. Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganessian T.S. Allelic polymorphism of interleukin-1 beta at helicobacteriosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 5. — P. 4–11.
13. Маев И.В., Момыналиев К.Т., Говорун В.М. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1β-511 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 27–32.
13. Maev I.V., Momynaliyev K.T., Govorun V.M., et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer in relation to IL-1β-511 gene polymorphism // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 6. — P. 27–32.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клин. мед. — 2013. — Т. 91, № 8. — С. 4–12.
14. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N., et al. Clinical role of *Helicobacter pylori* infection // Klin. med. — 2013. — Vol. 91, N 8. — P. 4–12.
15. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баурова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 77–79.
15. Mkrtumyan A.M., Kazyulin A.N., Bayrova K.I. Frequency and degree of *Helicobacter pylori* contamination at 2 type diabetes mellitus // Diabetes mellitus. — 2010. — N 1. — P. 77–79.
16. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения: Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н.
16. Statement on appointment and prescription of drugs, and variants of prescription forms for drugs, registration of specified forms, their account and storage: Order of Ministry of healthcare of Russia. December, 20, 2012 No 1175n.
17. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 5 (прил. 40). — С. 36.

17. *Osipenko M.F., Bikhbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. Helicobacter pylori resistance to clarithromycin in Novosibirsk* // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 5 (enc. 40). — P. 36.
18. *Страчунский Л.С., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* и др. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 16–21.
18. *Strachunsky L.S., Ivashkin V.T., Lapina T.L.*, et al. Management of patients with peptic ulcer in out-patient — polyclinic conditions: results of multicenter Russian pharmacoepidemiologic study // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 6. — P. 16–21.
19. *Цуканов В.В., Амелъчугова О.С., Буторин Н.Н.* и др. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 2013. — № 2. — С. 73–75.
19. *Tsukanov V.V., Amelchugova O.S., Butorin N.N.*, et al. Modern aspects of *Helicobacter pylori* eradication // Ter. arkh. — 2013. — N 2. — P. 73–75.
20. *Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D.* et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI) // Obes. Surg. — 2008. — Vol. 18, N 11. — P. 1450–1454.
21. *Beales I.L., Calam J.* Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 227–234.
22. *Brinkmann U., Roots I., Eichelbaum M.* et al. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy // Drug Discov. Today. — 2001. — Vol. 6, N 16. — P. 835–839.
23. *Camargo M.C., Piazuolo M.B., Mera R.M.* et al. Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia // Acta. Gastroenterol. Latinoam. — 2007. — Vol. 37, N 4. — P. 238–245.
24. *Cascorbi I., Gerloff T., Johne A.* et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects // Clin. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 69. — P. 169–174.
25. *Chang C.S., Yang C.Y., Wong F.N.* et al. The effect of intragastric acidity on *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46, N 28. — P. 2713–2717.
26. *Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K.* Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors // Indian J. Med. Res. — 2008. — Vol. 127, N 6. — P. 521–530.
27. *Chowbay B., Li H., David M.* et al. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 60. — P. 159–171.
28. *De Francesco V., Giorgio F., Hassan C.* et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2010. — Vol. 19, N 4. — P. 409–414.
29. *De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future* // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 3, N 4. — P. 68–73.
30. *De Francesco V., Zullo A., Margiotta M.* et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 407–414.
31. *De Francesco V., Zullo A., Perna F.* et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and [13C]urea breath test values // J. Med. Microbiol. — 2010. — Vol. 59 (Pt. 5). — P. 588–591.
32. *Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A.* et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection // J. Antimicrob. Chemother. — 1997. — Vol. 39, N 1. — P. 5–12.
33. *Fischbach L., Evans E.L.* Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, N 3. — P. 343–357.
34. *Ford A.C., Axon A.T.* Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications // Helicobacter. — 2010. — Vol. 15 (suppl. 1). — P. 1–6.
35. *Furuta T., Shirai N., Takashima M.* et al. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori* // Am. J. Med. — 2002. — Vol. 112. — P. 141–143.
36. *Furuta T., Shirai N., Xiao F.* et al. Polymorphism of interleukin-1 beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 22–30.
37. *Furuta T., Sugimoto M., Shirai N.* et al. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, N 5. — P. 693–703.
38. *Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D.* et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35, N 3. — P. 260–263.
39. *Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D.* et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11, N 7. — P. 713–716.
40. *Gasparetto M., Pescarin M., Guariso G. Helicobacter pylori eradication therapy: Current availabilities* // ISRN Gastroenterol. — 2012. — Vol. 2012. — P. 186–734.
41. *Gawronska-Szklarz B., Wrzesniewska J., Starzynska T.* et al. Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 61. — P. 375–379.
42. *Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy* // Gastroenterol. Res. Pract. — 2012. — Vol. 2012. — P. 757–926.
43. *Goodman L.S., Gilman A., Brunton L.L.* et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. — New York: McGraw-Hill, 2011.
44. *Graham D.Y., Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance* // Gut. — 2010. — Vol. 59, N 8. — P. 1143–1153.
45. *Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M.* et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 493–496.
46. *Higgins C.F.* ABC transporters: from microorganisms to man // Annu Rev. Cell Biol. — 1992. — Vol. 8. — P. 67–113.
47. *Hirschowitz B.I., Haber M.M. Helicobacter pylori effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger-Ellison syndrome acid hypersecretors treated long-term with lansoprazole* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 87–103.
48. *Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O.* et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 3473–3478.
49. *Huang X., Qu X., Yan W.* et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*

- // Postgrad. Med. J. — 2010. — Vol. 86, N 1015. — P. 272–278.
50. *Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A.* et al. Successful *H. pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9. — P. 47–50.
51. *Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S.* et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 beta production in *Helicobacter pylori* infection // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 1793–1803.
52. *Iwańczak F., Iwańczak B.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance // Adv. Clin. Exp. Med. — 2012. — Vol. 21, N 5. — P. 671–680.
53. *Kamada T., Haruma K., Miyoshi E.* et al. Cetraxate, a mucosal protective agent, combined with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin increases the eradication rate of *Helicobacter pylori* in smokers // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 1089–1094.
54. *Kawai T., Kawakami K., Kataoka M.* et al. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* microbial susceptibility, ¹³C-urea breath test values // Hepatogastroenterology. — 2008. — Vol. 55. — P. 786–790.
55. *Komoto C., Nakamura T., Sakaeda T.* et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer // Drug Metab. Pharmacokinet. — 2006. — Vol. 21. — P. 126–132.
56. *Kusters J.G., Gerriets M.M., van Strijp J.A., Vandenbroucke-Grauls C.M.* Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65. — P. 3672–3679.
57. *Labenz J., Stolte M., Blum A.L.* et al. Intragastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 39–43.
58. *Lai Y.C., Yang J.C., Huang S.H.* Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10. — P. 991–994.
59. *Lee J.H., Jung H.Y., Choi K.D.* et al. The influence of CYP2C19 polymorphism on eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective randomized study of lansoprazole and rabeprazole // Gut Liver. — 2010. — Vol. 4, N 2. — P. 201–206.
60. *Leonard G.D., Fojo T., Bates S.E.* The role of ABC transporters in clinical practice // Oncologist. — 2003. — Vol. 8, N 5. — P. 411–424.
61. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61, N 7. — P. 646–664.
62. *Nightingale C.H.* A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries // Clin. Drug Investig. — 2005. — Vol. 25, N 2. — P. 135–152.
63. *O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C.* Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // Therap. Adv. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 2, N 5. — P. 273–279.
64. *Osefo N., Ito T., Jensen R.T.* Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2009. — Vol. 11, N 6. — P. 433–441.
65. *Padol S., Yuan Y., Thabane M.* et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 7. — P. 1467–1475.
66. *Pai M.P., Bearden D.T.* Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27, N 8. — P. 1081–1091.
67. *Pan X., Li Y., Qiu Y.* et al. Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults // Clin. Ther. — 2010. — Vol. 32, N 12. — P. 2003–2011.
68. *Pauli-Magnus C., Rekersbrink S., Klotz U., Fromm M.F.* Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P glycoprotein // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. — 2001. — Vol. 364. — P. 551–557.
69. *Perri F., Clemente R., Festa V.* et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 30. — P. 146–150.
70. *Peura D.A., Crowe S.E. Helicobacter pylori* // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — 9th ed. — Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 50.
71. *Peura D.A.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Therapy of digestive disorders / Ed. M.M. Wolfe. — Philadelphia: Elsevier, 2006. — P. 277.
72. *Ruggiero P. Helicobacter pylori infection: what's new* // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 25, N 3. — P. 337–344.
73. *Saperas E., Taché Y.* Central interleukin-1 beta-induced inhibition of acid secretion in rats: specificity of action // Life Sci. — 1993. — Vol. 52, N 9. — P. 785–792.
74. *Saperas E., Yang H., Taché Y.* Interleukin-1 beta acts at hypothalamic sites to inhibit gastric acid secretion in rats // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263, N 3 (Pt. 1). — P. 414–418.
75. *Sargın M., Uygur-Bayramicli O., Sargın H.* et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9, N 5. — P. 1126–1128.
76. *Schepp W., Dehne K., Herrmuth H.* et al. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275, N 5 (Pt. 1). — P. 1094–1105.
77. *Scott D., Weeks D., Melchers K., Sachs G.* The life and death of *Helicobacter pylori* // Gut. — 1998. — Vol. 43 (suppl. 1). — P. 56–60.
78. *Shi S., Klotz U.* Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 64, N 10. — P. 935–951.
79. *Siegmund W., Ludwig K., Giessmann T.* et al. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 72. — P. 572–583.
80. *Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B.* et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review // Blood. — 2009. — Vol. 113, N 6. — P. 1231–1240.
81. *Sugimoto M., Furuta T., Shirai N.* et al. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy // Clin. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 80. — P. 41–50.
82. *Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y.* Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori* // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 24, N 11. — P. 1725–1732.
83. *Suzuki T., Matsuo K., Ito H.* et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. 217–224.
84. *Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A.* et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success // Epidemiol. Infect. — 2007. — Vol. 135, N 1. — P. 171–176.
85. *Take S., Mizuno M., Ishiki K.* et al. Interleukin-1 beta genetic polymorphism influences the effect of cytochrome

P 2C19 genotype on the cure rate of 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 2403–2408.

86. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // Helicobacter. — 2012. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 1–8.

87. Tschabitscher D., Platzer P., Baumgärtel C., Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability // Wien. Klin. Wochenschr. — 2008. — Vol. 120, N 3–4. — P. 63–69.

88. Van Doorn L.J., Schneeberger P.M., Nouhan N. et al. Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment // Gut. — 2000. — Vol. 46. — P. 321–326.

89. Wallace J.L., Cucala M., Mugridge K., Parente L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261. — P. 559–564.

90. Wang M., Furuta T., Takashima M. et al. Relation between interleukin-1 beta messenger RNA in gastric fundic mucosa and gastric juice pH in patients infected with *Helicobacter pylori* // J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34 (suppl. 11). — P. 10–17.

91. Wolfe M.M., Nompleggi D.J. Cytokine inhibition of gastric acid secretion — a little goes a long way // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 2177–2178.

92. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication // Gastroenterol. Res. Pract. — 2012. — Vol. 2012. — ID 723183.

93. Yang J.C., Wang H.L., Chern H.D. et al. Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Pharmacotherapy. — 2011. — Vol. 31, N 3. — P. 227–238.

