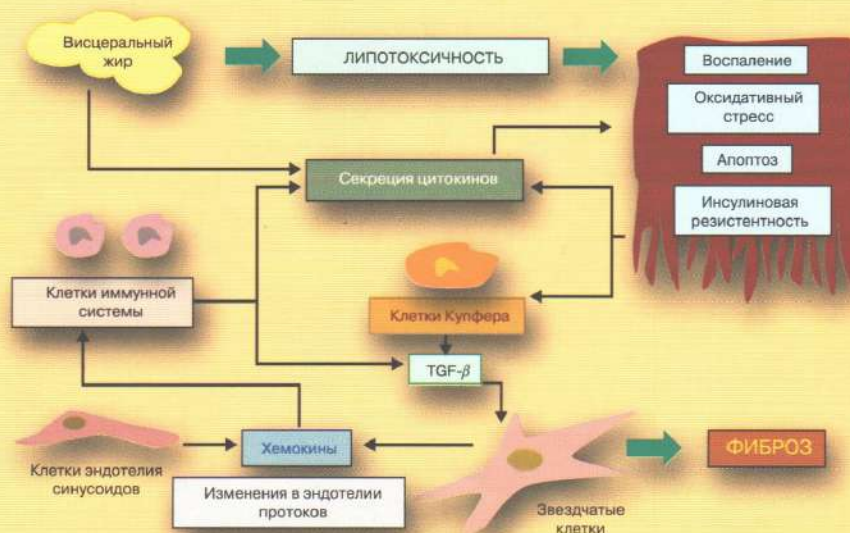




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. Пояснения на с. 63–68

Лекции и обзоры

<i>М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин</i> Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени.....	4
<i>М.В. Маевская, М.А. Морозова</i> Клиническое течение и лечение хронического гепатита С у больных пожилого возраста.....	11
<i>С.А. Булгаков</i> Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний	19
<i>Ю.О. Шутьпекова</i> Патогенетическое значение ацетилхолина и возможности применения холинолитиков при синдроме раздраженного кишечника	26

Оригинальные исследования

<i>Е.В. Цыганова, О.О. Знойко, Н.Д. Ющук, К.Р. Дудина, М.Г. Исагуляни, Н.В. Петракова, Т.В. Петрова, М.И. Михайлов</i> Острый гепатит неуточненной этиологии	32
<i>Г.К. Мироджов, С.А. Авезов, М.М. Гиясов, С.Г. Мироджова</i> Применение диосмина при внутрипеченочной портальной гипертензии.....	40
<i>И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин, А.А. Болотов</i> Комплексное применение математических методов в диагностике диффузных заболеваний печени	44

Новости колопроктологии

<i>Д.Р. Маркаръян, В.В. Никола, П.В. Царьков</i> Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком в старческом возрасте (Обзор литературы).....	50
--	----

Обмен опытом

<i>С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, З.А. Жемухова, Н.А. Солдатова, И.А. Смирнов</i> Прогнозирование эффективности консервативной терапии при острой спаечной тонкокишечной непроходимости	57
<i>Е.Н. Герман, М.В. Маевская, Е.О. Люцина, В.Т. Ивашкин</i> Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз (Клиническое наблюдение)	63

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Е.В. Ледин, А.П. Серяков, В.Л. Астахов</i> MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение	69
---	----

Информация

<i>З.А. Лемешко</i> Лучевая диагностика в гастроэнтерологии (По материалам 16-й Российской гастроэнтерологической недели, Москва, 11–13 октября 2010 г.)	79
Резюме диссертаций: информация из ВАК России.....	85
Правила для авторов	92

The lectures and reviews

- M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova, V.T. Ivashkin*
Algorithm of management of patient with alcohol-induced liver disease 4
- M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova*
Chronic hepatitis C course at elderly and therapeutic approach 11
- S.A. Bulgakov*
The drugs, interacting with opiate receptors, and their application
in gastroenterological practice..... 19
- Yu.O. Shulpekova*
Acetylcholine in irritable bowel syndrome pathogenesis and the role of cholineblockers 26

Original investigations

- Ye.V. Tsyganova, O.O. Znoyko, N.D. Yushchuk, K.R. Dudina, M.G. Isagulyants,
N.V. Petrakova, T.V. Petrova, M.I. Mikhaylov*
Acute hepatitis of non-specified etiology 32
- G.K. Mirodzhov, S.A. Avezov, M.M. Giyasov, S.G. Mirodzhova*
Application of diosmin at intrahepatic portal hypertension 40
- I.Yu. Pirogova, S.A. Pyshkin, A.A. Bolotov*
Complex application of mathematical methods in diagnostics of diffuse liver diseases 44

News of coloproctology

- D.R. Markar'yan, V.V. Nikoda, P.V. Tsarkov*
The multidisciplinary approach in perioperative management of senile patients
with colorectal cancer (Review of the literature) 50

Exchange of experience

- S.G. Shapoval'yants, S.Ye. Larichev, Z.A. Zhemukhova, N.A. Soldatova, I.A. Smirnov*
Nonoperative treatment efficacy prognosis in acute small bowell obstruction..... 57
- Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, Ye.O. Lyusina, V.T. Ivashkin*
Principles of management of patient with asymptomatic elevation
of serum aminotransferases (Clinical case) 63

National college of gastroenterologists, hepatologists

- Ye.V. Ledin, A.P. Seryakov, V.L. Astashov*
MALT-lymphoma of the stomach: clinical presentation, diagnostics and treatment 69

Information

- Z.A. Lemeshko*
Radiology in gastroenterology (According to data of the 16th Russian
gastroenterological week, Moscow, October 11–13, 2010)..... 79
- Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission..... 85
- Rules for authors 92

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «ГАСТРО»

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

Адрес:

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

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 опубликованы
основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия

Е.К.Баранская
А.О.Буеверов
С.А.Булгаков
П.С.Ветшев
О.М.Драпкина
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
А.В. Кононов
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
(зам. главного редактора)
И.Г.Никитин
А.В.Охлобыстин
Ю.М.Панцырев
С.И.Рапопорт
А.П.Серяков
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
П.В.Царьков
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С.Шифрин

Редакционный совет

С.А.Алексеевко Хабаровск
О.Я.Бабак Харьков
Э.И.Белобородова Томск
Э.Г.Григорян Ереван
А.Р.Златкина Москва
Г.Ф.Коротько Краснодар
С.А.Курилович Новосибирск
В.А.Максимов Москва
С.Н.Маммаев Махачкала
Ю.Х.Мараховский Минск
Г.А.Минасян Ереван
О.Н.Минушкин Москва
И.А.Морозов Москва
Ю.Г.Мухина Москва
А.И.Пальцев Новосибирск
Л.К.Пархоменко Харьков
В.Д.Пасечников Ставрополь
С.Д.Подымова Москва
Г.В.Римарчук Москва
В.И.Симоненков Санкт-Петербург
А.В.Ткачев Ростов-на-Дону
Е.Д.Федоров Москва
И.Л.Халиф Москва
Г.В.Цодиков Москва
А.В.Шапошников Ростов-на-Дону

Editor-in-chief

V.T.Ivashkin

Production Manager

G.G.Piskunov

Editorial Manager

T.L.Lapina

(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Editorial board

Ye.K.Baranskaya
A.O.Bueverov
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
Yu.M.Pantsyrev
S.I.Rapoport
A.P.Seryakov
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
P.V.Tzar'kov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S.Shifrin

Editorial council

S.A.Alexeyenko Khabarovsk
O.Ya.Babak Kharkov
E.I.Byeloborodova Tomsk
E.G.Grigoryan Yerevan
A.R.Zlatkina Moscow
G.F.Korot'ko Krasnodar
S.A.Kurilovich Novosibirsk
V.A.Maximov Moscow
S.N.Mammaev Machachkala
Yu.Kh.Marakhovskiy Minsk
G.A.Minasyan Yerevan
O.N.Minushkin Moscow
I.A.Morozov Moscow
Yu.G.Mukhina Moscow
A.I.Pal'tsev Novosibirsk
L.K.Parkhomenko Kharkov
V.D.Pasychnikov Stavropol
S.D.Podymova Moscow
G.V.Rimarchuk Moscow
V.I.Simonenkov Saint-Petersburg
A.V.Tkachev Rostov-on-Don
Ye.D.Fedorov Moscow
I.L.Khalif Moscow
G.V.Tsodikov Moscow
A.V.Shaposhnikov Rostov-on-Don

УДК 616.36-004.4-07

Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени

М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин

(ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Algorithm of management of patient with alcohol-induced liver disease

M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova, V.T. Ivashkin

Цель обзора. Осветить основные патогенетические аспекты развития *алкогольной болезни печени* (АБП), принципы диагностики и лечения данного заболевания.

Основные положения. Алкогольная болезнь печени включает в себя несколько вариантов повреждения паренхимы, вызванного систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, алкогольный гепатит и *цирроз печени* (ЦП). Существует ряд факторов, предрасполагающих к развитию АБП. К основным из них относятся количество употребляемого алкоголя, пол, генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя, нутритивный статус.

При употреблении алкоголя в течение нескольких дней существует вероятность развития стеатоза печени – состояния, при котором в гепатоцитах накапливаются макровезикулярные включения триглицеридов. Как правило, заболевание клинически себя не проявляет, часто бывает случайной диагностической находкой и не требует специфического лечения помимо воздержания от приема спиртных напитков. Значительно более тяжелой формой АБП является алкогольный гепатит. Манифестация заболевания обычно происходит после очередного алкогольного эксцесса. Тяжелый алкогольный гепатит, особенно в случае его развития на фоне уже существующего ЦП, в большом проценте случаев ассоциирован с неблагоприятным жизненным прогнозом. Цирроз служит терминальной стадией АБП.

The aim of review. To present main pathogenic aspects of development of *alcohol-induced liver disease* (ALD), principles of diagnostics and treatment of this disease.

Original positions. The alcohol-induced liver disease includes some variants of parenchymal damage caused by regular alcohol intake: steatosis, alcoholic hepatitis and *liver cirrhosis* (LC). There are series of factors contributing to ALD development. The main of them include amount of taken alcohol, gender, genetic polymorphism of enzymes involved in alcohol metabolism (метаболизме алкоголя?), nutritional status.

At application of alcohol within several days there is a probability of liver steatosis development – the state at which in hepatocytes gather macrovesicular triglyceride inclusions. As a rule, disease has no clinical symptoms, frequently it is a casual diagnostic finding and does not require specific treatment besides abstinence of alcoholic beverages. Alcoholic hepatitis is significantly more severe form of ALD. Manifestation of disease usually appear after another episode of alcohol intake. Severe alcoholic hepatitis, especially if develops on a background of pre-existing LC, in high number of cases is associated to unfavorable life prognosis. Cirrhosis is the end-stage of ALD.

Diagnostics of severe ALD forms is based on finding-out past history data indicating alcohol abuse, revealing clinical and laboratory signs of liver failure, ruling out other liver diseases. Therapeutic approach includes complete abstinence from alcohol, wholesome nutrition, application of glucocorticosteroids,

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

Диагностика тяжелых форм АБП основана на выяснении анамнестических данных, указывающих на злоупотребление алкоголем, выявление клинико-лабораторных признаков печеночной недостаточности, исключении прочих заболеваний печени. Терапевтическая тактика предусматривает полное воздержание от употребления алкоголя, полноценное питание, применение глюкокортикостероидов, антицитокиновых препаратов и препаратов, содержащих S-аденозилметионин.

В статье приводится описание клинического случая успешного лечения алкогольного гепатита тяжелого течения.

Заключение. В основе патогенеза АБП, с одной стороны, лежит прямое токсическое действие этанола, с другой, – эндотоксемия и повышение продукции провоспалительных цитокинов. На основании знаний о механизмах повреждения печени возможны прогнозирование течения заболевания и выбор адекватной лечебной тактики.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, прогноз, лечение, преднизолон, пентоксифиллин, S-аденозилметионин.

anticytokine agents and drugs, containing S-adenosylmethionine.

Article presents the clinical case of successful treatment of severe alcohol-induced hepatitis.

Conclusion. Pathogenesis of ALD is based on direct toxic operation action of ethanol on one hand and on endotoxemia and increased production of proinflammatory cytokines, on another hand. Based on knowledge of liver damage mechanisms, prognosis of disease and its proper treatment are possible.

Key words: alcohol-induced liver disease, prognosis, treatment, prednisolon, pentoxifylline, S-adenosylmethionine.

Как известно термин *алкогольная болезнь печени* (АБП) включает в себя несколько вариантов повреждения паренхимы, вызванного систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, алкогольный гепатит и *цирроз печени* (ЦП). При употреблении спиртных напитков в гепатотоксичных дозах алкогольная болезнь печени формируется лишь у части пациентов, что доказывает существование ряда факторов, влияющих на развитие данного состояния [7]. Доза алкоголя рассчитывается при помощи формулы Widmark: $об\% \times 0,8 = кол\text{-}во \text{ алко}голя \text{ в } граммах \text{ на } 100 \text{ мл } напитка$. Гепатотоксичными принято считать дозы алкоголя 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол [4].

Доказано, что на чувствительность к токсическому действию этанола и выраженность повреждения печени влияют такие факторы, как количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, пол, этническая принадлежность. Кроме того, ожирение, синдром перегрузки железом, инфицирование вирусами гепатитов признаны факторами, ассоциированными с более тяжелым течением АБП [16].

Проведенные исследования показали, что риск развития какой-либо из форм болезни возрастает при употреблении этанола в дозе более 30 г/сут. С другой стороны, в исследовании, включившем 7 тыс. человек, среди лиц, употреблявших более 120 г алкоголя в сутки, признаки АБП были обнаружены в 13,5% случаев. Принято считать, что у мужчин риск развития ЦП возрастает при употреблении алкоголя на протяжении более

10 лет в дозе более 60–80 г эквивалента чистого этанола в сутки, у женщин – более 20 г/сут. По данным литературы, при приеме спиртных напитков в опасных количествах цирроз развивается в 6–41% случаев [13, 17, 22].

Известно, что независимым фактором риска развития АБП служит женский пол. Женщины в 2 раза более чувствительны к гепатотоксическому действию алкоголя, чем мужчины. В нескольких исследованиях было показано, что после употребления одного и того же количества спиртного мужчиной и женщиной концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различалась. Наиболее вероятно это связано с разной активностью фермента желудочной алкогольдегидрогеназы – у женщин она меньше, вследствие чего имеет место более активный метаболизм этанола в печени; играют роль также различия в пропорциональном содержании жира и колебания в степени абсорбции алкоголя в разные фазы менструального цикла [1, 17].

Что касается особенностей питания, то алкоголь обладает высокой калорийностью, вследствие чего у принимающих его снижается аппетит; помимо этого, этанол снижает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, что также способствует прогрессированию АБП. Ожирение и избыток массы тела, в свою очередь, повышают риск развития АБП [16]. Немаловажную роль играет и генетический полиморфизм ферментов, особенно алкогольдегидрогеназы, ацетальдегиддегидрогеназы и цитохрома P 450 [1]. Инфекция вирусами гепатитов у лиц, страдающих АБП, значимо усу-

губляет течение заболевания [1], однако не все авторы поддерживают эту точку зрения.

Прием спиртных напитков, даже в течение нескольких дней, может привести к развитию жировой инфильтрации печени — стеатозу, состоянию, при котором гепатоциты содержат макроvesикулярные капли триглицеридов. Жирная печень развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих около 60 г этанола в сутки [6, 17].

В большом проценте случаев стеатоз протекает без каких-либо клинических проявлений, в биохимических тестах крови отклонений от нормы, как правило, не наблюдается. Чаще всего его диагностируют при ультразвуковом исследовании, в ходе которого обнаруживается характерная гиперэхогенная структура печени. При соблюдении абстиненции в течение 4–6 нед данное состояние разрешается [14, 17]. Однако некоторые исследователи показали, что даже в случае соблюдения абстиненции в 5–15% случаев наблюдается прогрессирование фиброза с последующей трансформацией в цирроз [10, 19]. Еще в одном исследовании установлено, что при продолжении приема алкоголя такими пациентами в дозе более 40 г/сут риск прогрессирования в цирроз возрастает до 30% [20].

У части пациентов, продолжающих принимать алкоголь в опасных дозах, развивается *алкогольный гепатит* (АГ). АГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и развиваться на фоне уже сформированного ЦП. На основании гистологического исследования ткани печени больных АБП ряд исследователей заключили, что частота АГ составляет от 10 до 35% среди госпитализированных пациентов с АБП. Среди больных алкогольным циррозом печени на долю пациентов с АГ приходится около 21% [4, 8, 14, 21].

Больные АГ тяжелого течения спиртные напитки, как правило, употребляют в достоверно больших количествах по сравнению с пациентами с алкогольным ЦП (120 и 80 г/сут соответственно) [4]. Зачастую анамнестические данные указывают на длительное злоупотребление спиртными напитками и алкогольный эксцесс, после которого заболевание манифестирует клинико-лабораторными признаками печеночной недостаточности, желтухой, печеночной энцефалопатией, лихорадкой. Нередко пациенты тщательно скрывают факт злоупотребления алкоголем. В подобной ситуации многие авторы рекомендуют при сборе анамнеза применять специальные анкет-опросники, такие как CAGE, MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) и AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [17]. При объективном осмотре обнаруживаются стигмы длительного злоупотребления алкоголем: контрактура Дююитрена, увеличение околушных слюнных желез, признаки феминизации. Кроме того, физикальное обследование позволяет обнаружить расширение

вен передней брюшной стенки, телеангиэктазии, отеки, асцит, увеличенную и часто болезненную при пальпации печень [12, 15, 17].

К характерным лабораторным признакам АГ относится повышение уровня сывороточных трансаминаз. Как правило, уровень аспаратаминотрансферазы более чем в 2 раза превышает норму, но редко бывает >300 ЕД/мл, уровень аланинаминотрансферазы несколько ниже (индекс де Ритиса >2); имеют место лейкоцитоз, гипокоагуляция, гипоальбуминемия и гипербилирубинемия [13]. В круг дифференциального диагноза при необходимости включаются: неалкогольный стеатогепатит, лекарственное поражение печени, острые вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, аутоиммунные заболевания печени, недостаточность α 1-антитрипсина. Для исключения указанных заболеваний пациентам показано исследование вирусных маркеров, уровня аутоантител и показателей обмена меди. В ряде случаев, когда результаты лабораторных тестов сомнительны, встает вопрос о проведении биопсии печени, что связано с высоким риском осложнений у пациентов с гипокоагуляцией и асцитом.

Гистологическая картина при остром АГ характеризуется наличием гепатоцитов в состоянии баллонной и жировой дистрофии, визуализируются тельца Мэллори, может обнаруживаться фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Характерна лобулярная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с участками фокального некроза. Внутривенный холестаз может быть выражен в различной степени [1]. В отличие от стеатоза в случае воздержания от приема алкоголя нормализация гистологической картины отмечается лишь у 27% пациентов, тогда как у 18% наблюдается трансформация АГ в цирроз [17].

Таким образом, при установлении диагноза АГ необходимо подробное выяснение алкогольного анамнеза, при необходимости использование специализированных опросников. С целью дифференциального диагноза требуется проведение тестов, направленных на исключение других заболеваний печени. При необходимости и при отсутствии противопоказаний для уточнения диагноза возможно проведение биопсии печени.

Патогенетические аспекты алкогольного гепатита

В организме человека этанол окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы и далее при участии ацетальдегиддегидрогеназы до ацетата. В обеих реакциях в качестве кофермента выступает *никотинамиддинуклеотид* (НАД), восстанавливаясь до НАДН. Меньшая часть этанола окисляется до ацетальдегида в микросомах гладкого эндоплазматического

ретикулума системой *микросомального этанолевого окисления* (МЭОС). Ацетальдегид способствует перекисному окислению липидов, нарушению электронно-транспортной цепи в митохондриях, подавлению репарации ДНК и стимуляции синтеза коллагена. Усиленное перекисное окисление липидов приводит к прямому повреждению плазматических и интрацеллюлярных мембран из-за снижения содержания в них фосфатидилхолина. Следствием этого является повышение проницаемости мембран, нарушение мембранного транспорта и функций рецепторов [1, 2, 12].

В норме фосфатидилхолин образуется из фосфатидилэтаноламина путем метилирования при участии *S*-аденозилметионина (SAMe). При АБП имеет место снижение активности фосфатидилэтаноламин метилтрансферазы (рис. 1). Кроме того, у больных АБП содержание *S*-аденозилметионина в печени снижено уже на стадии стеатоза, при этом активность SAMe синтетазы остается нормальной [1, 3]. Уменьшение количества SAMe коррелирует с показателями оксидативного стресса, такими как повышение уровня 4-HNE (один из токсичных альдегидов) и снижение уровня глутатиона, что ассоциировано с повреждением митохондрий. В организме SAMe образуется в процессе превращения метионина при участии АТФ и фермента *S*-аденозилметионинсинтетазы в гомоцистеин и антиоксиданты цистеин и глутатион. В результате этих эффектов повышается элиминация из гепатоцитов свободных радикалов и других токсических метаболитов [11].

С другой стороны, в патогенезе алкогольного гепатита важную роль играет транслокация *липополисахаридов* (ЛПС) через кишечную стенку. Липополисахарид в комплексе с *липополисахарид-связывающим белком* (ЛПБ) взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера. Экспериментально было доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии

АГ. Для их активации комплексом ЛПС–ЛПБ необходимо участие трех компонентов: CD14, *толл-подобного рецептора 4-го типа* (TLR4) и белка MD2, участвующего в связывании TLR4 с комплексом ЛПС–ЛПБ. Затем запускается сложный каскад реакций, приводящий к секреции большого количества ТНФ- α , продукция которого клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины АГ. Уровень циркулирующих в крови ТНФ и растворимых рецепторов к ТНФ коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания [9].

Оценка тяжести алкогольного гепатита и ближайший прогноз

Определяющими факторами при выборе лечебной тактики, в том числе решении вопроса о назначении и длительности приема кортикостероидов, служат тяжесть заболевания и жизненный прогноз пациента.

Для оценки этих показателей разработано большое количество различных шкал. Одной из наиболее популярных является *дискриминантная функция* (DF), или индекс Маддрей, используемый для определения вероятности летального исхода у больных алкогольным гепатитом в текущую госпитализацию. Данный показатель рассчитывается по формуле: $DF = 4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг\%)}$. При значении $DF > 32$ вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца составляет от 30 до 50% [17].

Существует также шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease), которая первоначально была разработана для определения очередности трансплантации печени: $MELD = 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,6 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,8 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,4$, где \ln – натуральный логарифм, МНО – международное нормализованное отношение. Исходя из оценки тяжести АГ при помощи шкалы MELD следует: чем выше значение индекса, тем более тяжело протекает заболевание печени. Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением $MELD > 18$ [10].

В 2005 г. в ряде исследований было показано, что концентрация *сывороточного натрия* (Na), как и значение индекса MELD, свя-

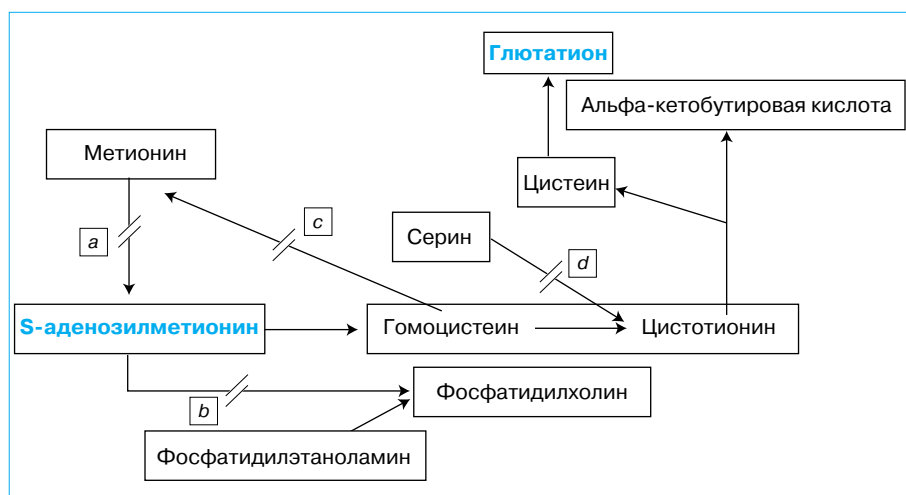


Рис. 1. Нарушение метаболизма метионина при АБП

Шкала Глазго оценки тяжести алкогольного гепатита (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS)

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, лет	<50	≥50	–
Лейкоциты, ×10 ⁹	<15	≥15	–
Мочевина, ммоль/л	<5	≥5	–
Протромбиновое время пациента/протромбиновое время контроля	<1,5	1,5–2,0	≥2
Билирубин, мг/дл	<7,3	7,3–14,6	>14,6

Примечание. 8 баллов – жизненный прогноз неблагоприятный. При значениях более 9 баллов к 28-му дню выживает 46% больных, а к 84-му дню – 40% [16].