Морфологические аспекты клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки

Е.А. Коган², Д.В. Вышегородцев¹, Н.М. Файзуллина², Т.А. Демура², А.М. Кузьминов¹, Ю.А. Шельгин¹, Г.Т. Сухих²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ
² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

Morphological aspects of cell-based reconstruction of rectal mucosa at surgical treatment of familial adenomatosis coli

Ye.A. Kogan², D.V. Vyshegorodtsev¹, N.M. Fayzullina², T.A. Demura², A.M. Kuzminov¹, Yu.A. Shelygin¹, G.T. Sukhikh²

¹ Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation
² Federal state-funded institution «Kulakov Federal Center on Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии прямой кишки и применения клеточных биотехнологий при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки (САТК).

Материал и методы. Предложен новый метод хирургического лечения САТК, который предусматривает сохранение части прямой кишки, лишенной слизистой. С целью реконструкции слизистой оболочки прямой кишки применяется клеточная аллотрансплантация. Изучены морфологические механизмы репарации слизистой оболочки у 34 больных САТК (основная и контрольная группы).

Результаты. Репарация слизистой в демукозированной прямой кишке при использовании клеточной трансплантации происходит в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой. Она совершается по толстокишечному, тонкокишечному типам, а также за счет плоскоклеточной дифферен-

Aim of investigation. To study pathogenic mechanisms and morphological signs of rectal mucosa reparation after rectal mucosectomy and application of cell-based biotechnologies at surgical treatment of *familial adenomatosis coli* (FAC).

Material and methods. The new method of FAC surgical treatment which provides preservation of part of the mucosa-deprived rectum is presented. For reconstruction of mucosa of the rectum cell-based allotransplantation was applied. Morphological mechanisms of mucosal reparation were investigated in 34 FAC patients (main and control groups).

Results. The reparation of mucosa in demucosated rectum at application of cell-based transplantation develops in shorter terms in comparison to control group. It is carried out by largeintestinal, smallintestinal types, by squamous cell differentiation and by combination of all types. At reparation cells with signs of stem cells take part.

Conclusions. Original method can be applied for

Коган Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Контактная информация: koganevg@gmail.com; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Kogan Eugeny A. — MD, PhD, professor, head of the 1st pathological department Federal state-funded institution «Kulakov Federal Center on Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: koganevg@gmail.com; 117997, Moscow, Akademika Oparina street, 4

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России. Контактная информация: vyshegorodtsev@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма-Адилья, д. 2.

Vyshegorodtsev Dmitry V. — MD, senior research associate, department of general coloproctology Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: vyshegorodtsev@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam-Adilya street, 2

цировки и путем комбинации всех типов. В процессах репарации принимают участие клетки с признаками стволовости.

Выводы. Предложенный метод может быть использован для лечения САТК, поскольку отодвигает развитие полипов и рака прямой кишки на многие годы.

Ключевые слова: семейный аденоматоз толстой кишки, клеточная трансплантация, мезенхима, кишечный эпителий.

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) проявляется развитием множества *аденоматозных полипов* (АП) с последующим развитием колоректального рака в 100% случаев при отсутствии своевременного лечения [3, 6]. САТК является аутосомно-доминантным наследственным синдромом с полной пенетрантностью гена. Установлено, что к развитию САТК приводят мутации гена аденоматозного полипоза толстой кишки APC (Adenomatous Polyposis Coli), расположенного в хромосоме 5q21 [5, 8]. Общепринятым методом лечения является «профилактическая» колпроктэктомия. Однако хирургический метод имеет свои отрицательные стороны. Удаление всей толстой кишки нередко заканчивается формированием пожизненной илеостомы на передней брюшной стенке, приводя пациентов к инвалидизации. В то же время оставление части прямой кишки при формировании илеоректального анастомоза приводит к продолжающемуся росту полипов и развитию рака в прямой кишке у 7–17% больных уже в течение первых 5 лет после подобных вмешательств [7, 9, 11].

В настоящее время используется хирургический метод, позволяющий сохранить естественный кишечный пассаж после удаления всей толстой кишки у этих больных за счет формирования тазовых тонкокишечных резервуаров и наложения анастомоза с анальным каналом или небольшой частью нижнеампулярного отдела прямой кишки (1–2 см). По сведениям литературы, отдаленные результаты этих операций нередко также неудовлетворительны. Особенно это касается операций с формированием отсроченных тонкокишечных резервуаров после полного удаления толстой кишки. Подобные вмешательства приводят к инвалидизации 71% пациентов [1]. Очевидно, что оставление более протяженной части прямой кишки с сохранением нервно-рефлекторных связей и всех элементов запирающего аппарата кишки может значительно улучшить функциональные результаты лечения САТК.

Другим подходом к хирургическому лечению САТК, о котором мы сообщали ранее, является его сочетание с аллотрансплантацией суммарной культуры фетальных аллогенных соматических клеток [4]. По данным клинических наблюдений,

treatment of FAC as it delays polyps and rectal cancer development for many years.

Key words: familial adenomatosis coli, cell-based transplantation, mesenchyma, intestinal epithelium.

метод считается эффективным, однако механизмы и источники восстановления слизистой прямой кишки в условиях применения данного метода остаются не изученными. Вопрос о том, какова доля участия вводимых аллогенных клеток и собственных стволовых клеток в репарации слизистой оболочки прямой кишки, является открытым.

Целью настоящего исследования было изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии прямой кишки и применения клеточных биотехнологий при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки.

Материал и методы исследования

Хирургический метод лечения. Использован новый метод хирургического лечения САТК с применением клеточных биотехнологий, описанный нами ранее [4], при котором сохраняется нижнеампулярный отдел прямой кишки протяженностью 6–8 см, лишенный слизистой оболочки. С целью формирования реконструированной слизистой оболочки в демукозированную прямую кишку осуществляется введение аллогенного клеточного материала. Для восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта накладывается анастомоз между оставшейся частью прямой кишки и сформированным тонкокишечным резервуаром.

Хирургические вмешательства по поводу САТК с использованием клеточных биотехнологий выполнены 44 пациентам (22 мужчинам и 22 женщинам) в возрасте от 17 лет до 51 года. Все они были детально информированы о характере своего заболевания и дали письменное согласие на применение у них клеточной трансплантации. Исследование было одобрено этическими комитетами Государственного научного центра колопроктологии и Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова.

Послеоперационные осложнения развились у 4 (9,1%) пациентов. У 2 человек на 7-й и 16-й день после операции возникло кровотечение из демукозированной прямой кишки, остановленное в одном случае консервативными мероприятиями, а во втором — эндоскопическим клипированием

кровотокающего сосуда. У одной пациентки отмечена перфорация острой язвы тощей кишки, что потребовало выполнения релапаротомии. Лишь у одной больной наблюдалась несостоятельность швов анастомоза между тонкокишечным резервуаром и демукозированной прямой кишкой (проведено консервативное противовоспалительное лечение с положительным эффектом).

В настоящее исследование включены 34 пациента, перенесшие хирургическое лечение САТК с формированием тонкокишечных резервуаров. *Первую группу* составили 19 человек, прошедших все этапы нового метода с введением клеточного материала. *Вторая группа*, контрольная, была представлена 15 пациентами, которым после мукозэктомии оставшейся части прямой кишки введение клеточного материала не проводилось. Всем больным осуществлялись контрольные эндоскопические исследования и повторные биопсии слизистой прямой кишки на сроках до 1 мес (2 недели), до 3 мес (10–12 недель), до 5 мес (18–20 недель) и более 5 мес. Самый большой срок проведения биопсии после оперативного лечения составил 7 лет.

Морфологическое исследование. Клеточный, операционный и биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимическое выявление экспрессии Ki-67 (1:100, Dako, Denmark), Desmin (1:50, Springbioscience, USA), Vimentin (SP20, 1:200, Springbioscience, USA), CD34 (QBEnd/10, 1:100,

Cell Marque, USA), E-cadherin (EP700Y, RTU, Cell Marque, USA), Oct4 (MRQ-10, 1:100, Cell Marque, USA), CD117 (1:50, Dako, Denmark), CKW (1:100, Dako, Denmark) по общепринятым методикам. В качестве вторичных антител использовали кит Dako REAL EnVision Detection System (Dako, Denmark). Ставили положительные и отрицательные контрольные реакции.

Клеточная биотехнология. С целью создания реконструированной слизистой оболочки в мышечном футляре демукозированной прямой кишки проводилась аллотрансплантация суммарной культуры фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенной стволовыми и прогениторными предшественниками. Осуществлялось кариотипирование исходного биологического материала. В работе использовался только материал, прошедший тщательное тестирование на наличие различных вирусов и антител.

Срок культивирования составил 10–12 сут (3–4 пассажа) с последующей трансплантацией в демукозированную прямую кишку. Общее количество трансплантированных клеток 400–450·10⁶. Жизнеспособность культур 85–90%. Через 14–15 дней после операции для стимуляции процессов формирования реконструированной слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке проводилось дополнительное эндоректальное введение фетальных клеток эпителиального происхождения (100 млн). Одновременно с целью доставки в очаг повреждения осуществлялось внутривенное введение мезенхимальных клеток-предшественни-

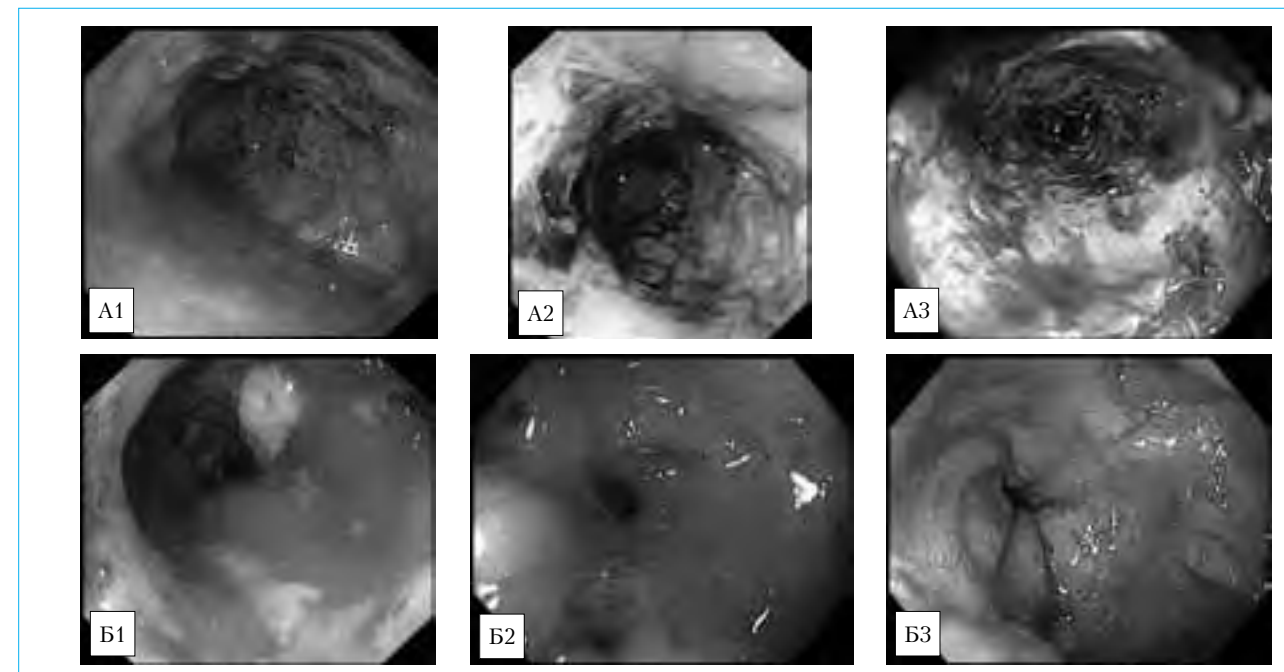


Рис. 1. Эндоскопическая характеристика репарирующей слизистой оболочки прямой кишки
А — контроль: А1 — 2 нед после мукозэктомии прямой кишки, А2 — спустя 2 мес, А3 — через 4 мес;
Б — опыт: Б1 — спустя 2 нед после мукозэктомии и введения клеточного трансплантата, Б2 — через 3 мес, Б3 — через 4 мес