зана с вероятностью смерти пациентов, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени (относительный риск смерти для индекса MELD составил 1,21; относительный риск на каждую единицу снижения уровня сывороточного Na в диапазоне от 125 до 140 ммоль/л равнялся 1,05; достоверность $p < 0,001$). Более того эффект концентрации сывороточного Na тем выше, чем меньше значение индекса MELD. Индекс MELD Na рассчитывается по формуле: $MELD\ Na = MELD - Na - [0,025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$.

Шкала Лилль удобна для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения кортикостероидами, так как при расчете используются лабораторные показатели пациента до начала терапии и спустя неделю от начала применения кортикостероидов. Помимо этого, данная регрессионная функция позволяет при значении менее 0,45 прогнозировать, что в течение 6 мес выживаемость больных составляет в среднем 25%. $R = 3,19 - 0,101$ (возраст в годах) + 0,147 (альбумин в день поступления, г/л) + 0,0165 (сывороточный билирубин, мкмоль) + 0,206 (наличие почечной недостаточности – 0 или 1*) + 0,0065 (сывороточный билирубин в день поступления, мкмоль) + 0,0096 (протромбиновое время, с).

Шкала Глазго оценки тяжести алкогольного гепатита (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS) – при использовании данной шкалы оценка тяжести состояния проводится с учетом возраста пациента, количества лейкоцитов периферической крови, мочевины и протромбинового времени (см. таблицу).

Алкогольный цирроз печени

Терминальной стадией АБП является цирротическая трансформация. Риск развития ЦП возрастает пропорционально увеличению дозы

алкоголя более 30 г/сут. Наиболее высок он у тех, кто принимает более 120 г этанола в день. Распространенность ЦП составляет 1% среди тех, кто употребляет от 30 до 60 г этанола в день и 5,7% при приеме 120 г/сут [13].

Лечение алкогольной болезни печени

Лечение АБП включает в себя меры, как общие для ведения всех пациентов с печеночной недостаточностью, так и специфические именно для алкогольного поражения. Выбор терапевтической стратегии, в первую очередь, зависит от стадии заболевания (рис. 2).

• **Прекращение приема алкоголя.** Абстиненция является первоочередной и одной из основных терапевтических мер при любой форме АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз, повышая риск развития осложнений, в том числе кровотечений, ввиду прогрессирования портальной гипертензии. При полном отказе от употребления спиртных напитков отмечены нормализация гистологической картины, снижение давления в воротной вене, замедление прогрессирования цирроза, повышение выживаемости и улучшение жизненного

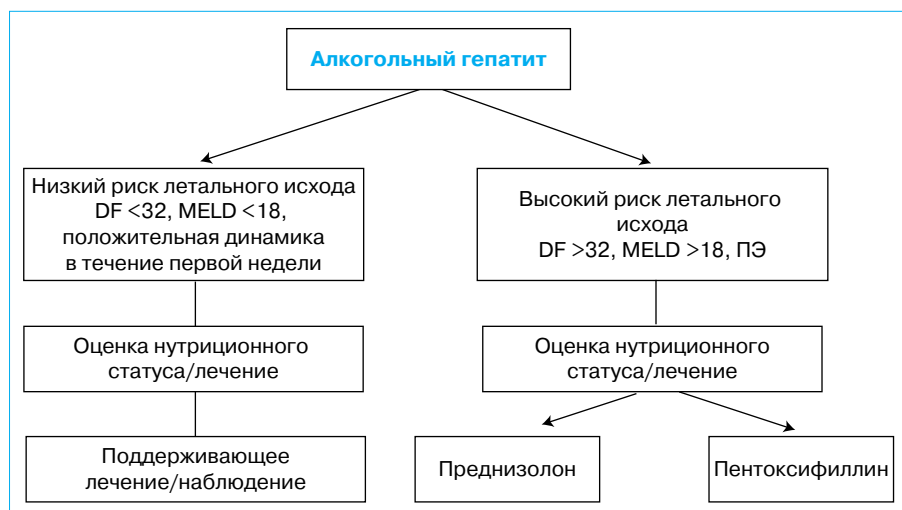


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с алкогольным гепатитом [17 с сокращениями]

прогноза. По данным некоторых авторов, значимое улучшение состояния наблюдалось у 66% пациентов уже через 3 мес после полного отказа от приема алкоголя [6, 11, 12].

• *Нутритивная поддержка.* В подавляющем большинстве случаев у лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеют место алиментарные нарушения. Наиболее часто встречаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D. Доказано, что тяжесть нутритивных нарушений коррелирует с тяжестью заболевания и жизненным прогнозом [17]. Пациентам с АБП показано полноценное энтеральное питание, при необходимости возможно энтеральное зондовое или парентеральное питание; обсуждается эффективность применения анаболических стероидов [16], которые в настоящее время не рекомендованы в клинической практике. В ряде исследований было продемонстрировано улучшение жизненного прогноза пациентов при нормализации нутритивных показателей и достижении положительного азотистого баланса [17].

• *Применение кортикостероидов.* В течение 40 лет проведено 13 рандомизированных исследований, посвященных оценке применения кортикостероидов при АБП. Использование их было эффективным и улучшало выживаемость у пациентов с тяжелым АГ. Назначение гормонов лицам с АГ легкой и средней степени тяжести не меняло течение заболевания. Однако при их применении значимо возрастает вероятность присоединения инфекций, развития кровотечений, нарушения обмена глюкозы и прочих осложнений, что требует тщательного мониторинга состояния больного, своевременной диагностики и безотлагательных терапевтических мер [17].

• *Антицитокиновая терапия.* С учетом знаний о роли ТНФ- α в патогенезе алкогольного гепатита обоснованным представляется применение антицитокиновых препаратов. В клинических исследованиях была показана эффективность пентоксифиллина, который является ингибитором фосфодиэстеразы и модулирует транскрипцию гена ТНФ- α . Назначение указанного препарата в дозе 1200 мг/сут в течение длительного времени приводило к повышению выживаемости пациентов с острым АГ (индекс Мадррея при поступлении в стационар выше 32).

Принимая во внимание ключевую роль ТНФ- α в патогенезе острого алкогольного гепатита, предполагалось, что применение препаратов из группы ингибиторов активности данного цитокина, в том числе инфликсимаба, должно приводить к уменьшению клинических проявлений заболевания и улучшению жизненного прогноза. Однако результаты исследований свидетельствуют о высокой летальности пациентов на фоне лечения инфликсимабом, что вероятно связано

с широким спектром побочных эффектов названной группы препаратов [7, 17].

• *Применение S-аденозилметионина.* На основании сведений о патогенезе токсического действия этанола оправданным представляется назначение препаратов, содержащих SAMe, эффективность которых была подтверждена в клинических испытаниях. В исследовании, проведенном Jose M. Mato и соавт., было показано, что лечение адеметионином по сравнению с плацебо достоверно уменьшало число летальных исходов и/или наступление времени трансплантации печени для пациентов с ЦП классов А и В по Child–Pugh [18].

Лечебная тактика при алкогольном гепатите легкой и средней степени тяжести. Больные АГ легкой и средней степени тяжести, с $DF < 32$, без признаков печеночной энцефалопатии, а также те, у которых отмечена тенденция к нормализации показателей сывороточного билирубина и снижению индекса Мадррея в течение первой недели госпитализации, нуждаются в тщательном наблюдении, абстиненции и нутритивной поддержке. Применение глюкокортикостероидов в данном случае не оправдано. Пациентам с ЦП классов А и В по Child–Pugh и более легкими формами алкогольного поражения печени целесообразно назначение адеметионина в дозе 1200 мг/сут, предпочтительно на период не менее 1 года. При длительном применении никаких серьезных побочных действий препарата не зарегистрировано. Кроме того, в ряде работ отмечена хорошая приверженность пациентов к лечению [18].

Лечебная тактика при тяжелом алкогольном гепатите. Пациентам с АГ тяжелого течения, с $DF > 32$, независимо от наличия или отсутствия признаков печеночной энцефалопатии, наряду с абстиненцией и нутритивной поддержкой, показано назначение преднизолона в дозе 40 мг/сут сроком на 4 нед, с последующим прекращением терапии. Рекомендуются также применение пентоксифиллина 400 мг 3 раза в сутки перорально в течение 4 нед, что особенно актуально при наличии противопоказаний к назначению кортикостероидов. Лечение осложнений ЦП проводится в соответствии с общепринятыми алгоритмами [5, 17].

Приводим **клиническое наблюдение** успешного лечения пациентки с алкогольным гепатитом средней степени тяжести.

Пациентка К., 43 лет, была госпитализирована в клинику в связи с жалобами на слабость, желтушное окрашивание кожи и склер, повышение температуры тела до 39,5 °С. При подробном сборе анамнеза стало известно, что в течение длительного времени злоупотребляла спиртными напитками. После очередного эпизода обильного употребления алкоголя появились и стали постепенно нарастать вышеуказанные

жалобы. В ходе объективного осмотра обращали внимание желтуха, пальмарная эритема, гепатомегалия, асцит. При исследовании лабораторных тестов крови обнаружены гиперхромная макроцитарная анемия, лейкоцитоз, повышение уровня сывороточных трансаминаз, признаки нарушения синтетической функции печени — гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени. При инструментальном обследовании выявлены признаки жировой инфильтрации печени.

Основанием для установления диагноза алкогольного гепатита послужили: наличие астенического синдрома, желтухи, гепатомегалии, характерный профиль биохимических показателей, признаки печеночной недостаточности, гиперхромная анемия, лейкоцитоз.

Для определения лечебной тактики была проведена оценка тяжести алкогольного гепатита и жизненного прогноза пациентки по нескольким, наиболее популярным шкалам. Индекс Маддрей составил 21,5 ($4,6 \times (15,7 - 12,5) + 6,8$), расчет по шкале MELD — 18, по шкале Глазго — 5, что позволяет оценить краткосрочный жизненный прогноз как благоприятный. Клинический диагноз сформулирован следующим образом: алкогольный гепатит средней степени тяжести, гиперхромная анемия.

Согласно существующим международным рекомендациям, пациентке не показано назначение

преднизолона или пентоксифиллина. Она нуждается в абстиненции, удовлетворительном питании и врачебном наблюдении. С учетом результатов проведенных исследований ей был назначен SAME (препарат гептрал в дозе 400 мг внутривенно в течение 10 дней, затем — 1200 мг/сут *per os* еще в течение 3 мес). Через месяц от начала лечения были отмечены улучшение самочувствия, разрешение желтухи и астенического синдрома, нормализация всех лабораторных показателей крови (эритроцитов, гемоглобина, сывороточных трансаминаз).

Заключение

В основе патогенеза АБП, с одной стороны, лежит прямое токсическое действие этанола, с другой, — эндотоксемия и повышение продукции провоспалительных цитокинов. Основываясь на знаниях о механизмах повреждения печени при лечении тяжелых форм АБП, помимо абстиненции и нормализации нутритивного статуса целесообразно применение глюкокортикостероидов и пентоксифиллина. При стабилизации состояния, а также при ведении пациентов с более легкими формами АБП оправдано назначение препаратов аденозилметионина на длительный период времени.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. — С. 84–85.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 61–64.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтера, 2007. — С. 85–118.
5. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1637–1648.
6. Christoffersen P., Nielsen K. Histological changes in human liver biopsies from chronic alcoholics // Acta Pathol. Microbiol. Scand. A. — 1972. — Vol. 80. — P. 557–565.
7. Crabb D.W. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury // Keio J. Med. — 1999. — Vol. 48. — P. 184–188.
8. Day C.P. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? // J. R. Coll. Physicians Lond. — 2000. — Vol. 34. — P. 557–562.
9. Khoruts A., Stahnke L., McClain C.J. et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients // Hepatology. — 1991. — Vol. 13. — P. 267–276.
10. Kim W., Biggins S., Kremers W. et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List // NEJM. — 2008. — Vol. 359, N 10. — P. 1018–1026.
11. Leevy C.M. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature // Medicine (Baltimore). — 1962. — Vol. 41. — P. 249–276.
12. Lieber Ch. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatment // J Hepatol. 2000. — Vol. 32 (suppl. 1). — P. 113–128.
13. Lucey M., Mathurin Ph., Morgan T. Alcoholic Hepatitis // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 2758–2769.
14. Mandayam S., Jamal M.M., Morgan T.R. Epidemiology of alcoholic liver disease // Semin. Liver Dis. — 2004. — Vol. 24. — P. 217–232.
15. Mendenhall C.L. Alcoholic hepatitis // Clin. Gastroenterol. — 1981. — Vol. 10. — P. 417–441.
16. Mendenhall C.L. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis // Am. J. Dig. Dis. — 1968. — Vol. 13. — P. 783–791.
17. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines // Hepatology. — 2010. — Vol. 51, N 1. — P. 307–328.
18. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — Vol. 19, N 2. — CD002235.
19. Savolainen V.T., Liesto K., Mannikko A. et al. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1993. — Vol. 17. — P. 1112–1117.
20. Sorensen T.I., Orholm M., Bentsen K.D. et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis // Lancet. — 1984. — Vol. 2. — P. 241–244.
21. Teli M.R., Day C.P., Burt A.D. et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 987–990.
22. Trabut J.B., Plat A., Thepot V. et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients // Alcohol Alcohol. — 2008. — Vol. 43. — P. 559–563.