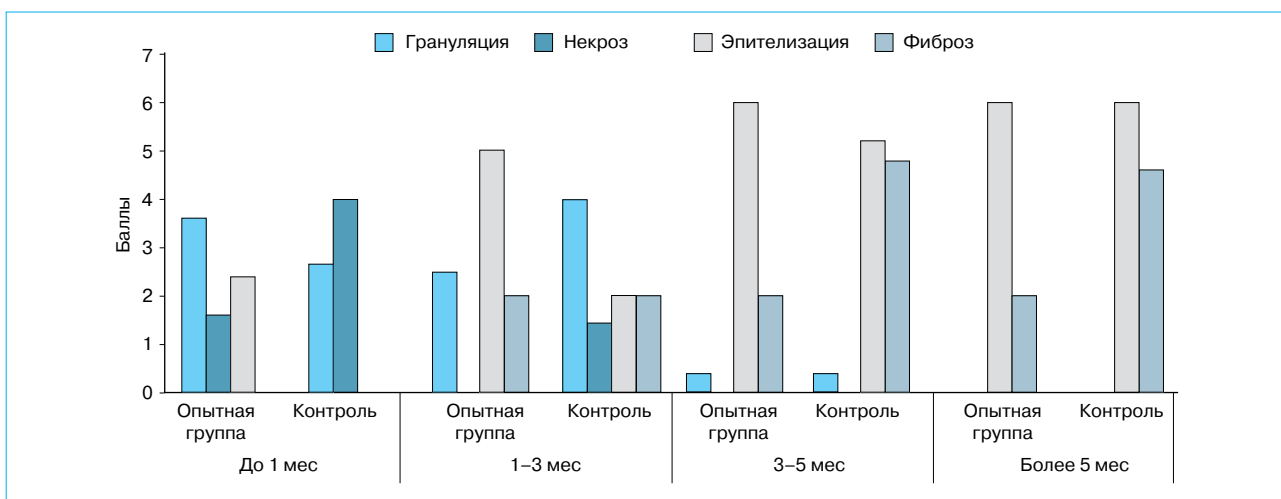


Рис. 2. Морфологическая характеристика репарации слизистой оболочки толстой кишки в опытной и контрольной группах

ков гемопоэтического происхождения (100 млн). При помощи подкожных инъекций имплантировали комплекс биологически активных ростовых факторов фетального происхождения.

Характеристика иммунофенотипов клеток клеточного аллотрансплантата. Суммарная культура фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенная стволовыми и прогениторными предшественниками, представлена гетерогенной группой эмбриональных клеток крупных размеров, экспрессирующих маркеры стволовости, а также маркеры мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки – Oct4, Vimentin, CD34, CD117, Desmin, E-cadherin, CKW и обладающих высокой пролиферативной активностью по Ki-67.

Результаты исследования

В процессе исследования удалось проследить репарацию слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с САТК по макроскопическим проявлениям с использованием эндоскопического метода, а также на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях.

Эндоскопические признаки репарации. Эндоскопическое исследование позволило выявить различия в динамике репарации слизистой в опытной и контрольной группах. Так, проведенное через 2 нед после операции эндоскопическое исследование демукозированной прямой кишки у всех 19 пациентов опытной группы показало, что уже на таком раннем сроке определяются небольшие участки слизистой без контактной ранимости, бледно-розового цвета, с гладкой поверхностью, которые являются участками формирования молодой, еще незрелой эпителиальной выстилки (рис. 1). При этом протяженность оставшихся отделов кишки составила от 3 до 11 см, просвет ее

равномерно, умеренно сужен, поверхность местами покрыта фибрином, отмечается умеренная контактная кровоточивость.

Спустя 4 нед после операции при эндоскопическом исследовании установлено, что у 15 больных опытной группы поверхность прямой кишки розовая, блестящая, без контактной ранимости и наложений фибрина. Местами уже прослеживается деформированный сосудистый рисунок. Эндоскопическая картина соответствует неизменной слизистой оболочке кишки (см. рис. 1). Однако у 4 пациентов полной реконструкции слизистой оболочки не наступило. Острова слизистой чередовались с участками грануляционной ткани. Это потребовало дополнительного введения клеточного материала от 1 до 3 раз, после чего формирование реконструированной слизистой отмечено через 8–12 нед после операции. При эндоскопическом контроле слизистая оболочка выглядит неизменной (см. рис. 1).

В контрольной группе после мукозэктомии сохраненная часть прямой кишки представляет собой обширную раневую поверхность, основой которой является мышечный слой прямой кишки. Можно рассматривать ее как язвенную поверхность. В течение первых 4 нед после операции при эндоскопическом исследовании демукозированной прямой кишки отмечено, что ее поверхность представлена мышечными волокнами с выраженной гиперемией, контактной кровоточивостью и значительными участками наложений фибрина. Признаков эпителизации нет (см. рис. 1).

При дальнейших эндоскопических исследованиях установлено, что грануляционная ткань появилась через 6 нед после операции. Процессы эпителизации в демукозированной прямой кишке начались не ранее чем через 3 мес после операции.

При эндоскопии спустя 6–7 мес поверхность прямой кишки бледно-розового цвета, сосудистый рисунок не прослеживается. Наложений фибрина

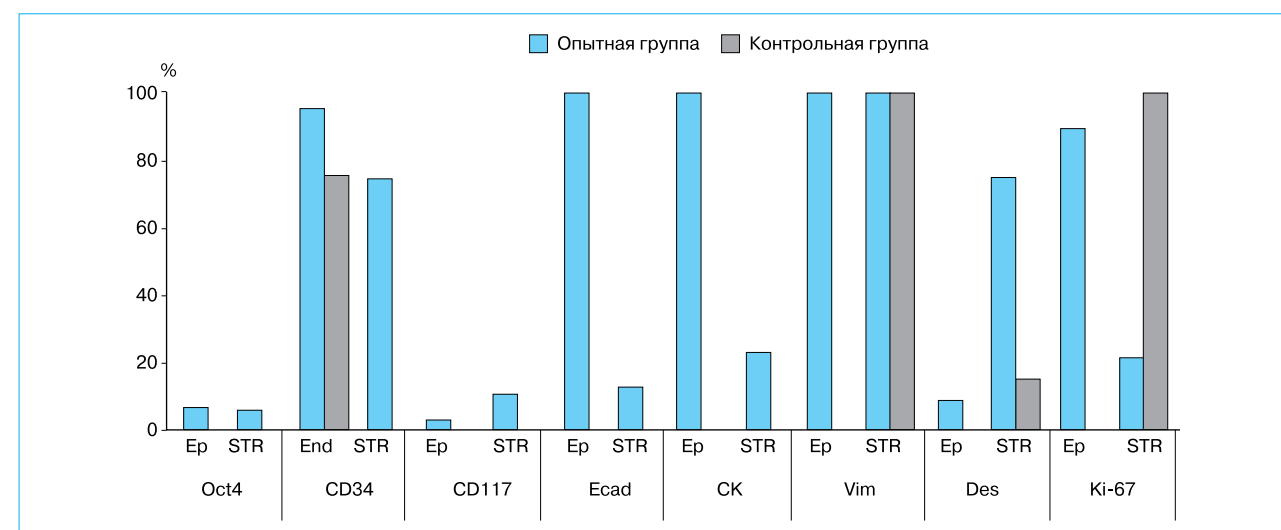


Рис. 3. Иммуногистохимическая характеристика репарации слизистой оболочки прямой кишки в опытной и контрольной группах (до 1 мес)

нет, однако сохраняется незначительная контактная кровоточивость. У всех пациентов зоны регенерированной слизистой оболочки чередуются с грануляционной тканью (см. рис. 1).

Морфологические признаки репарации. Морфологическое исследование позволило проследить различия не только в динамике восстановления слизистой оболочки прямой кишки в опытной и контрольной группах, но и установить различные типы ее репарации.

Исходно удаленная слизистая прямой кишки в обеих группах больных САТК была представлена участками, разделенными относительно сохранной слизистой, содержащими множественные аденоматозные полипы на разных стадиях формирования.

При исследовании биоптатов в первые 2 нед после хирургического лечения в опытной и контрольной группах преобладала грануляционная ткань с остатками некротических масс. Однако в опытной группе в отличие от контроля уже на 2-недельном сроке грануляции были более зрелыми, некротические массы обнаруживались в небольших количествах и, что самое главное, уже появлялись островки репарирующего эпителия на поверхности биоптатов (рис. 2).

На сроке 3 мес различия между группами также сохранялись. Так, в опытной группе в собственной пластинке слизистой грануляционная ткань в основном уже была замещена зрелой соединительной тканью с формированием коллагеновых волокон и начальными проявлениями склероза, некроз отсутствовал, а эпителизация слизистой в виде восстановления покровного эпителия и эпителия крипт занимала до 80% площади поверхности биоптата. В контрольной же группе сохранялись выраженные грануляции и респителизация слизистой оболочки в виде отдельных очагов на поверхности и в криптах слизистой (см. рис. 2).

На сроке в 5 мес различия между группами практически нивелировались за счет усиления репарации в контроле, однако в контрольной группе фиброз был более выражен (см. рис. 2).

В обеих исследуемых группах удалось зафиксировать четыре типа репарации слизистой оболочки прямой кишки в зависимости от характера эпителиальной выстилки: толстокишечный с формированием крипт, тонкокишечный тип выстилки, плоскоклеточный и комбинированный с сочетанием разных типов эпителия.

Резюмируя данные морфологического исследования, следует отметить, что репарация слизистой прямой кишки после мукозэктомии происходит на более ранних сроках при введении аллотрансплантата из эмбриональных клеток по сравнению с контрольной группой. При этом репарация слизистой может совершаться по толстокишечному или тонкокишечному типу, а также за счет плоскоклеточной дифференцировки.