УДК [616.36-002.12:578.91]-053.9

Клиническое течение и лечение хронического гепатита С у больных пожилого возраста

М.В. Маевская, М.А. Морозова

(ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Chronic hepatitis C course at elderly and therapeutic approach

M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova

Цель обзора. Обсуждение особенностей течения хронической инфекции вирусом гепатита С у пожилых, эффективности и безопасности противовирусного лечения пациентов данной возрастной группы.

Основные положения. В повседневной клинической практике пациенты пожилого возраста с хроническим гепатитом С крайне редко рассматриваются как кандидаты для противовирусного лечения. Такая терапевтическая тактика не всегда оправдана. У лиц в возрасте 65 лет и старше хронический гепатит С протекает тяжелее, чем у молодых пациентов, с более быстрым прогрессированием фиброза и низким уровнем аланинаминотрансферазы. Вследствие таких особенностей *цирроз печени* (ЦП) у пожилых пациентов наблюдается чаще, чем у более молодых. В ряде исследований показано, что пожилой возраст является независимым фактором риска формирования не только ЦП, но и гепатоцеллюлярной карциномы.

Вопрос о целесообразности назначения противовирусной терапии пожилым пациентам необходимо решать индивидуально, учитывая их активность и качество жизни. Для определения стадии заболевания и степени фиброза предпочтительно применение методов, альтернативных биопсии печени. Перед началом лечения необходимо проведение дополнительного обследования, направленного на

The aim of review. To discuss features of course of chronic hepatitis C virus infection at elderly, efficacy and safety of antiviral treatment of patients of this age group.

Original positions. In every day clinical practice elderly patients with chronic hepatitis C are extremely rarely considered as candidates for antiviral treatment. Such therapeutic tactics is not always justified. At patients in the age of 65 and over chronic hepatitis C has more severe course, than at young patients, with more rapid progression of fibrosis and low level of alanine transaminase. Due to this *liver cirrhosis* (LC) at elderly patients is more frequent, than at younger subjects. In series of studies it was demonstrated, that elderly age is independent risk factor of development of both LC, and hepatocellular carcinoma.

Expediency of prescription of antiviral therapy to elderly patients should be solved individually, taking into account patient's activity and quality of life. To assess the stage of disease and degree of fibrosis methods, alternative to liver biopsy, are preferable. Before onset of treatment, additional investigation to establish severity of concomitant diseases and risk of their complications should be carried out.

One of the basic problems during antiviral therapy is development of ribavirin-induced anemia that is especially dangerous at patients with cardio-vascular diseases. This complication requires careful monitoring

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

Морозова Мария Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: morozova-maria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава».

установление тяжести сопутствующих заболеваний и степени риска их осложнений.

Одной из основных проблем в ходе противовирусной терапии является развитие рибавирин-индуцированной анемии, что особенно опасно у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Данное осложнение требует тщательного мониторинга уровня гемоглобина и гематокрита в течение всего периода лечения и при необходимости снижения дозы препаратов согласно разработанным алгоритмам.

Заключение. Пожилой возраст не является абсолютным противопоказанием для проведения противовирусного лечения. При решении вопроса о целесообразности назначения противовирусной терапии хронического гепатита С лицам пожилого возраста необходимо четко представлять соотношение возможного вреда, предполагаемой пользы и вероятных последствий отказа от лечения.

Ключевые слова: пожилой возраст, хронический гепатит С, фиброз печени, противовирусная терапия.

Пожилые пациенты крайне редко включаются в масштабные клинические исследования по изучению гепатита С ввиду особенностей течения хронической HCV-инфекции, большого количества сопутствующих заболеваний, высокой вероятности возникновения побочных эффектов, в связи со спецификой фармакокинетики и фармакодинамики лечебных средств. Отсутствие опыта в применении препаратов у лиц данной возрастной группы приводит к тому, что в повседневной практике клиницисты избегают назначения *противовирусной терапии* (ПВТ) лицам старше 65 лет, даже при отсутствии явных противопоказаний.

Исследования, посвященные изучению естественного течения хронической HCV-инфекции, показали, что *цирроз печени* (ЦП) в исходе *хронического гепатита С* (ХГ С) достоверно чаще диагностируется в пожилом возрасте. Данный факт служит обоснованием для детального изучения течения ХГ С и разработки четких терапевтических стратегий у лиц пожилого возраста независимо от сроков инфицирования.

Особенности течения ХГ С у пожилых пациентов. В повседневной клинической практике необходимо учитывать, что течение хронической инфекции вирусом гепатита С в пожилом возрасте имеет определенные особенности. Значительная часть таких больных была инфицирована в юном возрасте. Это означает, что до момента настоящего обследования прошло несколько десятилетий — время, достаточное для формирования ЦП.

Исследование, проведенное французскими учеными с участием 37 920 пациентов, показало, что по результатам биопсии печени у лиц в

of hemoglobin and hematocrit level during the whole period of treatment and, if necessary, decline of drug doses according to established algorithms.

Conclusion. Elderly age is not an absolute contraindication for antiviral treatment. At solving a question of prescription of antiviral therapy for chronic hepatitis C to elderly patients it is necessary to represent clearly the balance of the possible harm and benefits as well as the probable consequences of treatment cancellation.

Key words: elderly age, chronic hepatitis C, liver fibrosis, antiviral therapy.

возрасте старше 65 лет чаще, чем у молодых, наблюдались мостовидные некрозы. Кроме того, в данной возрастной группе HCV-инфекция чаще диагностировалась в связи с возникшими осложнениями. У тех пациентов (35 751), кому биопсия печени не выполнялась, для оценки степени фиброза использовался Fibrotest-Fibrosure/Acti-Test (FT-AT). При этом больные были разделены на 3 возрастные группы: старше 80 лет, 65–80 лет и моложе 65 лет. Среди пациентов старше 80 лет цирроз был обнаружен в 58% случаев, в возрастной группе от 65 до 80 лет — в 37%, в группе моложе 65 лет — в 14%. Кроме того, обращало на себя внимание, что у пожилых пациентов реже отмечалось повышение уровня сывороточных трансаминаз — *аланин-аминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатами-нотрансферазы* (АсАТ) [30].

В исследовании Т. Poynard и соавт., включавшем 2235 пациентов, изучались особенности естественного прогрессирования печеночного фиброза при гепатите С. В числе потенциальных факторов, влияющих на этот процесс, рассматривался возраст больного в момент выполнения биопсии печени и возраст на момент диагностирования инфекции. Всем пациентам было выполнено гистологическое исследование ткани печени с оценкой изменений по шкале METAVIR. Возраст старше 40 лет был признан одним из независимых факторов риска прогрессирования фиброза наряду с ежедневным употреблением алкоголя (в дозе 50 г чистого этанола и более) и мужским полом. Длительность инфекции, достаточная для развития цирроза, составила 30 лет независимо от генотипа вируса [19] — рис. 1.

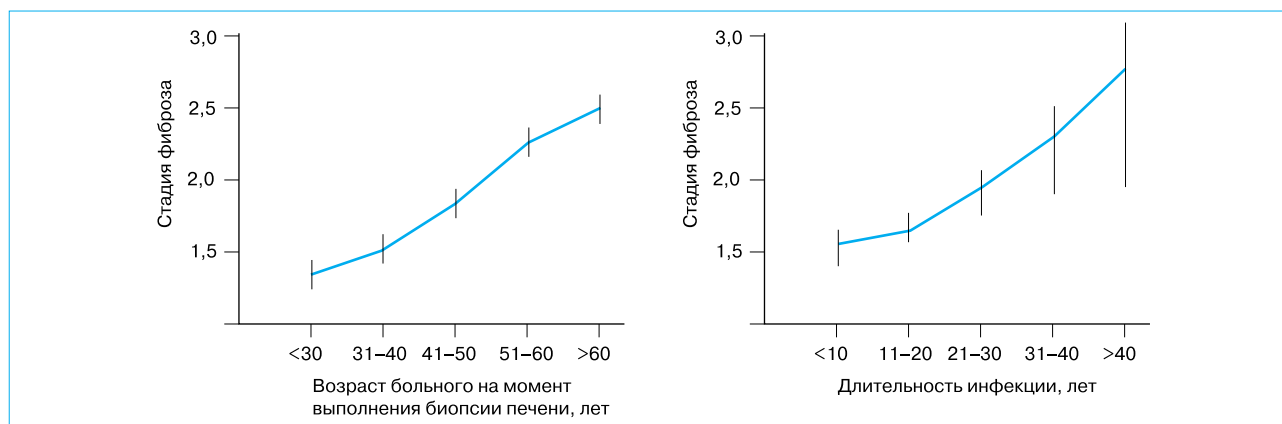


Рис. 1. Естественное течение фиброза печени при хроническом гепатите С. Возраст пациента служит независимым фактором риска прогрессирования фиброза при хроническом гепатите С [19]

В другом исследовании изучались пациенты, инфицированные вирусом гепатита С при гемотрансфузиях. Ретроспективный анализ показал, что для инфицированных в возрасте от 21 года до 30 лет время развития цирроза составило 33 года, а для инфицированных в возрасте старше 40 — 16 лет [16].

Патологические механизмы, лежащие в основе быстрого прогрессирования заболевания у пожилых пациентов, недостаточно изучены, однако предполагается, что определенную роль в этом играют повышение чувствительности к оксидативному стрессу, уменьшение печеночного кровотока и снижение функциональной активности митохондрий [21].

Как известно, риск развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) возрастает соответственно длительности инфицирования вирусом гепатита С. Согласно данным литературы, среднее время от момента инфицирования до развития первичного рака печени также составляет около 30 лет. Причем с возрастом риск формирования ГЦК значительно возрастает, что, вероятно, связано как с длительностью инфицирования, так и с возрастными особенностями способности к репарации ДНК [1, 4].

В течение 10 лет (1987–1997) 416 пациентов с циррозом печени вирусной HCV-этиологии класса А по Child–Pugh наблюдались в двух центрах Парижа. Конечной точкой наблюдения считалась либо дата окончания исследования, либо смерть больного. Из 416 пациентов у 60 развилась ГЦК с частотой 13,4% за 5 лет, 83 больных умерли (включая 34 пациента с ГЦК) — 15,3% за 5 лет. Мультивариантный анализ показал, что риск развития ГЦК ассоциируется с возрастом, степенью портальной гипертензии, мужским полом, тромбоцитопенией, гипербилирубинемией. Для смерти, не связанной с развитием ГЦК, факторами риска также служили возраст, варикозное расширение вен пищевода, уровень тромбоцитов и альбумина. Из этого следует, что заболеваемость ГЦК и ле-

тальность тесно связаны с возрастом больного и выраженностью портальной гипертензии [7].

Таким образом, у лиц в возрасте 65 лет и старше, как у тех, кто был инфицирован в юности, так и у недавно инфицированных, хронический гепатит С протекает тяжелее, чем у молодых пациентов, с более быстрым прогрессированием фиброза и низким уровнем АЛАТ. Вследствие таких особенностей течения ХГ С цирроз у пожилых больных наблюдается чаще. Кроме того, пожилой возраст является одним из независимых факторов риска формирования первичного рака печени [2, 31].

Противовирусная терапия хронического гепатита С у лиц пожилого возраста. При обсуждении проблемы назначения противовирусного лечения пожилым пациентам возникает большое количество вопросов, касающихся определения показаний и противопоказаний к нему, побочных эффектов и терапевтической тактики при наличии сопутствующих заболеваний.

В ходе исследований, посвященных изучению терапевтических стратегий при гепатите С, обычно анализировались группы больных в возрасте от 18 до 70 лет. Лица старше 70 лет в исследованиях не включались, однако однозначных аргументов в пользу отказа от лечения всех пациентов данной возрастной группы не существует.

Вопрос о целесообразности назначения ПВТ пожилым больным необходимо решать индивидуально, учитывая активность пациента и качество его жизни. Перед назначением лечения следует определить стадию заболевания, степень фиброза и гистологической активности, тяжесть сопутствующих заболеваний, риск их осложнения, ставящие под сомнение целесообразность и безопасность проведения ПВТ, оценить вероятность ее побочных эффектов.

Определение показаний. «Золотым» стандартом установления стадии заболевания, степени фиброза и индекса гистологической активности до настоящего времени остается биопсия печени,

проведение которой не всегда безопасно у пожилых людей. В качестве альтернативы могут быть использованы фибротест и актитест, оценивающие соотношение нескольких лабораторных показателей — альфа-2 макроглобулин, гаптоглобин, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин, аполипопротеин, учитываются также возраст и пол пациента. Вместе с тем надо иметь в виду, что в исследованиях, сравнивавшие чувствительность данных лабораторных тестов и биопсию печени, пожилые пациенты не включались [20]. Другой альтернативой биопсии может служить неинвазивный и безопасный метод — эластография [6].

Противопоказания к терапии. Противопоказаниями к ПВТ служат тяжелая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, обструктивная болезнь легких, выраженный плохо контролируемый сахарный диабет, тяжелые психические заболевания [13, 28].

Для исключения заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, течение которых может значительно усугубиться в случае развития рибавирин-индуцированной анемии, перед началом лечения всем пациентам показано проведение рентгенологического исследования грудной клетки и электрокардиографии.

Переносимость противовирусного лечения у пожилых пациентов. В ряде случаев снижение эффективности ПВТ связано с необходимостью уменьшения дозы препаратов или полного прекращения лечения. Анализ результатов исследования, проведенного G.G. Nudo, показал, что у 50% пожилых больных в сравнении с 29% пациентами молодого возраста в ходе терапии приходилось снижать первоначальную дозу противовирусных препаратов. Лечение было прекращено соответственно в 53 и 34% случаев. Интересен тот факт, что преждевременное прекращение лечения у молодых пациентов было связано с клиническими нежелательными явлениями, в то время как у пожилых чаще выявлялись изменения лабораторных тестов крови (анемия, тромбоцитопения, нейтропения) [18].

В другом исследовании, включившем 208 пациентов, больные были разделены на 3 возрастные группы: менее 50 лет, 50–59 лет и старше 59 лет. Доза препаратов была снижена или лечение прекращено у 38% больных в возрасте до 50 лет, у 48% — в группе от 50 до 59 лет и у 77% — в группе старше 59 лет. Возраст служил одним из независимых факторов, отрицательно влияющих на переносимость терапии [12].

Говоря о побочных эффектах в процессе противовирусного лечения, следует отметить, что у пожилых пациентов чаще, чем у молодых, наблюдаются интерферон-индуцированная депрессия, спутанность сознания, различные нарушения поведения [10]. Одной из существенных проблем

является обратимая рибавирин-индуцированная гемолитическая анемия, риск развития которой с возрастом увеличивается [24, 26, 29]. Уменьшение дозы рибавирина рекомендуется при падении уровня гемоглобина ниже 100 г/л, прекращение приема — при снижении его уровня ниже 85 г/л [8, 9]. В одном из исследований количество пациентов, которым было показано снижение дозы рибавирина из-за развития анемии составило 38% в группе старше 50 лет по сравнению с 21% в группе моложе 50 лет.

Противовирусная терапия у пациентов с кардиологической патологией. Прямое токсическое воздействие компонентов противовирусной терапии интерферона и рибавирина наблюдается редко. По данным литературы, применение интерферона ассоциировано с единичными случаями развития кардиомиопатии [5].

У всех больных до начала противовирусного лечения необходимо оценить риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, учитывая такие факторы, как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, наследственность, кардиальный анамнез. Пациенты с кардиологической патологией могут рассматриваться как кандидаты для противовирусного лечения в зависимости от риска развития осложнений основного заболевания на фоне ПВТ. Большим из групп риска обязательно проведение фармакологических стресс-тестов или тестов с физической нагрузкой до начала лечения [15].

Комбинированная противовирусная терапия не назначается пациентам, перенесшим инфаркт миокарда в течение 3 предшествующих лет. Однако больные с отдаленной историей инфаркта миокарда могут включаться в этот список при условии нормальных показателей стрессовых тестов перед началом лечения [17]. У пациентов из групп риска с отягощенным кардиальным анамнезом особое внимание следует уделять уровню гемоглобина и гематокрита, так как анемия может значительно усугубить течение заболевания, спровоцировав развитие кардиальной ишемии. У таких больных необходимо тщательно следовать алгоритмам по снижению дозы рибавирина в зависимости от лабораторных показателей; для предупреждения развития у них тяжелой анемии представляется целесообразным применение гемопоэтических факторов роста — эпоэтина альфа [14, 22].

Помимо этого нельзя забывать о возможности проведения монотерапии интерфероном. Опубликовано исследование, в котором показатели *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у больных старше 60 лет при применении интерферона были сопоставимы с результатами лечения молодых пациентов (18 и 20% соответственно). В другом исследовании было показано, что монотерапия интерфероном у больных ХГ С

старше 60 лет снижает риск смерти от заболеваний печени. Проведение монотерапии интерфероном у пациентов, средний возраст которых составил 57 лет, значительно снизило показатели заболеваемости ГЦК по сравнению с больными, которым лечение не назначалось [11, 15, 27].

Противовирусная терапия у пациентов с нарушением функции почек. Риск токсических реакций на рибавирин значительно возрастает у больных с нарушениями выделительной функции почек в связи с тем, что большая часть препарата выводится почками. Перед началом лечения всем пациентам рекомендуется исследование показателей гломерулярной фильтрации, клиренса креатинина. При наличии каких-либо нарушений рибавирин должен назначаться с большой осторожностью, начинать лечение следует с наименьшей возможной дозы, в ходе терапии требуется тщательный мониторинг почечной функции. Рибавирин не назначается пациентам с показателями клиренса креатинина менее 50 мл/мин [23, 25].

Эффективность лечения. Как известно, пожилой возраст больного служит одним из предикторов снижения эффективности противовирусного лечения хронического гепатита С [26]. Некоторые ученые отмечают, что у пожилых пациентов реже наблюдался устойчивый вирусологический ответ на терапию. В одном из исследований из 20 больных в возрасте старше 65 лет УВО наблюдался в 45% случаев [30]. В другом исследовании с участием 30 пациентов, средний возраст которых составил 65 лет, данный показатель составил 33%, в то время как у более молодых он достигал 51% [8] — рис. 2.

Терапевтическая тактика при отсутствии возможности проведения противовирусного лечения. При наличии противопоказаний к комбинированной противовирусной терапии существует

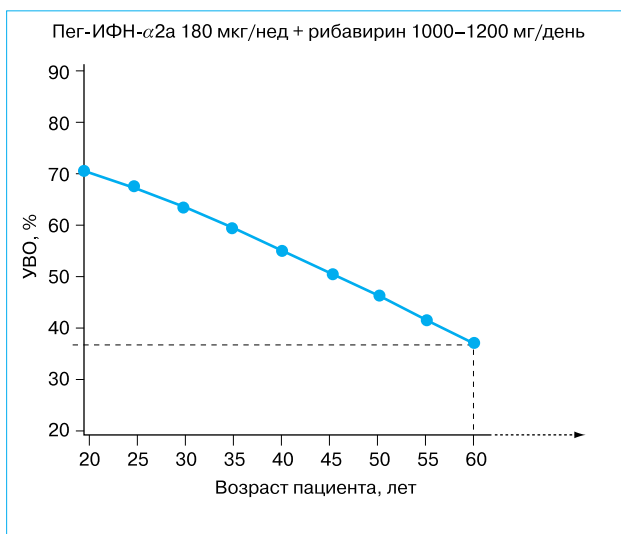


Рис. 2. Корреляция между УВО и возрастом пациентов с хроническим гепатитом С, генотип 1 [8]

возможность назначения препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту. Большая часть пациентов пожилого возраста положительно относятся к средствам растительного происхождения. Большинство исследований, проведенных в этой области, свидетельствует о способности препаратов, содержащих глицирризин, уменьшать биохимическую активность хронического гепатита С, что дает основания для его применения в качестве монотерапии у данной категории больных. В ряде исследований было показано, что у пациентов, длительно принимавших глицирризин, реже развивался цирроз печени по сравнению с группой контроля — 28 и 40% соответственно ($p < 0,002$), период наблюдения — 13 лет. Отмечена тенденция, что ГЦК также реже наблюдалась на фоне длительного применения глицирризина в сравнении с группой контроля — 13 и 25% соответственно ($p < 0,002$), период наблюдения — 15 лет. Таким образом, у пожилых пациентов в случае невозможности проведения ПВТ или ее неэффективности целесообразно назначение длительного курса применения препаратов глицирризина [3].

Приводим два клинических примера, наглядно иллюстрирующих обсуждаемую проблему.

Клиническое наблюдение 1 — опыт успешной противовирусной терапии хронической HCV инфекции у пожилой пациентки с циррозом печени вирусной этиологии.

Пациентка П., 68 лет, была госпитализирована в клинику с жалобами на общую слабость, боль в области правого подреберья. Из анамнеза заболевания известно, что при плановом исследовании лабораторных тестов крови в поликлинике по месту жительства у нее было выявлено повышение активности АлАТ до 3 норм, при дальнейшем обследовании обнаружены антитела к вирусу гепатита С. Ранее со слов больной вирусные маркеры никогда не исследовались. Вероятный путь инфицирования — переливание крови во время родов в возрасте 35 лет. Кроме того, пациентка эпизодически отмечает подъемы АД до максимальных цифр 150 и 80 мм рт. ст., сжимающие боли в левой половине грудной клетки (беспокоят не чаще одного раза в месяц при физической нагрузке). В случае возникновения болей в области сердца принимает валидол с положительным эффектом. В настоящее время работает, ведет активный образ жизни. Алкоголем не злоупотребляет, не курит. Госпитализирована в клинику для обследования и определения лечебной тактики.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. *Индекс массы тела* (ИМТ) 28 кг/м². Кожный покров обычной окраски, отеков нет. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 120 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает на 4 см от края реберной дуги. Селезенка отчетливо не

пальпируется. Лабораторные тесты крови: эритроциты 4,2 млн, гемоглобин 130 г/л, тромбоциты 185 тыс., лейкоциты 6,4 тыс., АлАТ 100 ЕД/л, АсАТ 80 ЕД/л, общий билирубин 1,9 мг%, альбумин 3,0 г%, протромбиновый индекс 85%, креатинин 0,9 мг/дл, HCV Ab обнаружены, HCV RNA $2,3 \times 10^6$ МЕ/мл, генотип HCV 1b.

При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости выявлены увеличение печени и селезенки, расширение воротной вены до 14 мм, при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) – варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, гастродуоденит. Для уточнения стадии фиброза пациентке была выполнена эластометрия – F4. На ЭКГ – диффузные изменения миокарда левого желудочка.

Клинический диагноз: цирроз печени вирусной этиологии (HCV RNA+, генотип 1 b), класс А по Child–Pugh (6 баллов), портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, спленомегалия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (I функциональный класс), атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий, гипертоническая болезнь I стадии.

Показаниями к проведению комбинированной противовирусной терапии служили:

- компенсированный цирроз печени (менее 7 баллов по классификации Child–Pugh);
- высокая вирусная нагрузка;
- высокий риск прогрессирования ЦП и формирования ГЦК;
- желание больной проводить противовирусную терапию.

Для выяснения, являются ли сопутствующие заболевания противопоказаниями к ПВТ, пациентке проведено дообследование, назначена консультация кардиологом, осуществлен тредмил-тест, результаты которого свидетельствовали об удовлетворительном функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы. Было выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, при котором патологии не выявлено. При исследовании уровня гормонов щитовидной железы, обмена железа, определении маркёров аутоиммунных заболеваний печени патологических изменений также не обнаружено.

Принято решение о начале проведения комбинированной противовирусной терапии. Назначены пег-интерферон- α -2a (Пегасис) в дозе 180 мкг/нед подкожно, рибавирин 1000 мг/сут. После 12 нед терапии отмечено снижение уровня вирусной нагрузки на 3 log, нормализовались показатели сывороточных трансаминаз. Учитывая наличие ишемической болезни сердца, в процессе ПВТ уровень гемоглобина мониторировался каждые 2 нед. На 4-й неделе лечения он снизился до 106 г/л. С целью коррекции рибавирин-индуцированной анемии к лечению был добавлен эпоэтин альфа 40 000 МЕ в неделю подкожно.

По окончании курса терапии (через 48 нед) HCV RNA не обнаружен. Пациентка чувствует себя удовлетворительно.

Клиническое наблюдение 2 – случай успешного применения глицирризиновой кислоты у пожилого пациента с хроническим гепатитом С при наличии противопоказаний к проведению противовирусной терапии.