Иммуногистохимическое исследование. Исследование формирующейся слизистой оболочки прямой кишки как в опытной, так и в контрольной группе позволило выявить клетки, обладающие иммуногистохимическими признаками стволовости и потенциально способные участвовать в репаративных процессах. Анализ удаленных участков слизистой, полученных при мукозэктомии, до введения аллогенных клеточных трансплантатов, показал наличие в базальных отделах крипт пролиферирующих Ki-67 положительных клеток, а также единичных клеток, экспрессирующих Oct4 и Vim и располагавшихся среди эпителия крипт. Выявлено наличие CD117 положительных клеток в собственной пластинке слизистой.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов формирующейся слизистой оболочки

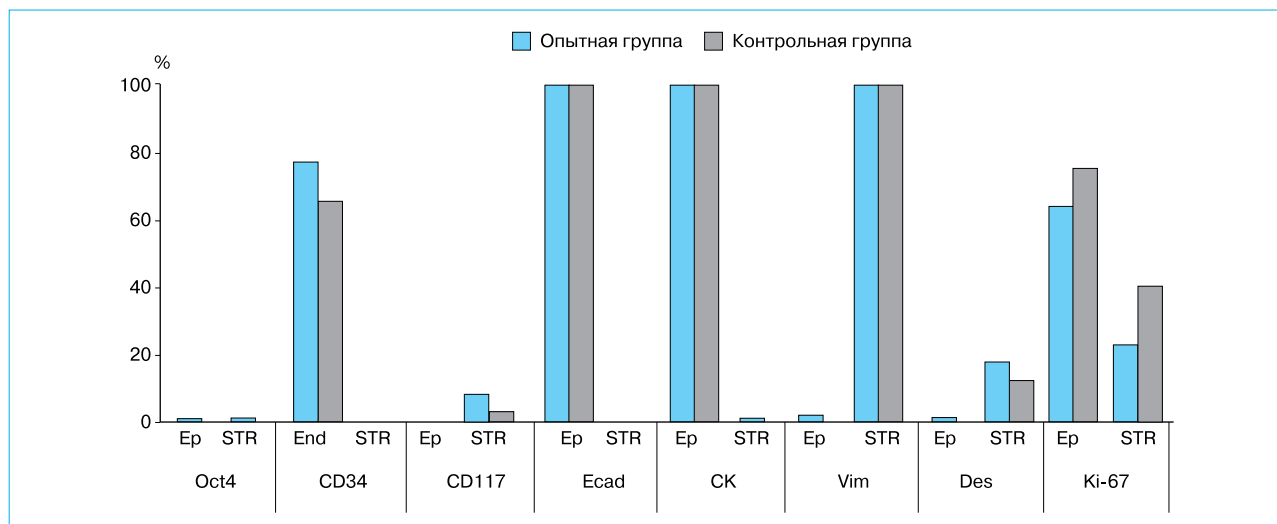


Рис. 4. Иммуногистохимическая характеристика репарации слизистой оболочки прямой кишки в опытной и контрольной группах (более 3 мес)

на разных сроках лечения различия в темпах репаративных процессов в опытной и контрольной группах получили свое молекулярное обоснование (см. рис. 2, рис. 3).

В основной группе индекс пролиферации по Ki-67 на ранних сроках был достоверно выше как в строме, так и в эпителии по сравнению с контролем. Количество клеток с признаками стволовости, судя по экспрессии Oct4, Vim, CD34 и CD117, также было значительно выше в группе с применением клеточных технологий, чем в контрольной группе и в исходной слизистой оболочке до ее удаления (см. рис. 3).

Через 3 мес после применения клеточной терапии индекс пролиферации по Ki-67 становится примерно одинаковым и в контрольной группе по сравнению с опытной, даже имеет тенденцию к более высоким показателям как в строме, так и в эпителии. Это, вероятнее всего, может отражать запаздывание репаративных процессов в контрольной группе и, наоборот, опережение таковых в опытной группе. Похожая тенденция относится и к количеству клеток с признаками стволовости судя по экспрессии Oct4, Vim, CD34 и CD117 (см. рис. 2–4).

Обсуждение результатов исследования

В ходе проведенного исследования установлено, что репарация слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении САТК с мукозэктомией происходит на более ранних сроках при введении аллотрансплантата из эмбриональных клеток по сравнению с контрольной группой. При этом репарация слизистой может совершаться по толстокишечному, тонкокишечному типу, а также за счет плоскоклеточной дифференцировки

и путем комбинации всех типов. Последнее скорее всего связано не с клеточным аллотрансплантатом, а с типом операции, уровнем резекции прямой кишки и индивидуальными свойствами тканей пациента.

Такая ускоренная репарация слизистой при введении клеточного аллотрансплантата может быть обусловлена как цитокиновой стимуляцией к пролиферации и дифференцировке собственных клеток, исходящей от введенных клеток, так и участием в репарации самих трансплантированных клеток, что названо в литературе термином микрохимеризма [2, 10, 12, 13].

Иммуногистохимическое исследование показало участие в репарации слизистой оболочки клеток с признаками стволовости. Через 2 нед после операции количество этих клеток достоверно больше в опытной группе по сравнению с контролем. Механизмы репарации слизистой прямой кишки после мукозэктомии и введения клеточного аллотрансплантата включают в себя появление клеток, несущих одновременно экспрессию маркеров мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки, таких как Vim, CD34, CKW, Ecad, обычно локализирующихся в стенках сосудов грануляционной ткани и в островках репарирующего эпителия. Кроме того, в опытной группе уже через 2 нед можно было видеть островки репарирующего эпителия при реакции на цитокератины (СКW) и Ecad. В контрольной группе визуализация эпителия отодвигалась к 3 мес после операции (см. рис. 2). Анализ иммунофенотипов репарирующих клеток позволяет высказать предположение об участии механизмов мезенхимально-эпителиальной трансформации в этом процессе.

Происхождение триггерных клеток репарации с признаками стволовости в условиях примененной нами технологии может быть аутогенным.

По-видимому, эти клетки происходят из тканей или костного мозга самого пациента. Об этом свидетельствуют полученные нами данные: наличие клеток с признаками стволовости в исходной слизистой оболочке, как в эпителии крипт, так и в соединительнотканной основе собственной пластинки, а также появление большого количества клеток с признаками стволовости вблизи новообразованных сосудов, несущих черты эпителиальной и мезенхимальной дифференцировки одновременно.

В то же время мы не исключаем возможность микрохимеризма при введении клеточных трансплантатов, описанных в литературе, в том числе в экспериментах при заболеваниях толстой кишки [8, 10, 12], когда трансплантируемые клетки совместно с клетками организма-реципиента строят химерные ткани. При САТК достижение такого микрохимеризма могло бы стать методом полного излечения пациентов. Создание микрохимеризма при хирургическом лечении САТК в сочетании с применением клеточных технологий должно опираться, с одной стороны, на разработку новых видов трансплантатов [12], с другой, на улучшение качества почвы (тканевой поверхности после мукозэктомии), на которую высаживаются клетки. Однако даже восстановление слизистой после мукозэктомии за счет собственных клеток при САТК может еще на 15–20 лет отодвигать

развитие рецидива АП и на 30–40 лет рака прямой кишки.

Выводы

Репарация слизистой прямой кишки при хирургическом лечении САТК с мукозэктомией происходит на более ранних сроках при введении аллотрансплантата из эмбриональных клеток по сравнению с контрольной группой.

Репарация слизистой оболочки прямой кишки может совершаться по толстокишечному, тонкокишечному типу, а также за счет плоскоклеточной дифференцировки и путем комбинации всех типов.

Репарация слизистой оболочки прямой кишки осуществляется при участии клеток с признаками стволовости и включает развитие механизмов мезенхимально-эпителиального перехода.

Триггерные клетки репарации, обладающие признаками стволовости, в условиях примененной нами технологии происходят из тканей прямой кишки или костного мозга самого пациента и не приводят к микрохимеризму.

Предложенный хирургический метод лечения с восстановлением слизистой прямой кишки после мукозэктомии может быть использован при САТК, поскольку отодвигает развитие рецидива АП и рака прямой кишки на многие годы.

Список литературы

- Кузьминов А.М., Чубаров Ю.Ю., Подмаренкова Л.Ф., Вышегородцев Д.В. Оценка качества жизни больных семейным аденоматозом толстой кишки, перенесших операции с сохранением анальной дефекации // Колопроктология. — 2012. — № 4 (42). — С. 22–26.
- Kuzminov A.M., Chubarov Yu.Yu., Podmarenkova L.F., Vyshgorodtsev D.V. Rating of quality of life of patients with familial adenomatosis coli, after operations with anal defecation preservation // Coloproctology. — 2012. — N 4 (42). — P. 22–26.
- Сухих Г.Т., Малайцев В.В. Нейральная стволовая клетка: биология и перспективы нейротрансплантации // Бюлл. exper. биол. мед. — 2001. — Т. 131, № 3. — С. 244–255.
- Sukhikh G.T., Malaytsev V.V. Neural stem cell: biology and prospects of neurotransplantation // Bull. eksper. biol. med. — 2001. — Vol. 131, N 3. — P. 244–255.
- Федоров В.Д., Никитин А.М. Диффузный полипоз толстой кишки. — М.: Медицина, 1985. — 203 с.
- Fedorov V.D., Nikitin A.M. Diffuse polyposis coli. — M.: Medicine, 1985. — 203 p.
- Шелыгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В. и др. Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточной трансплантации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 6. — С. 53–58.
- Shelygin Yu.A., Kuzminov A.M., Vyshgorodtsev D.V. et al. Surgical treatment of familial adenomatosis coli with application of cell-based transplantation // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 6. — P. 53–58.
- Behrends J., Jerchow B.A., Wurtele M. et al. Functional interaction of an axon homolog, conductin, with b-catenin, APC, and GSK3 // Science. — 1998. — Vol. 280. — P. 596–599.
- Bussey H.J.R., Eysers A.A., Ritchie S.M., Thomson J.P.S. The rectum in adenomatous polyposis: The St-Mark's policy // Br. J. Surg. — 1985. — Vol. 72. — P. 29–31.
- Church J., Burke C., McGannon E. et al. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis // Dis. Colon Rectum. — 2003. — Vol. 46, N 9. — P. 1175–1181.
- Groden J., Thliveris A., Samowitz W. et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene // Cell. — 1991. — Vol. 66. — P. 589–600.
- Guilherme C.F., Oliva P.R., Rocco I.A. et al. Evaluating causes of death in familial adenomatous polyposis // J. Gastrointest. Surg. — 2010. — Vol. 14, N 12. — P. 1943–1949.
- Hotta R., Stamp L.F., Foong J.P.P. et al. Transplanted progenitors generative functional enteric neurons in the postnatal colon // J. Clin. Invest. — 2013. — Vol. 123, N 3. — P. 1182–1191.
- Moussata D., Nancey S., Lapalus M.G. et al. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy // Endoscopy. — 2008. — Vol. 40, N 2. — P. 120–125.
- Sanchez L., Gutierrez-Avander I., Ligerio H. Enrichment of human ESC-derived multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive and anti-inflammatory properties capable to protect against experimental inflammatory bowel disease // Stem Cells. — 2011. — Vol. 29. — Issue 2. — P. 251–262.
- Wood J.D. Enteric nervous system neuropathy: repair and restoration // Curr. Opin Gastroenterol. — 2011. — Vol. 27, N 2. — P. 106–111.

Может ли антицитокиновая терапия предотвратить неблагоприятное течение язвенного колита?

А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии, Санкт-Петербург

Can anticytokine therapy prevent unfavourable course of ulcerative colitis?

A.Yu. Baranovsky, E.A. Kondrashina, A.G. Kharitonov

Mechnikov North-Western State Medical University, chair of gastroenterology and dietology, Saint Petersburg

Цель исследования. Изучить возможности ингибитора фактора некроза опухоли альфа ремикейда обеспечить профилактику осложнений и неблагоприятного течения язвенного колита.

Материал и методы. Терапевтическая роль ремикейда изучена в одной из трех сравниваемых групп (24 больных) с прогнозом неблагоприятного течения заболевания (частое рецидивирование, непрерывное течение, гормонозависимость, гормонорезистентность) и риска развития осложнений.

Результаты. Рано начатая антицитокиновая терапия ремикейдом позволила снизить частоту развития неблагоприятного течения заболевания с 83,3% (группа сравнения) и 78,3% (группа контроля) до 12,5% и предотвратить осложнения. Материалы исследования свидетельствуют, что так называемая «top down»-терапия с применением ремикейда более чем на 18% улучшает показатели качества жизни больных по сравнению с больными, получавшими плацебо (через 1 год), на 25,4% (через 2 года) и на 27,8% (через 3 года). Особенно благоприятное влияние антицитокиновой терапии сказалось на общем здоровье, жизнеспособности, психическом здоровье и социальном функционировании больных язвенным колитом.

Выводы. Доказана целесообразность максимально раннего назначения ремикейда в случаях прогноза осложнений и неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: прогноз течения язвенного колита, антицитокиновая терапия, ремикейд.

Aim of investigation. To study potential of tumor necrosis factor-alpha inhibitor Remicade to prevent complications and unfavourable course of ulcerative colitis.

Material and methods. Therapeutic role of Remicade was investigated in one of three compared groups (24 patients) with unfavourable prognosis (frequent relapses, continuous course, steroid-dependency, steroid resistance) and risk of complications.

Results. Early onset of anticytokine therapy by Remicade has allowed to decrease frequency of unfavourable course from 83,3% (comparison group) and 78,3% (control group) to 12,5% and to prevent complications. Data of investigation prove, that so-called «top down» therapy with application of Remicade improves quality of life scores of patients in comparison to placebo (in 1 year) for over 18%, for 25,4% (in 2 years) and for 27,8% (in 3 years). Beneficial effect of anticytokine therapy in ulcerative colitis patients was revealed by parameters of general health, viability, mental health and social functioning.

Conclusions. In cases of the prognosis of complications and unfavourable course of disease Remicade treatment should be started in maximally early terms.

Key words: prognosis of course of ulcerative colitis, anticytokine therapy, Remicade.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Baranovsky Andrey Yu. — MD, PhD, professor, head of the Chair of gastroenterology and dietology Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

Язвенный колит (ЯК) относится к категории наиболее тяжелой патологии органов пищеварения и характеризуется прогрессирующим рецидивирующим течением с высокой частотой возникновения осложнений и неблагоприятного варианта течения заболевания. В современной классификации отсутствует понятие «неблагоприятное» течение ЯК, но в интересах прогноза, а соответственно и лечения больного, когда материалов даже комплексного современного обследования недостаточно, чтобы предвидеть конкретный характер течения (формы) заболевания, а также возможность неадекватной реакции организма на планируемую терапию (например, гормонозависимость, гормонорезистентность), используются методы научно обоснованного прогноза неблагоприятного развития ЯК у конкретного пациента (как бы в обобщенном виде). Об этом мы писали в своих предыдущих публикациях, где с целесообразных позиций прогноза и индивидуализации лечения предложили все неблагоприятные формы заболевания (частое рецидивирование, непрерывное течение) и отмеченные выше неадекватные реакции на проводимую терапию объединить в понятие «неблагоприятное» течение язвенного колита [2].

Оптимизация результатов лечения *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК) требует быстрого, эффективного и продолжительного контроля над воспалительным процессом. В настоящее время существующий алгоритм лечения ЯК в большинстве случаев представляет собой последовательную (step up) стратегию с постепенным назначением более мощных лекарственных препаратов. Эта терапевтическая тактика на первый взгляд кажется экономически более выгодной и имеющей меньшее количество побочных эффектов [9].

Однако многие пациенты с легким и среднетяжелым течением ЯК не получают надлежащего длительного и достаточного противовоспалительного лечения. При среднетяжелом и тяжелом заболевании у некоторых больных общепринятая базисная терапия изначально не всегда оказывается действенной и часто длительно продолжается без переоценки эффективности и установления факта заживления слизистой оболочки толстой кишки [12].

Клиническое благополучие в ряде случаев не коррелирует с эндоскопической и гистологической ремиссией. Постепенно сохраняющееся латентное воспаление в слизистой оболочке кишечника становится неконтролируемым, что создает угрозу формирования неблагоприятного течения заболевания с развитием связанных с этим осложнений и появлением стероидозависимости [15]. Так, постоянное сохранение активного воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки даже при исчезновении клинических симптомов

и эндоскопическом заживлении повышает опасность развития рецидива заболевания в ближайшие 12 мес в 2–3 раза, а также увеличивает риск госпитализации и необходимость хирургического лечения [7, 16].

Пациентам безуспешно назначают повторные курсы глюкокортикостероидов в сочетании с иммуномодуляторами или без них, в то время как заболевание остается активным и прогрессирует. Хотя глюкокортикостероиды и индуцируют положительный ответ на лечение у 80% больных ЯК среднетяжелой и тяжелой степени, почти треть из них в течение первого года после проведенной терапии нуждается в колэктомии [10]. Частота рецидива заболевания у больных, у которых ремиссия вызвана стероидами и поддерживается тиопуринами, составляет около 35–50% [6, 13].

Наряду с этим два крупных исследования демонстрируют эффективность инфликсимаба (ремикейда) в индукции и в поддержании ремиссии у больных ЯК в течение 6–12 мес [18, 19]. На 8-й неделе лечения примерно у 65% больных отмечен положительный клинический эффект по сравнению с 30% обследованных из группы плацебо. В одном из исследований у пациентов, которые получали инфликсимаб в течение года, ремиссия сохранялась в 45% случаев, а у тех, кому вводили плацебо, — в 20%.

Биологическая терапия инфликсимабом была также эффективна в отношении сокращения количества госпитализаций, связанных с ЯК. Так, если в группе плацебо на протяжении года было зарегистрировано 40 госпитализаций на 100 пациентов, то у больных, которых лечили инфликсимабом, за этот же период наблюдалось 20 госпитализаций на 100 пациентов. Поддерживающая терапия инфликсимабом в течение 54 нед приводила к уменьшению количества колэктомий до 9,5% по сравнению с 14,8% у больных, получавших плацебо [20]. Однако средства биологической терапии чаще резервируются для пациентов с ВЗК среднетяжелой и тяжелой степени, которые резистентны к глюкокортикостероидам и/или иммуномодуляторам, либо для лиц, не переносящих эти лекарственные препараты.

Известно, что для своевременного, т. е. максимально раннего назначения индивидуализированной, наиболее целесообразной терапии, принципиально важно предвидеть характер течения заболевания в ближайшее время и в отдаленных периодах [5, 8]. Это особенно важно с точки зрения обоснования для так называемой «top down» схемы, для назначения которой лекарственные средства, прежде всего ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), имеют приоритетное значение [19]. Поэтому разработка наиболее эффективных методов прогноза характера течения ЯК и поиск убедительных аргументов для доказательства целесообразности проведения про-

гностически обоснованной превентивной *антицитокиновой терапии* (АЦТ) приобретает сегодня особую актуальность.

Цель исследования — установить клиническую эффективность превентивной (top down) АЦТ при использовании препарата инфликсимаба (ремикейда) у больных язвенным колитом с прогнозом неблагоприятного течения заболевания.

Материал и методы исследования

Обследовано 146 больных с верифицированным диагнозом «язвенный колит». По разработанной нами методике [1] проведено прогнозирование неблагоприятного варианта течения заболевания, оказавшееся положительным у 83 (56,8%) пациентов. При этом по сумме ($-14 < \Sigma < +14$) прогностических коэффициентов 27 наиболее значимых для прогноза клинических признаков ЯК и с использованием разработанного алгоритма принятия решений получали заключение о высоком риске неблагоприятного варианта течения болезни. Только у 4 из 83 больных (4,8%) диагностирована легкая степень заболевания, у 18 (21,7%) — тяжелая. Большинство пациентов с неблагоприятным прогнозом (61–73,5%) составили группу со средней степенью тяжести болезни. Во всей когорте обследованных больных преобладали случаи с дистальным ограниченным колитом (57–68,7%). На втором месте по частоте встречаемости оказались пациенты с левосторонним колитом (12–14,4%). Намного меньше было больных с субтотальным и тотальным колитом — соответственно 6 (7,3%) и 8 (9,6%). Важно отметить, что острая форма ЯК, т. е. первая атака болезни, была установлена у 32 (38,5%) пациентов.

Больные с прогнозом неблагоприятного течения заболевания ($n=83$) путем случайной выборки были разделены на 3 группы:

группа исследования ($n=24$) — проводилась АЦТ препаратом ремикейд (2 и более инфузий) в сочетании со стандартной схемой лечения. Ремикейд вводили внутривенно капельно из расчета 5 мг на 1 кг массы тела по стандартной методике (0, спустя 2, 6 нед, а затем через каждые 8 нед). Традиционная терапия дифференцированно по показаниям включала базисные лекарственные средства (препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры), дополнительные средства (антибиотики, ненасыщенные жирные кислоты и др.), препараты симптоматической терапии (для коррекции анемии, метаболических расстройств, антидиарейные средства и др.). В данной группе системная АЦТ ремикейдом проводилась 4 больным (на протяжении 24 и более месяцев), 4 инфузии выполнены 7, 3 инфузии — 13 пациентам;

группа сравнения ($n=36$) — внутривенно капельно вводился препарат плацебо (200 мл

физиологического раствора) по идентичной с ремикейдом методике в сочетании со стандартной терапией;

группа контроля ($n=23$) — осуществлялась стандартная терапия ЯК.

Во всех группах на протяжении периода лечения и последующего наблюдения (от 1 до 5 лет) проводился анализ клинической картины заболевания, характера его течения, давалась динамическая оценка лабораторным, эндоскопическим и гистологическим признакам воспаления слизистой оболочки толстой кишки, анализировался ответ больных на проводимую, в первую очередь индукционную, терапию.

Объем исследования включал традиционные для терапевтического контингента методы обследования, а также фиброколоноскопию с биопсией слизистой оболочки толстой кишки, изучение иммунного статуса крови с количественным анализом основных про- и противовоспалительных цитокинов, серологические исследования (антинейтрофильные антитела — ANCA, антитела к *Saccharomyces cerevisiae* — ASCA), бактериологическое исследование кала. В ряде случаев применяли специализированную лучевую диагностику — *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) с контрастированием кишечника (гидроМРТ). Всем пациентам выполняли гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.

Исследование качества жизни у обследованных всех трех групп проводили с использованием опросника SF-36, а также специализированного опросника по определению качества жизни больных ВЗК (IBDQ). Опросник IBDQ, состоящий из 32 вопросов, отражает различные аспекты жизни больного, ответы оцениваются по 7-балльной шкале Ликерта (7 — отсутствие проблемы, 1 — резко выраженная проблема). Величина индекса варьируется от 32 до 224, более высокие его значения отражают лучшее качество жизни (при наличии ремиссии величина индекса обычно превышает 170 баллов).