Пациент К., 70 лет, поступил в клинику с жалобами на выраженную общую слабость. Эпизодически отмечает появление одышки при подъеме на один–два лестничных пролета, иногда возникают давящие боли в левой половине грудной клетки. Анамнез заболевания: в течение 15 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, получает инсулинотерапию. Контроль гликемии осуществляет нерегулярно. Согласно предоставленной медицинской документации, в июле 2008 г. перенес инфаркт миокарда в задней стенке левого желудочка, тогда же в период госпитализации впервые были обнаружены маркёры вируса гепатита С (HCV Ab), в дальнейшем их определение не проводилось. Для обследования и уточнения лечебной тактики госпитализирован в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Объективно при осмотре состояние относительно удовлетворительное. Сожные покровы бледные, чистые. ИМТ 25 кг/м². Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 90 уд./мин, АД 160 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень на 1,5 см выступает от края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Лабораторные тесты крови: эритроциты 3,0 млн, гемоглобин 105 г/л, тромбоциты 220 тыс., лейкоциты 5,8 тыс., АлАТ 205 ЕД/л, АсАТ 120 ЕД/л, общий билирубин 2,0 мг%, альбумин 3,8 г%, протромбиновый индекс 90%, креатинин 1,0 мг/дл, глюкоза 190 мг%, HCV Ab обнаружены, HCV RNA $3,3 \times 10^6$ МЕ/мл, генотип HCV 3a.

При проведении ЭГДС и УЗИ органов брюшной полости признаков ЦП и портальной гипертензии не обнаружено. На ЭКГ – признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. На ЭхоКГ – зона гипокинеза в задней стенке левого желудочка, снижение фракции выброса.

Клинический диагноз: хронический гепатит С (HCV RNA+, генотип 3 a), ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в 2008 г., гипертоническая болезнь II стадии, сахарный диабет 2-го типа, декомпенсация.

В данном случае, учитывая возраст пациента, мужской пол, высокую биохимическую активность, высокую вирусную нагрузку, имелся значительный риск быстрого прогрессирования HCV-инфекции. Однако из-за тяжелой сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сер-

дца, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелый сахарный диабет) принято решение о нецелесообразности проведения противовирусной терапии. Для профилактики формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при невозможности проведения противовирусного лечения назначены препараты глицирризиновой кислоты. На фоне терапии (фосфоглив 2,5 г внутривенно 3 раза в неделю) отмечено постепенное снижение уровня сывороточных трансаминаз вплоть до нормализации показателей через месяц от начала лечения.

Заключение

Таким образом, при решении вопроса о назначении противовирусной терапии хронического

гепатита С больному пожилого возраста нельзя ориентироваться лишь на его биологический возраст, необходимо четко представлять себе соотношение предполагаемого вреда и пользы, а также вероятных последствий отказа от лечения. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией почек проведение противовирусной терапии возможно при внимательном мониторинговании лабораторных показателей и снижении при необходимости доз препаратов согласно разработанным алгоритмам. В ряде случаев возможно применение гемопоэтических факторов роста или использование монотерапии интерфероном, эффективность которой с целью увеличения продолжительности жизни и профилактики гепатоцеллюлярного рака была показана в клинических исследованиях.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Изд. Дом. «М-Вести», 2005. – 230 с.
2. *Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В.* и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 4–16.
3. *Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Федосына Е.А.* Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 70–75.
4. *Ben Yehuda A., Globerson A., Krichevsky S.* et al. Ageing and mismatch repair system // Mech. Ageing Dev. – 2000. – Vol. 121. – P. 173–179.
5. *Cainelli F.* Hepatitis C Virus infection in the elderly epidemiology, natural history and management // Drugs Aging. – 2008. – Vol. 25, N 1. – P. 9–18.
6. *Castera L., Vergniol J., Foucher J.* et al. Prospective comparison of transient elastography, FibroTest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 343–350.
7. *Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N.* et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 131–136.
8. *Foster G.* et al. AASLD, October 24–28, 2003. – Boston, MA. Abstract 189.
9. *Gish R.G., Arora S., Nelson D.* et al. End-of-treatment (EOT) response in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with sofosbuvir in combination with pegylated interferon alfa 2a // Hepatology. – 2004. – Vol. 40, N 4 (suppl. 1). – P. 388A.
10. *Horikawa N., Yamazaki T., Izumi N.* et al. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alfa therapy: a prospective study // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2003. – Vol. 25. – P. 34–38.
11. *Imai Y., Kasahara A., Tanaka H.* et al. Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – P. 1069–1077.
12. *Iwasaki Y., Ikeda H., Araki Y.* et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 54–63.
13. *Krawitt E.L., Ashikaga T., Gordon S.R.* et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43. – P. 243–249.
14. *McBride B.F., White C.M.* Anemia management in heart failure: a thick review of thin data // Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 24, N 6. – P. 757–767.
15. *McHutchison J., Manns M., Lon-go D.* Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus // Liver Int. – 2006. – Vol. 26. – P. 389–398.
16. *Minola E., Prati D., Suter F.* et al. Age of infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 4588–4591.
17. *Nomura H., Tanimoto H., Kajiwara E.* et al. Factors contributing to ribavirin-induced anemia // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 1312–1317.
18. *Nudo C.G., Wong P., Hilzenrat N.* et al. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C // Can. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20. – P. 589–592.
19. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 825–832.
20. *Poynard T., McHutchison J., Manns M.* et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 481–492.
21. *Poynard T., Ratziu V., Charlotte F.* et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C infection and alanine aminotransferase levels in the general // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 34. – P. 730–739.
22. *Rivkin A., Chawla S.* Epoetin alfa for the treatment of combination therapy-induced hemolytic anemia in patients infected with hepatitis C virus // Pharmacotherapy. – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 862–875.
23. Roche. Copegus medication guide. – Nutley (NJ): Roche, 2007.
24. *Salkowski M.S., Wasserman R., Brooks L.* et al. Changes in hemoglobin during interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C viral infection // Hepatology. – 2004. – Vol. 11. – P. 243–250.
25. Schering Plough. Rebetol product information. Kenilworth. Schering Plough, 2007 Sep
26. *Shiffman M.L., di Bisceglie A.M., Lindsay K.L.* et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with

- chronic hepatitis C who have failed prior therapy // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 1015–1023.
27. Shiratori Y., Ito Y., Yokosuka O. et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 105–114.
28. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 1147–1171.
29. Takaki S., Tsubota A., Hosaka T. et al. Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa 2b // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – P. 668–673.
30. Thabut D., Le Calvez S., Thibault V. et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1260–1267.
31. Watson J.P., Brind A.M., Chapman C.E. et al. Hepatitis C virus: epidemiology and genotypes in the north east of England // Gut. – 1996. – Vol. 38. – P. 269–276.

УДК 616.33/.34-085.212.7

Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний

С.А. Булгаков

(Российский государственный медицинский университет)

The drugs, interacting with opiate receptors, and their application in gastroenterological practice

S.A. Bulgakov

Цель обзора. Предоставить информацию о применяемых в настоящее время в гастроэнтерологии лекарственных препаратах, взаимодействующих с опиатными рецепторами.

Основные положения. Опиатные рецепторы в организме были открыты около 35 лет назад. За это время были установлены их различные типы, обнаружены многие пептиды, охарактеризованы их классы. Методами пептидной химии синтезированы сотни аналогов эндогенных пептидных соединений. На их основе разработаны новые медикаментозные средства. Первым в мире синтетическим лекарством, созданным на основе лейцин-энкефалина, явился отечественный препарат даларгин. В статье рассмотрены особенности его синтеза, фармакологические эффекты, освещены основные направления применения – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит. Сейчас используются также соединения непептидной природы, способные взаимодействовать с опиатными рецепторами. Имеется информация о лоперамиде, дифеноксилате, тримебутине и федотозине – все эти лекарства находят применение в лечении патологии кишечника.

Заключение. Лекарственные препараты, взаимодействующие с опиатными рецепторами, достаточно широко используются в гастроэнтерологической практике и имеются предпосылки для расширения спектра подобных средств.

Ключевые слова: опиатные рецепторы, опиоидные пептиды, даларгин, лоперамид, тримебутин, язвенная болезнь, панкреатит, диарея.

The aim of review. To present information on the drugs nowadays used in gastroenterology, that interact with opiate receptors.

Original positions. Opiate receptors in the body have been discovered about 35 years ago. For this time their various types have been found, many peptides are discovered, their classes are characterized. Methods of peptide chemistry provide synthesizing hundreds of endogenous peptide compound analogues. On their basis new medicamentous agents were developed. The first-ever synthetic drug manufactured on the basis of leucine-enkephaline, was the Russian drug dalargin. Article presents features of its synthesis, pharmacological effects, main directions of application: peptic ulcer of the stomach and duodenum, pancreatitis. Compounds of non-peptide nature, capable to interact with opiate receptors are used now as well. There is information on loperamide, diphenoxylate, trimebutine and fedotozine – all these drugs find their application in treatment of intestinal diseases.

Conclusion. The drugs interacting with opiate receptors, are widely used in gastroenterological practice and there are preconditions to broaden spectrum of these agents.

Key words: opiate receptors, opioid peptides, dalargin, loperamide, trimebutine, peptic ulcer, pancreatitis, diarrhea.

Булгаков Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». Контактная информация для переписки: av22956@akado.ru

В 70–80 годы прошлого столетия бурно прогрессировала такая сфера медицинской науки, как нейроэндокринология. Было доказано существование в организме диффузной нейроэндокринной системы, открыты новые семейства нейропептидов.

Вероятно, наибольший интерес исследователей того времени вызвало открытие в спектре нейропептидов семейства *опиоидных пептидов* (ОП). Опиоидными пептидами считаются нейропептиды, взаимодействующие со специфическими опиатными (опиоидными) рецепторами. Система опиатных рецепторов гетерогенна и состоит из нескольких популяций рецепторов, связывающих различные лиганды, обладающие различной специфичностью. Наиболее охарактеризованы мю (μ)-, дельта (δ)-, каппа (κ)- и в меньшей степени орфано-, эпсилон-, ламбда-, кси-рецепторы. Некоторые рецепторы подразделяются на субтипы, например δ_1 и δ_2 , κ_1 и κ_2 . Заметим, что вегетативные и многие другие периферические эффекты опиоидов объясняются взаимодействием с δ -рецепторами.

История открытия ОП относится к началу 70-х годов. В 1971 г. А. Goldstein и соавт. открыли в мозгу специфические рецепторы для морфина [24]. Эта находка стимулировала поиск эндогенных лигандов этих рецепторов, наличие которых продемонстрировали шведские исследователи L. Terenius, A. Wahlstrom [36]. J. Hughes и соавт. в 1975 г. выделили эти вещества в чистом виде из экстрактов мозговой ткани свиньи и установили их пептидную природу [26]. Как оказалось, в выделенном материале имелись два пентапептида, получивших название «энкефалины» (от греч. «энкефало» – «в голове»), отличающихся структурно только С-терминальной аминокислотой: структуру H_2N -Тур-Gly-Gly-Phe-Met-ОН назвали *метионин-энкефалином* (МЭК), а пептид H_2N -Тур-Gly-Gly-Phe-Leu-ОН – *лейцин-энкефалином* (ЛЭК).

Постепенно количество веществ, взаимодействующих с опиатными рецепторами и отнесенных к эндогенным опиоидным пептидам, многократно возросло. В семейство опиоидных пептидов, помимо уже упомянутых энкефалинов и эндорфинов, входят динарфин, а также киоторфины, дельторфины, геморфины, эндоморфины, синдифамин, морфин-модулирующий нейропептид, анодинин, орексины и др. К группе опиоподобных пептидов относят дерморфины, FMRF-амид и FMRF-амидоподобные пептиды, казоморфин и ряд других. Все многочисленные опиоиды, совокупность опиоидных рецепторов в тканях, их лиганды объединены в единую эндогенную опиоидную систему, основное назначение которой – поддержание различных показателей гомеостаза в состоянии равновесия [2, 10].

Большинство из перечисленных соединений относится к эндогенным веществам, однако опи-

оиды могут выделяться не только из живых тканей, но и из растительных продуктов, например из глютеиновой фракции пшеницы. Указанные вещества были названы экзорфинами. Примером этой группы соединений является казоморфин, пептид, выделенный из бета-казеина (фракция молока) [20], влияющий на моторику кишечника и отличающийся анальгетическим эффектом.

К настоящему моменту накоплено огромное количество информации о спектре биологических эффектов, которыми обладают ОП [15, 17, 21]. Если на первом этапе изучения появились сообщения о их обезболивающих свойствах, воздействии на психоневрологические и поведенческие реакции, то несколько позднее стали накапливаться факты о влиянии этих пептидов на висцеральные органы и их регуляцию. Стало возможным говорить о непосредственном периферическом воздействии опиоидов. Высокое содержание последних было определено в надпочечниках, в ганглиях вегетативной нервной системы, пищеварительной системе. Действие этих пептидных соединений на *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) может реализовываться путем стимуляции центральных и периферических рецепторов. В нервных структурах пищеварительной системы определяются опиоидные рецепторы всех основных типов.