Данный раздел работы выполнен для сравнительной оценки эффективности превентивной (top down) терапии, включающей раннее использование ремикейда, и общепринятой системы лечения больных ЯК на основе step up терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Во-первых, следует обратить внимание на результативность прогностических решений по предвидению неблагоприятного течения язвенного колита в изучавшихся группах пациентов (рис. 1). Так, в группе исследования из 24 больных с прогнозируемым неблагоприятным, в том числе осложненным течением заболевания на протяжении продолжительного периода наблюдения (5 лет

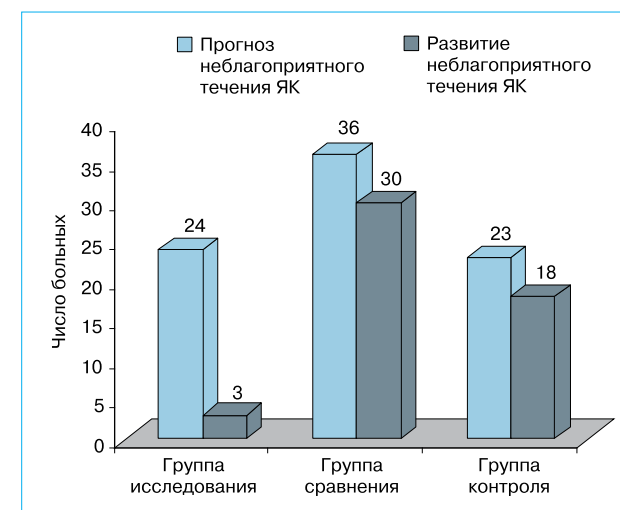


Рис. 1. Роль ремикейда в профилактике неблагоприятного течения язвенного колита

— 10 человек, 4 года — 6, 3 года — 5, 2 года — 1 больной и 1 год — 2 больных), предполагаемый прогноз оказался верным у 3 (12,5%) пациентов: частое рецидивирование — у 2, кишечное кровотечение при очередном (через 3 года наблюдения) рецидиве — у 1 больной. Следует отметить в этой связи, что всем обозначенным 3 пациентам проводилась несистематическая антицитокиновая терапия ремикейдом — не более 3 инфузий в острейшем периоде рецидива заболевания.

Из 36 больных группы сравнения, получавших плацебо вместо ремикейда, неблагоприятное течение заболевания зафиксировано у 30, т. е. у 83,3% против 12,5% в группе исследования. Этот показатель бесспорно характеризует достаточно высокую чувствительность (точность) прогностических решений, доказывающих клиническую целесообразность комплексного подхода к выбору методов и средств прогнозирования. В данной группе стероидорезистентность развилась у 6 пациентов, гормонозависимость — у 4, часто рецидивирующее течение — у 13, непрерывное течение — у 4. В 2 случаях возникло кишечное кровотечение, у 1 больного — сепсис.

Во-вторых, исследованием вполне убедительно доказана терапевтическая эффективность ремикейда, назначенного в группе исследования практически с первых дней лечения. Действительно, видна существенная разница в предотвращении возникновения тяжелого течения заболевания и даже его осложнений при top down и step up стратегии лечебного процесса соответственно: 87,5% (группа исследования — на ремикейде) и 16,7% (группа сравнения — стандартная терапия с плацебо). В этой связи важно обратить внимание, что top down терапию с подключением к стандартному лечению ремикейда осуществляли не дожидаясь формирования неблагоприятного течения заболевания или его осложнений, а на основе прогности-

ческих заключений о неблагоприятных перспективах дальнейшего развития болезни.

Напрашивается еще один очень важный вывод из полученных материалов. Суть его заключается в том, что не только тяжелые клинические формы ЯК следует рассматривать как показание к проведению антицитокиновой терапии. В группе исследования и группе сравнения оказалось соответственно 6 и 9 больных со *средней степенью тяжести* заболевания, у которых имелся высокий риск его неблагоприятного течения. Ни у одного больного из указанных выше 6 больных группы исследования не выявлено неблагоприятного течения язвенного колита, в группе же сравнения у 6 из 9 больных со средней степенью тяжести процесса развились стероидозависимость (3 случая), гормонорезистентность (2 случая) и у 1 больной отмечено частое рецидивирование заболевания в течение ближайших 2 лет наблюдения.

В контрольной группе, состоявшей из 23 пациентов, неблагоприятный прогноз заболевания подтвердился в 78,3% случаев, т. е. у 18 больных, что практически мало отличимо от группы сравнения. Частота встречаемости неблагоприятных клинических форм ЯК и неадекватных ответов организма на стандартную терапию в этих группах была также практически идентичной, но существенно отличалась от особенностей течения заболевания в группе исследования. Суммарно в группах сравнения и контроля, терапия в которых была ограничена традиционными программами лечения (без ремикейда), частота возникновения неблагоприятного варианта течения заболевания составила 81,3% против 12,5% в группе получавших ремикейд.

Результаты рассматриваемой части исследования также позволяют утверждать, что как системное, так и только индукционное проведение антицитокиновой терапии ремикейдом существенно улучшает прогноз течения колита. Доказательство заключается в следующем: 13 из 24 больных группы исследования получали лишь по 2 или 3 инфузии ремикейда — соответственно 8 и 5 пациентов. Только в 3 случаях у этих больных не протяжении 2 лет динамического наблюдения было зарегистрировано неблагоприятное течение заболевания: непрерывная форма (1 больная 46 лет), частое рецидивирование (1 больная 20 лет) и стероидорезистентность (1 больная 38 лет).

Согласно определению ВОЗ, *качество жизни* (КЖ) — это совокупность факторов, определяющих физическое, психологическое, эмоциональное, социальное состояние больного, основанных на его субъективном восприятии [4]. К настоящему времени доказана эффективность метода исследования КЖ в получении информации об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию [3], поэтому данный блок доказательств в пользу целесообразности исполь-

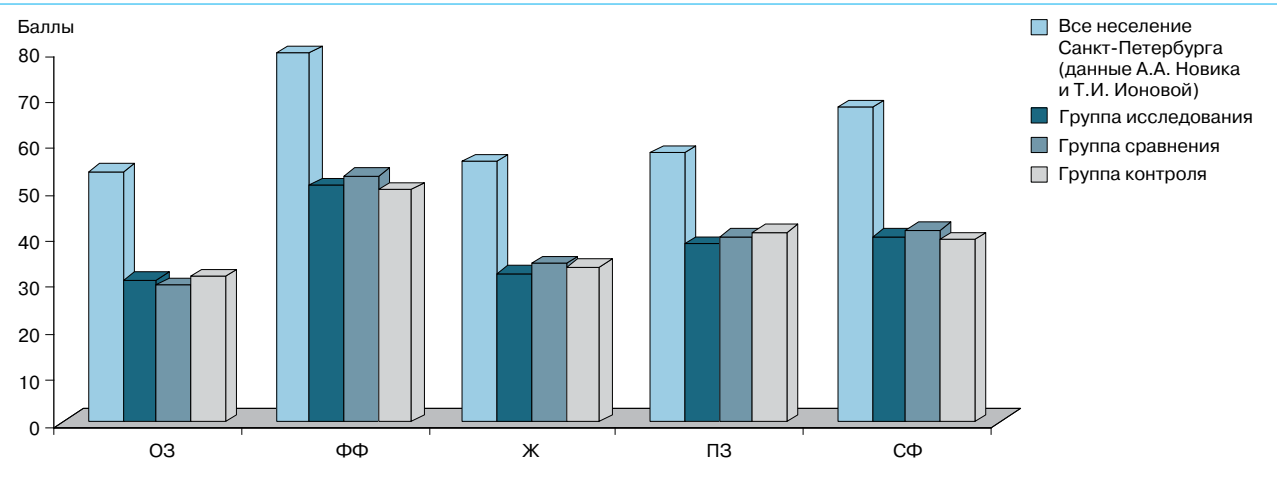


Рис. 2. Некоторые показатели качества жизни больных язвенным колитом (до лечения)

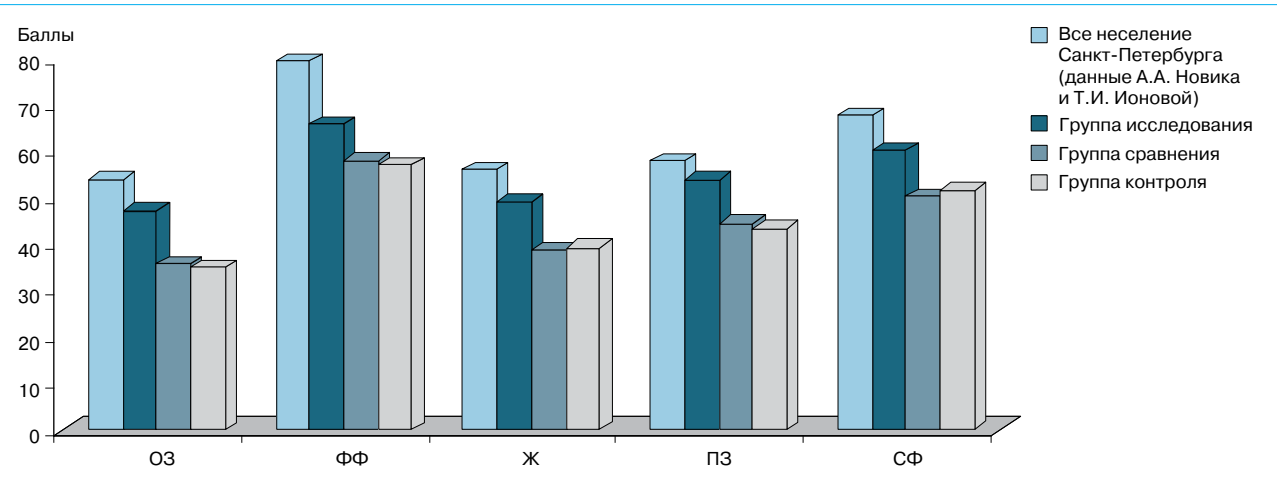


Рис. 3. Некоторые показатели качества жизни больных язвенным колитом (через 1 год наблюдения)

зования у больных ЯК прогностически обоснованной антицитокиновой терапии, по мнению авторов, имеет особую значимость.

Исследованием с применением опросника SF-36 установлено, что у больных ЯК развитие заболевания существенно влияет на качество их жизни (рис. 2). Так, в сравнении с популяцией жителей Санкт-Петербурга [4] все показатели КЖ больных ЯК снижены на 25–45%. Наибольшее снижение наблюдалось по показателям общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования. Во всех трех изучавшихся нами группах больных проведенное лечение заметно повлияло на качество жизни (рис. 3): самими пациентами в опроснике отмечена хорошая динамика рассматриваемых показателей, что подтверждается материалами многих исследователей [11, 21]. Но наиболее выраженные положительные изменения имелись у больных группы исследования, программа лечения которых включала антицитокиновую терапию препаратом ремикейд, назначавшуюся по результатам прогноза неблагоприятного течения заболевания.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, так как они согласуются с показателями качества жизни, зарегистрированными с использованием специализированного опросника IBDQ (см. таблицу).

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что лечебные программы во всех группах положительно влияют на качество жизни больных ЯК, но наиболее заметные изменения ($p<0,01$) в динамике многолетнего наблюдения прослеживаются в группе исследования. Так, максимальный положительный эффект выявлен через год после проведенной терапии с использованием ремикейда, при этом балльная характеристика качества жизни, медленно снижаясь с годами, продолжала оставаться достоверно выше своих исходных показателей ($p<0,05$). Подобной картины не наблюдается у больных группы сравнения и группы контроля: после «всплеска» показателей качества жизни, отмеченного к исходу первого года наблюдения, в последующем у них зарегистрировано прогрессирующее снижение величины баллов оценки КЖ, достигшей исходных показателей уже к 3-му году.