В желудочно-кишечном тракте ОП были обнаружены в эндокринных клетках, морфологически близких к G-клеткам (продуцирующим гастрин) и локализующихся в слизистой оболочке желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), в нервных волокнах и телах нейронов сплетения Ауэрбаха. Показано наличие энкефалинергических волокон в составе вагусного нерва, в циркуляторных мышцах привратника. Как говорилось выше, висцеральные эффекты опиоидов (в том числе гастроэнтерологические), как правило, опосредованы δ -рецепторами и в меньшей степени μ -рецепторами [15]. Однако имеются мнения о большей вовлеченности κ -рецепторов (но не δ -рецепторов) в перистальтической моторной активности кишечника морских свинок [32].

Что касается физиологических эффектов со стороны органов пищеварения, которые опосредованы воздействием ОП, то они многочисленны, но данные, получаемые различными научными группами, нередко противоречивы. Так, до сих пор нет единого мнения о направленности ответа секреторным аппаратом желудка при воздействии ОП. Так, если польский исследователь S.I. Konturek демонстрировал в своих опытах на собаках стимулирующие свойства различных пептидов на желудочную секрецию [28], то в наших экспериментах на собаках с изолированным желудком по Павлову и с фистулами желудка по Басову, на животных с денервированными желудочками по Генденгайну фик-

сировалось достоверное угнетение желудочной секреции в ответ на введение лейцин-энкефалина [15]. Ингибирующее действие на желудочную секрецию мы наблюдали и при введении собакам других ОП [6], при этом эффекты блокировались специфическим антагонистом опиатных рецепторов — налоксоном, что указывало на опосредованность этих реакций опиоидными рецепторами. Подтверждение ингибирующих свойств ОП на желудочную секрецию можно найти в работах зарубежных авторов [33].

В отношении панкреатической секреции результаты исследований более однородны: они свидетельствуют о подавляющем действии секреции со стороны ОП [6, 29]. При стимуляции опиоидных рецепторов пропульсивная активность желудка снижается, а тонус других его отделов и ДПК повышается, что сказывается на уменьшении скорости эвакуации желудочного содержимого. Считается, что опиаты замедляют прохождение кишечного содержимого, усиливая тонус мускулатуры кишечника и снижая его пропульсивную активность. За счет стимуляции центральных и периферических рецепторов опиоиды снижают секрецию воды и электролитов в кишечнике. Доказано участие эндогенных ОП в формировании ощущения голода и пищевого поведения. Полагают, что увеличение потребления пищи при стрессе является результатом выброса эндогенных опиоидов [30].

Еще в 1983 г. академик Е.И. Чазов писал: «Несомненный интерес клиницистов должна привлечь возможная перспектива применения энкефалинов и их синтетических аналогов для лечения, например, язвенной болезни, а также нарушений кишечной моторики» [15]. И надо сказать, что это пожелание в довольно скором времени уже было реализовано. В тот момент прогресс в области синтеза биологически активных пептидов был настолько стремителен, что создал основу для получения химическим путем не только самих эндогенных пептидов, но и их многочисленных аналогов. Последние нередко

обладают более избирательной биологической активностью, большей стабильностью и продолжительностью действия.

Одним из таких аналогов лейцин-энкефалина явился гексапептид, получивший название *даларгин* [8]. Он был синтезирован в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР, которой руководил профессор М.И. Титов. В даларгине в отличие от эндогенного лейцин-энкефалина глицин заменен на D-аланин, что ведет к замедлению расщепления пептида энкефалиназами, а к C-терминальной части молекулы энкефалина был добавлен аргинин (положительно заряженный аргинин вводился для устранения проникновения даларгина в высшие отделы *центральной нервной системы* — ЦНС): Туг-Gly-Gly-Phe-Leu — лейцин-энкефалин, Туг-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg — даларгин.

Произведенные замены послужили основанием для названия препарата (D-АЛа-нин-АРГИНин). В крови даларгин расщепляется на несколько фрагментов, два из которых — N-терминальные пентапептид и тетрапептид — обладают опиоидноподобной структурой, а два других — D-Ala-Gly-Phe-Leu, а также Туг-D-Ala-Gly — не имеют опиоидной активности. Время полураспада даларгина составляет около 2 мин. Препарат считается ОП периферического действия со своеобразным спектром влияния на опиоидные рецепторы висцеральных органов. Он преимущественно связывается с δ -рецепторами и в меньшей степени с μ -рецепторами (см. таблицу). Даларгин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности. Этими качествами он выгодно отличается от многих опиоидных соединений.

Практически все фармакологические свойства даларгина реализуются через опиоидные рецепторы, что подтверждается способностью антагониста опиатных рецепторов всех типов налоксона предупреждать или устранять эффекты гексапептида.

Селективность опиоидных рецепторов и лекарственных препаратов

Название	Мю (μ)	Дельта (δ)	Каппа (κ)
Эндогенные пептиды			
б-эндорфин	+++	+++	+++
Лейцин-энкефалин	+	+++	—
Метионин-энкефалин	++	+++	—
Динорфин	++	+	+++
Лекарственные средства			
Морфин	+++	+	+
Кодеин	+++	+	+
Даларгин	+	+++	—

Широкомасштабные доклинические исследования даларгина существенно расширили представления о возможностях ОП участвовать в защите слизистой оболочки ЖКТ от ulcerогенных воздействий, в стимуляции процессов регенерации и заживления. Так, на модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс была продемонстрирована способность даларгина оказывать нормализующее влияние на содержание в крови животных эндорфинов, лейцин-энкефалина и АКТГ, оказывать отчетливое противоязвенное действие [7]. Гексапептид активно уменьшал число эрозий и воспалительные явления в слизистой оболочке желудка крыс при иммобилизационном стрессе.

Одним из ярких и надежных свидетельств стимуляции регенерации служила способность даларгина (причем только в терапевтической дозе) увеличивать активность в слизистой ДПК крыс фермента *орнитиндекарбоксилазы* (ОДК) – маркёрного энзима процессов роста и регенерации [19]. ОДК регулирует скорость синтеза полиаминов, усиливающих синтез белка в клетке. Активность ОДК является маркёром пролиферации, т. е. ее повышение в данной ситуации отражало усиленную регенераторную активность в слизистой оболочке ДПК под влиянием малых терапевтических доз даларгина. Полученные результаты позволили предполагать, что противоязвенный эффект даларгина опосредован его взаимодействием с периферическими опиатными мишенями, поскольку блокировался введением опиатного антагониста налоксона.

Помимо регенерационных, репарирующих свойств даларгин обладает еще целым комплексом позитивных качеств: умеренно ингибирует желудочную и панкреатическую секрецию, улучшает микроциркуляцию и лимфоток в зоне повреждения, оказывает иммуномодулирующее, а также, как и другие опиоиды, антистрессорное воздействие [2].

Вышеописанные свойства, которыми обладал даларгин, послужили основанием к проведению клинических исследований его эффективности при язвенной болезни желудка и ДПК. В рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора В.Г. Смагина, была продемонстрирована эффективность даларгина (1 мг 2 раза в сутки внутримышечно) в лечении язвенной болезни, не уступающая таковой у блокатора H_2 -гистаминовых рецепторов – циметидина (800 мг/сут) [4, 16]. Параллельно основным исследованиям были проведены клинические испытания по типу двойного слепого метода у больных с обострением язвенной болезни ДПК. Анализ полученных результатов показал, что к 28-му дню рубцевание язв у пациентов, получавших даларгин, наступало в 80% случаев, а при введении плацебо – только в 30% [5].

В дальнейшем эффективность даларгина неоднократно подтверждалась в различных исследованиях, он хорошо сочетался с другими противоязвенными средствами, при его использовании практически отсутствовали побочные реакции (редко отмечались аллергические проявления и снижение АД) [10]. Разработанный метод электрофореза препарата при лечении язвенной болезни широко использовался в амбулаторной практике и в санаторно-курортной сети [1].

Отсутствие у даларгина (как и у других ОП) антиинфекционного действия на *Helicobacter pylori* сдерживало его широкое применение в противоязвенном лечении, он не мог быть составляющей частью эрадикационной терапии. В последнее время даларгин находит свое место при лечении длительно незаживающих язв, когда необходимо усиливать репаративные процессы. Так, по мнению профессора О.Н. Минушкина, даларгин целесообразно вводить в комплекс лечения пациентов с язвенной болезнью желудка, резистентных к терапии и при ее недостаточной эффективности, в комплексную терапию больных с дуоденальной язвой, имеющей часто рецидивирующий тип течения [13].

В 90-е годы даларгин начал достаточно активно применяться в лечении острых и хронических панкреатитов, панкреонекрозов. Его клиническое использование в панкреатологии основывается на большом пласте научных изысканий, проведенных несколько ранее. В экспериментальных работах, выполненных на собаках, была показана способность гексапептида угнетать базальную секрецию и ингибировать синтез ферментов поджелудочной железы у животных с интактной железой, а в модели острого геморрагического панкреатита, вызванного введением в вирусного протока аутожелчи, улучшать в поджелудочной железе микроциркуляцию, ограничивать очаги некроза, ускорять резорбцию некротического материала, уменьшать протеолитическую, кининогеназную и антитрипсиновую активность [14]. При сравнительном изучении эффективности даларгина, контрикала, 5-фторурацила продемонстрировано, что только даларгин вызывал положительные изменения в сыворотке крови собак (биохимические показатели) и приостанавливал прогрессирование деструкции экзокринной паренхимы железы. Имеются и другие многочисленные факты, свидетельствующие о способности гексапептида оказывать позитивное влияние на ферментативную активность, микроциркуляцию и лимфоток поджелудочной железы [12].

Все эти фармакологические способности даларгина были подтверждены при лечении различных форм панкреатита [3, 9]. Некоторые авторы считают, что опиоидный пептидный препарат по своей терапевтической активности не уступает аналогу соматостатина – октреотиду [11]. В ряде

работ продемонстрирована эффективность комбинированного применения даларгина и аналогов соматостатина (октреотида и сандостатина), что можно расценивать как перспективное направление в панкреатологии.

Заключая этот раздел статьи, хочется подчеркнуть, что разработка и создание первого в мире синтетического пептидного лекарства, основанного на эндогенном опиоидосодержащем соединении (лейцин-энкефалин), явилась большим достижением отечественной фармакологии и гастроэнтерологии. И можно сказать, что еще не все возможности терапевтической активности даларгина использованы, реальны планы создания неинъекционных форм введения пептида и т. д.

За последнее двадцатилетие лекарства, взаимодействующие с опиоидными рецепторами, стали широко использоваться и в лечении патологии кишечника. Действие опиата на моторику кишечника и его антидиарейное влияние известно с древних времен и на протяжении веков находило применение в медицине. Известно, что опиаты замедляют прохождение кишечного содержимого, усиливая тонус мускулатуры кишечника, при этом эффекты морфина предотвращаются антагонистами опиатных рецепторов.

В кишечнике животных имеется большое число опиатных рецепторов различных популяций, причем соотношение между μ - и δ -рецепторами существенно варьирует у отдельных видов животных. Иммунореактивность энкефалинов была обнаружена в эндокринных клетках ДПК, тощей кишки, в нервных волокнах сплетения Ауэрбаха. Показана возможность образования в кишечнике лейцин- и метионин-энкефалинов [35]. Кроме того, было установлено, что на опиатные рецепторы могут действовать опиоиды пищевого происхождения (экзорфины), в частности казоморфины. Все эти факты дают основание говорить о возможном периферическом действии опиоидов, т. е. опосредованном опиатными рецепторами кишечника [15]. Между тем существуют и противоположные данные о преимущественно центральном действии ОП на кишечные функции [31].

Как уже говорилось выше, ОП обладают отчетливым влиянием как на моторику кишечника, так и на процессы транспорта воды и электролитов. Именно сочетанием этих эффектов агонистов опиатных рецепторов можно объяснить их антидиарейную активность: последняя складывается из увеличения тонуса гладкой мускулатуры (непропульсивной активности) и уменьшения объема внутрикишечной жидкости.

Из синтетических средств на основе опиатов давно известны *лоперамид* (имодиум) и дифеноксилат. Лоперамид – производное фенилпиперидина является агонистом периферических

μ -рецепторов. Для него характерны слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер, отсутствие центральных побочных эффектов, включая наркотическое действие. В системах *in vitro* он хорошо связывается с опиатными рецепторами тканей желудочно-кишечного тракта и мозга, это связывание устраняется налоксоном [25].

Основными показаниями к применению лоперамида являются острая диарея (инфекционная, диарея путешественников, ятрогенная), хроническая диарея (при функциональных кишечных расстройствах, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите), постоперационная (при илеостоме, после ваготомии). Средняя терапевтическая доза составляет 4–6 мг/сут.