Сравнительная оценка качества жизни у пациентов обследованных групп до лечения и в динамике наблюдения

Группа больных	Качество жизни в баллах (опросник IBDQ)			
	до лечения	через 1 год	через 2 года	через 3 года
Группа исследования ($n=24$)	109,6±11,5	178,3±13,2*	165,3±14,0*	154,7±12,3*
Контрольная группа ($n=36$)	112,5±10,8	146,6±10,5**	124,6±11,3**	114,6±13,5**
Группа сравнения ($n=23$)	116,4±11,9	151,4±12,8**	132,6±10,7**	109,4±9,9**

*Отличия достоверны от показателей до лечения в этой же группе ($p<0,01$).
**Отличия достоверны от показателей в группе исследования ($p<0,01$).

Тор down-стратегия предполагает, что все больные ВЗК в конечном итоге имеют аналогичное течение заболевания. Следовательно, все пациенты должны лечиться схожим образом, в том числе с ранним использованием средств биологической терапии у большинства больных, а не только у обследуемых с уже состоявшимся рефрактерным к глюкокортикоидам и/или иммуномодуляторам либо осложненным течением заболевания [15].

Проведенные нами исследования демонстрируют, что top-down-терапия с ранним применением инфликсимаба вызывает более быстрый клинический положительный ответ на лечение с полноценным заживлением слизистой толстой кишки, поддерживает длительную ремиссию без стероидов и изменяет исходы заболевания. Многими авторами доказано, что такая терапия значительно улучшает качество жизни, уменьшает потребность в оперативном лечении, снижает длительность и количество госпитализаций, а также стоимость лечения [14, 17, 18]. Но нам удалось продемонстрировать, что оптимальным показанием к применению стратегии top-down-терапии может рассматриваться научно обоснованное прогнозирование неблагоприятного варианта течения ЯК; для максимального улучшения эффективности лечения и соблюдения баланса «польза—риск—стоимость» выбор той или иной стратегии должен зависеть от индивидуальных особенностей и перспектив течения заболевания у каждого отдельного пациента [9], следовательно, при угрозе формирования неблагоприятного течения заболевания необходимо более

раннее использование средств биологической терапии.

Выводы

Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита следует рассматривать как показание к проведению top down-терапии с включением в лечебную программу эффективного средства антицитокиновой терапии ремикейда.

Максимально рано начатая антицитокиновая терапия ремикейдом у больных с неблагоприятным прогнозом язвенного колита надежно блокирует основные патогенетические механизмы прогрессирования заболевания, смягчая риск тяжелого его течения и возникновения осложнений, улучшает прогноз.

Несистемную антицитокиновую терапию в пределах индукционной программы применения ремикейда в случаях ограниченных возможностей лечебного учреждения следует рассматривать как важный компонент патогенетического лечения, снижающего возможность неблагоприятного течения заболевания.

При язвенном колите прогностически обоснованная top down-терапия с ранним использованием ремикейда способна в сравнении с другими программами лечения максимально благоприятно повлиять на улучшение качества жизни больных, особенно на общее здоровье, жизнеспособность, психическое здоровье и социальное функционирование.

Список литературы

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Харитонов А.Г. Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 63–69.
1. Baranovsky A.Yu., Kondrashina E.A., Kharitonov A.G. Prognosis of unfavourable course of ulcerative colitis as indication for anticytokine therapy // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 3. — P. 63–69.
2. Барановский А.Ю., Симаненков В.И. Достижения и перспективы изучения функциональных и воспалительных заболеваний кишечника // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, 2010. — Т. 2, № 2. — С. 121–134.
2. Baranovsky A.Yu., Simanenkova V.I. Achievements and prospect of studying of functional and inflammatory bowel diseases // Bulletin of St.-Petersburg medical academy of postgraduate education, 2010. — Vol. 2, N 2. — P. 121–134.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — М.: Гэотар-Мед, 2004. — 348 с.
3. Novik A.A., Ionova T.I. Investigation of quality of life in medicine / Ed. Yu.L. Shevchenko. — M.: Geotar-med, 2004. — 348 p.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб-М.: Олма-Пресс, 2002. — 326 с.

4. *Novik A.A., Ionova T.I.* Manual for investigation of quality of life in medicine. — SPb-M.: Olma-Press, 2002. — 326 p.

5. *Рукшина О.А.* Клинико-морфологическое обоснование прогнозирования резистентных форм неспецифического язвенного колита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 22 с.

5. *Rukshina O.A.* Clinical and morphological substantiation of resistant forms of ulcerative colitis prediction: Author's abstract. MD degree thesis. — SPb, 2003. — 22 p

6. *Ardizzone S., Maconi G., Russo A.* et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 47–53.

7. *Burger D., Thomas S.J., Walsh A.J.* et al. Depth of remission may not predict outcome of ulcerative colitis over 2 years // J. Crohn's Colitis. — 2011. — Vol. 5. — P. 4–5.

8. *Cosnes J.* Can we modulate the clinical course of inflammatory bowel diseases by our current treatment strategies? // Dig. Dis. — 2009. — Vol. 27 (4). — P. 516–521.

9. *Cui D.* Early aggressive therapy for severe extensive ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (33). — P. 4218–4219.

10. *Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S.* et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 255–260.

11. *Feagan B.G., Reinisch W., Rutgeerts P.* et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102 (4). — P. 794–802.

12. *Frosli K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H., IBSEN Group.* Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 412–422.

13. *Hawthorne A.B., Logan R.F., Hawkey C.J.* Randomised controlled trial of azathioprine with draw al in ulcerative colitis // BMJ. — 1992. — Vol. 305. — P. 20–22.

14. *Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K.* Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Vol. 3. — CD005112.

15. *Panaccione R., Rutgeerts P., Sandborn W.J.* et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 28 (6). — P. 674–688.

16. *Riley S.A., Mani V., Goodman M.J.* et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? // Gut. — 1991. — Vol. 32. — P. 174–178.

17. *Russo E.A., Harris A.W., Campbell S.* et al. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centers in England // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 308–314.

18. *Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G.* et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2462–2476.

19. *Sandborn W.J.* Step-up versus top-down therapy in the treatment of ulcerative colitis // Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 3 (1). — P. 16–17.

20. *Sandborn W.J., Rutgeerts P., Feagan B.G.* et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137. — P. 1250–1260.

21. *Vogelaar L., Spijker A.V., Woude C.J.* The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease // Clin. Exp. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 2. — P. 101–109.

Перечень статей, опубликованных в 2013 г.

Редакционная

Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 20 лет 1,4

Лекции и обзоры

Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Дятчина Г.В., Посудневский В.И., Набиева Ж.Г., Мельников П.В. — Нутритивная поддержка в ранних фазах острого панкреатита: модный тренд и необходимая реальность 3,16

Геннадий Феодосьевич Коротько (К 85-летию со дня рождения) 4,4

Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. — Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ..... 2,4

Коротько Г.Ф. — Полифункциональность периодической деятельности пищеварительной системы (Век после открытия)..... 6,4

Коротько Г.Ф. — Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез в нетрадиционном ракурсе 4,6

Лемешко З.А. — Значение лучевых методов исследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний (По материалам 18-й Российской гастроэнтерологической недели)..... 1,13

Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Кукушкина М.Д. — Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 1,6

Терещенко О.А., Боташев А.А., Помещик Ю.В., Петросян Э.А., Сергиенко В.И. — Современные взгляды на лечение желчного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом (Обзор литературы) 6,11

Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. — Клиническое значение исследования двигательной функции

пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее..... 5,4

Циммерман Я.С. — Аутоиммунный панкреатит — особая форма хронического панкреатита..... 3,9

Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Васютин А.В., Буторин Н.Н. — Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке 3,4

Оригинальные исследования

Алексеечкина О.А., Дубров Э.Я. — Ультразвуковая диагностика травмы кишечника 1,18

Ботвиньев О.К., Колотилина А.И., Разумовская И.Н., Еремеева А.В. — Фенотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка..... 6,29

Гребенкин Е.Н., Чхиквадзе В.Д., Станович У.С., Дехисси Е.И. — Современные методы лечения больных с метастазами колоректального рака в печень..... 3,28

Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. — Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 5,15

Полуэктова Е.А., Курбатова А.А., Рупчев Г.Е., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. — Роль эмоциональных расстройств, личностных особенностей и нарушения интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника 6,20

Резолюция Симпозиума по обмену научной медицинской информацией «Проблема ГЭРБ с обсуждением возможностей применения опросника GerdQ как дополнительного инструмента для диагностики ГЭРБ в практике клинициста» от 26 июня 2013 г. ..5,24

Шаповальянц С.Г., Ардасенов Т.Б., Паньков А.Г., Будзинский С.А., Веселова В.С. — Сложный холедохолитиаз — результат запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни 4,15

Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Тимофеев М.Е., Бабкова И.В., Жемухова З.А., Серегина О.И. — Возможности консервативного лечения при острой спаечной тонкокишечной непроходимости 5,25

Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонович А.Е., Ашитко М.А., Лемина Т.Л., Королёв А.В. — Метаболический синдром и поражения поджелудочной железы..... 2,17

Щеголев А.А., Аль Сабунчи О.А., Валетов С.А., Павлычев А.В., Ключева Е.А. — Возможности медикаментозного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: состояние проблемы и реальные перспективы 3,24

Гепатология

Адоньева В.С., Бочкарев А.Б., Саурина О.С. — Хронический гломеруло-нефрит смешанного типа у пациентки с HBV-инфекцией (Клинический случай) 3,60

Бессонова Е.Н., Строганова О.А., Глазырина Ю.А., Корнилова И.А. — Опыт формирования и ведения Листа ожидания трансплантации печени в условиях гепатологического центра 6,57

Есмамбетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В., Мухин Н.А. — Риск прогрессирования и причины летального исхода при хроническом вирусном микст-гепатите 3,49

Игнатова Т.М., Лопаткина Т.Н., Чуланов В.П., Гайдашева Е.В., Бацких С.Н., Михайловская Г.В., Абдурахманов Д.Т., Карпов С.Ю., Никулкина Е.Н., Чернова О.А. — Отдаленные результаты противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, достигших стойкого вирусологического ответа 4,30

Комкова И.И., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. — Будесонид в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения: результаты рандомизированного исследования 4,37

Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Кашкин Д.П., Смородский А.В., Слободяник А.В., Солдатов С.А., Колдин М.В. — Применение терлипрессина при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии..... 5,57

Лапшин А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Богомолов П.О., Никитин И.Г., Знойко О.О. — Влияние генетических полиморфизмов гена IL28В на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α 1,23

Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Пенкина Т.В. — Опухоль Клатскина (Обзор литературы) 3,33

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Сайдуллаева М.Г., Ахтаева М.Л., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. — Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом 1,37

Маевская М.В. — Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия 6,43

Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. — Эффективность и безопасность нового ингибитора протеазы фалдапревира в лечении больных гепатитом С..... 6,35

Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Максимов С.Л., Кижло С.Н., Петроченкова Н.А., Нагимова Ф.И., Иванов Р.А., Линькова Ю.Н., Черновская Т.В. — Эффективность применения препарата пегилированного интерферона альфа-2b «Альгерон» в лечении хронического гепатита С..... 1,30

Маевская М.В., Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т. — Телапревир: возможности применения у отдельных групп больных..... 5,46

Маевская М.В., Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т. — Хронический гепатит В и риск повреждения почек 2,23

Пирогова И.Ю., Берестова Е.В., Бастриков О.Ю., Ковалева Е.Б., Петухова Т.П., Гусева М.В., Губина И.А., Резепин И.В., Синицын С.П. — Случай острого лекарственного гепатита после фторотанового наркоза 2,36

Пирогова И.Ю., Пономарева И.Ю., Синицын С.П., Самохина Е.П., Горбунова А.С., Старцева Е.Ю., Чулков В.С., Кондратьева Т.Ф. — Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя..... 6,49

Саркисянц Н.К., Григорян Э.Г. — Прогностическая значимость уровня ферритинемии у больных хроническим гепатитом С..... 3,56

Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. — Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени..... 4,22

Шептулина А.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. — Критическая оценка патогенетических факторов первичного билиарного цирроза 3,39

Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. — Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот..... 5,32

Новости колопроктологии

Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Харитонов А.Г. — Может ли антицитокиновая терапия предотвратить неблагоприятное течение язвенного колита? 6,80

Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В., Веселов В.В. — Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита 5,65

Кит О.И. — Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы 3,65

Коган Е.А., Вышегородцев Д.В., Файзуллина Н.М., Демура Т.А., Кузьминов А.М., Шелыгин Ю.А., Сухих Г.Т. — Морфологические аспекты клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки 6,73

Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. — Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника 4,69

Королёв А.В., Охлобыстина О.З., Андросова Л.Н., Шифрин О.С. — Тактика применения месалазина у больных неспецифическим язвенным колитом 1,52

Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т., Орлова Л.П., Зароднюк И.В., Фоменко О.Ю. — Комбинированный способ лечения ректоцеле 3,72

Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Бирюков О.М., Мудров А.А., Орлова Л.П., Тихонов А.А., Джанаев Ю.А., Войнов М.А. — Отдаленные результаты хирургического лечения ректоцеле 4,79

Щукина О.Б., Харитонов А.Г., Харитидис А.М., Иващенко Т.Э., Насыхова Ю.А., Габрусская Т.В., Барановский А.Ю. — Иммуносупрессоры в современных подходах к терапии воспалительных заболеваний кишечника 2,71

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Лапина Т.Л., Мутигулина Э.Р., Ивашкин В.Т. — Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*..... 5,74

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. — Причины неэффективности антигеликобактерной терапии 6,62

Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. — Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания..... 1,57

Шульпекова Ю.О., Комова А.Г. — Запор при эндокринных заболеваниях 2,79

Обмен опытом

Евсютина Ю.В., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. — Особенности клиники, диагностики и лечения идиопатического гастропареза (Обзор литературы и описание собственного наблюдения)..... 3,79

Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Курбатова А.А., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. — Непрерывно рецидивирующее (на протяжении двух лет) течение диарейного варианта СРК (Клиническое наблюдение)..... 5,81

Методические рекомендации

Маевская М.В., Ивашкин В.Т.,
Герман Е.Н. — Правила обследования
пациентов с бессимптомным повышением
активности сывороточных аминотрансфераз .. 4,45

Рекомендации Российской
гастроэнтерологической ассоциации
по диагностике и лечению хронического
панкреатита (Проект) 1,66

Клинические рекомендации

Рекомендации по диагностике и лечению
взрослых больных гепатитом С..... 2,41

Информация

Резюме диссертаций:
информация из ВАК России 2,86; 3,89;
4,86; 5,90

Шептулин А.А. — Обсуждение докладов
рабочего совещания Европейской группы
по изучению инфекции *Helicobacter pylori*
(Любляна, 2012) 3,85

Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. —
Обсуждение проблемы функциональных
запоров и синдрома раздраженного
кишечника в докладах
Международного конгресса
по нейрогастроэнтерологии
и моторике (Болонья, 2012 г.)..... 1,88

Перечень статей,
опубликованных в 2013 г. 6,87

Правила для авторов..... 1,92; 4,91

Список авторов..... 6,91

Список авторов

Абдурахманов Д.Т. ... 3,49; 4,30	Гусева М.В. 2,36
Адоньева В.С. 3,60	
Алексеечкина О.А. 1,18	Демура Т.А. 6,73
Аль Сабунчи О.А..... 3,24	Дехисси Е.И. 3,28
Амельчугова О.С. 3,4	Джанаев Ю.А. 4,79
Андреев Д.Н. 3,33; 6,62	Дзидзава И.И..... 5,57
Андросова Л.Н. 1,52	Дичева Д.Т..... 3,33
Ардасенов Т.Б. 4,15	Дубров Э.Я. 1,18
Ахтаева М.Л. 1,37	Дятчина Г.В. 3,16
Ачкасов Е.Е. 3,16	
Ашитко М.А..... 2,17	Евсютина Ю.В. 3,79
	Еремеева А.В. 6,29
Бабкова И.В. 5,25	Есмамбетов К.И..... 3,49
Барановский А.Ю. ... 2,71; 6,80	
Бастриков О.Ю. 2,36	Жаркова М.С..... 6,35
Бацких С.Н. 4,30	Жемухова З.А. 5,25
Берестова Е.В. 2,36	
Бессонова Е.Н..... 6,57	Зароднюк И.В..... 3,72
Бирюков О.М..... 4,79	Знойко О.О. 1,23,30
Богомоллов П.О. 1,23	
Боташев А.А. 6,11	Иванов Р.А. 1,30
Ботвиньев О.К. 6,29	Ивашкин В.Т 1,23,57;
Бочкарев А.Б. 3,60	2,4,23; 3,39,79;
Будзинский С.А..... 4,15	4,22,37,45;
Буторин Н.Н..... 3,4	5,4,15,32,46,74,81;
	6,20,35
Валетов С.А. 3,24	Иващенко Т.Э. 2,71
Васютин А.В. 3,4	Игнатова Т.М..... 4,30
Веселов В.В. 5,65	
Веселова В.С..... 4,15	Кайбышева В.О..... 2,4; 5,15
Визе-Хрипунова М.А..... 1,88	Карпов С.Ю..... 4,30
Войнов М.А. 4,79	Кашкин Д.П..... 5,57
Вышегородцев Д.В..... 6,73	Кишло С.Н. 1,30
	Кит О.И. 3,65
Габрусская Т.В..... 2,71	Климова Е.А. 1,30
Гайдашева Е.В..... 4,30	Клочнева Е.А. 3,24
Герман Е.Н. 4,45	Ковалева Е.Б. 2,36
Глазырина Ю.А. 6,57	Коган Е.А. 6,73
Головенко А.О..... 5,65	Колдин М.В..... 5,57
Головенко О.В..... 5,65	Колотилина А.И. 6,29
Горбунова А.С..... 6,49	Комкова И.И. 4,37
Гребенкин Е.Н. 3,28	Комова А.Г. 2,79
Григорян Э.Г..... 3,56	Кондратьева Т.Ф. 6,49
Губина И.А. 2,36	Кондрашина Э.А. 6,80

Конович Е.А. 4,69
Коньков М.Ю. 5,15
Корнилова И.А..... 6,57
Королёв А.В. 1,52; 2,17
Королик В.Ю..... 3,72
Коротько Г.Ф..... 4,6; 6,4
Котив Б.Н. 5,57
Краснякова Е.А. 1,37
Кузьминов А.М. 3,72; 6,73
Кукушкина М.Д. 1,6
Курбатова А.А..... 5,81; 6,20
Кучерявый Ю.А. ... 1,6,37; 5,15;
6,62
Кучумова С.Ю. 1,57; 5,81
Лапина Т.Л. 5,74
Лапшин А.В. 1,23
Ларичев С.Е..... 5,25
Лемешко З.А..... 1,13
Лемина Т.Л..... 2,17
Леонович А.Е..... 2,17
Линькова Ю.Н. 1,30
Лопаткина Т.Н. 4,30
Ляшенко О.С. 3,79
Маев И.В. 1,37; 3,33;
5,15; 6,62
Маевская М.В. ... 1,23,30; 2,23;
3,39; 4,22,37,45;
5,46; 6,35,43
Максимов С.Л..... 1,30
Мельников П.В. 3,16
Минбаев Ш.Т..... 3,72
Михайловская Г.В. 4,30
Морозов С.В..... 1,6,37
Мудров А.А. 4,79
Мутигулина Э.Р. 5,74
Мухин Н.А. 3,49
Набиева Ж.Г..... 3,16
Нагимова Ф.И..... 1,30
Насыхова Ю.А. 2,71
Никитин И.Г..... 1,23
Никулкина Е.Н. 4,30

Одинцов А.В.	3,49	Сергиенко В.И.	6,11	Харитидис А.М.	2,71
Орлова Л.П.	3,72; 4,79	Серегина О.И.	5,25	Харитонов А.Г.	2,71
Охлобыстина О.З.	1,52	Синицын С.П.	2,36; 6,49	Харитонов А.Г.	6,80
		Слободяник А.В.	5,57		
Павлычев А.В.	3,24	Смородский А.В.	5,57	Циммерман Я.С.	3,9
Паньков А.Г.	4,15	Соколова И.А.	2,17	Цуканов В.В.	3,4
Пенкина Т.В.	3,33	Солдатов С.А.	5,57		
Петросян Э.А.	6,11	Станоевич У.С.	3,28	Чернова О.А.	4,30
Петроченкова Н.А.	1,30	Старцева Е.Ю.	6,49	Черновская Т.В.	1,30
Петухова Т.П.	2,36	Сторонова О.А.	2,4; 5,4,15	Чуланов В.П.	4,30
Пирогова И.Ю.	2,36; 6,49	Строганова О.А.	6,57	Чулков В.С.	6,49
Полуэктова Е.А.	1,57; 3,79; 5,81; 6,20	Стукова Н.Ю.	1,37	Чхиквадзе В.Д.	3,28
Помещик Ю.В.	6,11	Сухих Г.Т.	6,73		
Пономарева И.Ю.	6,49			Шапина М.В.	4,69
Посудневский В.И.	3,16	Терещенко О.А.	6,11	Шаповальянц С.Г. ...	4,15; 5,25
Пугаев А.В.	3,16	Тимофеев М.Е.	5,25	Шелыгин Ю.А.	4,79; 6,73
		Титов А.Ю.	4,79	Шептулин А.А.	1,57,88; 3,79,85; 5,81; 6,20
Разумовская И.Н.	6,29	Тихонов А.А.	4,79	Шептулина А.Ф.	3,39; 5,32
Резепин И.В.	2,36	Тихонов И.Н.	2,23;46	Широкова Е.Н.	5,32
Рупчев Г.Е.	6,20	Ткаченко П.Е.	4,22	Шифрин О.С.	1,52; 2,17; 5,81
		Трухманов А.С.	2,4; 5,4,15	Шульпекова Ю.О.	2,79
Сайдуллаева М.Г.	1,37			Щеголев А.А.	3,24
Самохина Е.П.	6,49	Файзуллина Н.М.	6,73	Щукина О.Б.	2,71
Саркисянц Н.К.	3,56	Фоменко О.Ю.	3,72		
Саурина О.С.	3,60	Халиф И.Л.	4,69; 5,65		