Антидиарейное действие и безопасность лоперамида неоднократно доказывались в клинических испытаниях. Заслуживает внимания слепое исследование, в котором сравнивалась эффективность лоперамида, дифеноксилата/атропина и кодеина фосфата в терапии хронической диареи после колэктомии с наложением илеоректального анастомоза. Все три препарата получили положительную оценку, но авторы отдали предпочтение лоперамиду из-за минимального риска развития побочных проявлений [34]. Отсутствие выраженных центральных побочных эффектов, хорошая переносимость, достаточная длительность действия обеспечивают лоперамиду преимущества по отношению к другим агонистам опиоидных рецепторов с антидиарейными свойствами.

Еще одним агонистом опиоидных рецепторов является *дифеноксилат*. Он также оказывает отчетливое антидиарейное действие и мало уступает лоперамиду, но при этом отличается достаточно большим количеством побочных реакций. Так, дифеноксилат увеличивает продолжительность диареи и общих симптомов интоксикации при шигеллезе у человека, опасен при псевдомембранозном колите и т. д. [23]. В составе антидиарейных лекарств его, как правило, комбинируют с атропином. Это повышает эффективность дифеноксилата и снижает риск развития побочных проявлений. Однако в настоящее время наличие более безопасных антидиарейных средств отодвинуло дифеноксилат на второй план.

Интересным агонистом опиоидных рецепторов можно считать *тримебутин*. Препарат обладает неспецифическим сродством к периферическим δ -, μ - и κ -рецепторам и его влияние на моторику желудочно-кишечного тракта обусловлено активацией периферических опиатных рецепторов. Механизм действия состоит в непосредственном влиянии на гладкие мышцы ЖКТ и регуляции нарушений моторики без влияния на ЦНС [22]. В отличие от других опиоидов тримебутин не характеризуется отчетливой селективностью ни к одному из трех типов рецепторов, благодаря чему

может как усиливать, так и угнетать перистальтику. Он препятствует повышению двигательной активности в ответ на прием пищи, что свидетельствует о его антидиарейных свойствах, в то же время при запоре оказывает стимулирующее действие на перистальтику. Тримебутин стимулирует также эвакуаторную функцию желудка.

О коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ крыс при экспериментальной эндотоксемии путем введения тримебутина сообщают Н.С. Тропская и Т.С. Попова [18]. Введение препарата животным в этих условиях расценивается как эффективное, что обусловлено отсутствием патологических паттернов моторики, ускорением нормализации антродуоденальной координации и быстрым восстановлением распространения мигрирующего миоэлектрического комплекса из ДПК в тощую кишку. Кроме того, в опытах на животных показано, что тримебутин снижает висцеральную чувствительность. Помимо этого он стимулирует выброс ряда гормонов пищеварительной системы с прокинети́ческим действием, что является еще одним механизмом его влияния на моторику нижних отделов ЖКТ.

Клинические исследования подтвердили возможность тримебутина влиять на моторику желудочно-кишечного тракта и участвовать в лечении синдрома раздраженной кишки, диареи и т. д. Действие тримебутина на моторную функцию ЖКТ изучалось у 20 больных язвенной болезнью желудка, при этом 10 из них принимали *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), а другие 10 — те же ингибиторы в сочетании с тримебутином. Через 8 нед терапии у больных, получавших ИПП + тримебутин, отмечалось существенное улучшение эвакуаторной и моторной функций желудка. В группе пациентов, принимавших только ИПП, значимых изменений этих показателей не наблюдалось [27]. В другом исследовании зарегистрировано нормализующее влияние тримебутина на моторику сфинктера Одди. В рандомизированном исследовании, проведенном при участии 129 больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженной кишки с преобладанием диареи, была продемонстрирована отчетливая активность и эффективность препарата в ликвидации диареи и абдоминальной боли [38].

Обезболивающий эффект, оказываемый тримебутином, расценивался как один из важнейших для действия на висцеральные органы и объяснялся как периферический. Однако в последние годы появились сообщения о влиянии

тримебутина на центральные структуры (уровень спинного мозга). Данные, указывающие на центральные эффекты этого препарата, требуют дальнейшего подтверждения.

Обезболивающие свойства тримебутина, модулирующее действие на моторные процессы в ЖКТ, свидетельствуют о его широких возможностях при лечении функциональных нарушений пищеварительной системы.

Упомянем еще об одном из препаратов агонистов опиатных рецепторов — *федотозине*, являющемся агонистом κ -рецепторов (молекулярная структура последних похожа на строение сравнительно недавно идентифицированного рецептора под названием «opioid receptor like», или ORL1). Известно, что опиоиды, стимулирующие κ -рецепторы, обладают противовоспалительной активностью в основном путем высвобождения цитокинов [37]. Помимо противовоспалительного эффекта федотозин отличается определенными обезболивающими свойствами благодаря связи с периферическими нервными окончаниями афферентных волокон, входящих в состав *n. vagus* и висцеральных нервных сплетений. Применяется федотозин при лечении синдрома раздраженной кишки, однако его использование ограничено.

В настоящее время ведутся работы по внедрению в клиническую практику антидиарейного препарата, разработанного на основе эндогенного энкефалина. Синтезированное средство представляет собой энкефалиноподобный пентапептид, взаимодействующий преимущественно с δ -рецепторами и получивший название *нифалатид*. В экспериментальных условиях он демонстрирует эффективность в лечении хронической диареи и хорошую переносимость.

Заключение

Итак, в клинической гастроэнтерологии используются как пептидные, так и непептидные лекарства, взаимодействующие с опиатными рецепторами. Можно ожидать, что уже в ближайшем будущем появятся новые лекарственные средства — лиганды опиатных рецепторов, способные эффективно применяться при заболеваниях пищеварительной системы. В первую очередь, это относится к синтетическим селективным пептидным агонистам опиатных рецепторов, отличающихся способностью избирательно и безопасно воздействовать при той или иной патологии желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Буглак Н.П., Богданов Н.Н., Лукаш С.Н. и др. Электрофорез даларгина — метод лечения дуоденальных язв // Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике. — М., 1986. — С. 23–29.
2. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. — М., 2008. — 49 с.
3. Булгаков С.А. Даларгин в панкреатологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19 (прил. 34). — С. 67.
4. Булгаков С.А. Синтетические опиоподобные пептиды

- в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988.
5. Булгаков С.А., Прописнова Е.П., Павлов С.А. Применение двойного слепого контроля для оценки эффективности даларгина в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.* — М., 1986. — С. 17–19.
 6. Булгаков С.А., Теплюк С.Г., Шаталов В.Н. и др. Изучение действия эндорфинов на желудочную секрецию // *Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.* — М., 1981. — С. 33–38.
 7. Виноградов В.А., Полонский В.М. Фармакология нового пептидного противоязвенного препарата даларгина // *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии:* Тез. докл. — Томск, 1985. — С. 164.
 8. Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И. Синтетические пептиды как лекарственные вещества // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.* — М., 1986. — С. 3–7.
 9. Георгадзе А.К., Пермяков Н.К., Пенин В.А. и др. Эффективность даларгина в комплексном лечении больных с различными формами острого панкреатита // *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии:* Тез. докл. — Томск, 1985. — С. 167.
 10. Гребенева Л.С., Максимова Н.Б., Авдеев В.Г. и др. Влияние даларгина на рубцевание дуоденальных язв и некоторые функции желудка и двенадцатиперстной кишки // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.* — М., 1986. — С. 21–23.
 11. Коробов Н.В. Отечественные инновационные лекарственные средства: место даларгина в лечении острого панкреатита // *Вестник науч. центра экспертизы средств мед. применения.* — 2007. — № 4. — С. 93–98.
 12. Курзанов А.Н., Олейник В.А., Виноградов В.А. Влияние даларгина на панкреатическую секрецию // *Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.* — 1986. — № 2. — С. 74–76.
 13. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А. и др. Язвенная болезнь. — М., 1995. — 150 с.
 14. Пермяков Н.К., Титова Г.П., Пенин В.А. и др. Особенности морфологических изменений поджелудочной железы при экспериментальном панкреонекрозе под влиянием лечения даларгином // *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии:* Тез. докл. — Томск, 1985. — С. 104–105.
 15. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. — М.: Наука, 1983. — 270 с.
 16. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. и др. Синтетический пептидный препарат даларгин в лечении язвенной болезни // *Тер. арх.* — 1987. — № 2. — С. 44–48.
 17. Стайн Л., Беллуци Д. Эндорфины мозга и ощущение хорошего самочувствия: психобиологическая гипотеза // *Эндорфины.* — М.: Мир, 1981. — С. 294–307.
 18. Тропская Н.С., Попова Т.С. Тримебутин в коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ при экспериментальной эндотоксемии // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 37–42.
 19. Ярыгин К.Н., Шитин А.Г., Полонский В.М. и др. Влияние периферического введения даларгина на активность орнитиндекарбоксилазы в слизистой двенадцатиперстной кишки крыс с экспериментальными дуоденальными язвами // *Бюлл. АМН СССР.* — 1986. — № 2. — С. 76–78.
 20. Brantl V., Teschemacher H., Henschen A. et al. Novel opioid peptides derived from casein (beta-casomorphines). Isolation from bovine casein peptone. // *Hoppe-Seyler's Ztschr. Physiol. Chem.* — 1979. — N 360. — P. 1211–1216.
 21. Bueno L., Fioramonti J. Action of opiates on gastrointestinal function // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* — 1988. — Vol 2, N 1. — P. 123–139.
 22. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res.* — 1997. — Vol. 25, N 5. — P. 225–246.
 23. Fingl E., Freston J.W. Antidiarrhoeal agents and laxatives: changing concepts // *Clin. Gastroenterol.* — 1979. — N 8. — P. 161–183.
 24. Goldstein A., Jowney L., Pal B.K. Sterospecific and non-specific interactions of the morphine cogener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain // *Proc. Nat. Acad. Sci. US.* — 1971. — N 68. — P. 1742–1745.
 25. Heel R.C., Brogden R.N., Speight T.M. et al. Loperamide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in diarrhea // *Drugs.* — 1978. — N 15. — P. 33–52.
 26. Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W. et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiates agonist activity // *Nature.* — 1975. — N 258. — P. 577–579.
 27. Kamiya T., Nagao T., Andou T. et al. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer // *J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33, N 6. — P. 823–827.
 28. Konturek S.J., Tasler J., Cieszkowski M. et al. Comparison of metionine — enkephalin and morphin in the stimulation of gastric acid secretion in the dog // *Gastroenterology.* — 1980. — N 78. — P. 294–300.
 29. Konturek S.J., Tasler J., Schally A. et al. Enkephalin inhibits the release and action of secretin on pancreatic secretion // *Gastroenterology.* — 1979. — N 7. — P. 1174–1178.
 30. Morley J.E., Levine A.S. Stress — induced eating is mediated through endogenous opiates // *Science.* — 1980. — N 209. — P. 1259–1261.
 31. Schulz R., Wüster M., Herz A. Supersensitivity to opioids following the chronic blockade of endorphin action by naloxone // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1979. — N 306. — P. 93–98.
 32. Shabbazian A., Heinemann A., Schmidhamme H. et al. Involvement of kappa, but not delta — opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea pig intestine // *Br. J. Pharmacol.* — 2002. — N 135. — P. 741–750.
 33. Shea-Donohue P.T., Price R., Dubois A. The role of endogenous opiates in the gastric response to a water load // *Gastroenterology.* — 1981. — N 80. — P. 1282.
 34. Shee C.D., Pounder R. Loperamide, diphenoxylate and codeine phosphate in chronic diarrhea // *Br. Med. J.* — 1980. — N 280 (6213). — P. 524.
 35. Sosa R.P., McKnight A.T., Hughes J. et al. Incorporation of labeled amino acids into enkephalins // *FEBS Lett.* — 1977. — N 84. — P. 195–198.
 36. Terenius L., Wahlstrom A. Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluids // *Acta Pharmacol. Toxicol.* — 1974. — N 35. — P. 55–57.
 37. Walker J.S. Ant-inflammatory effects of opioids // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2003. — N 521. — P. 148–160.
 38. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* — 2007. — Vol. 46, N 11. — P. 899–902.

УДК 616.345-008.6-085.217.34

Патогенетическое значение ацетилхолина и возможности применения холинолитиков при синдроме раздраженного кишечника

Ю.О. Шульпекова

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Acetylcholine in irritable bowel syndrome pathogenesis and the role of cholinoblockers

Yu.O. Shulpekova

Цель обзора. Показать значение нарушений холинергической иннервации в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК).

Основные положения. Важное место в регуляции функций желудочно-кишечного тракта принадлежит не только М-, но и N-рецепторам, локализованным в ганглиях энтерального сплетения, а также на пресинаптических окончаниях холинергических двигательных нейронов. Ацетилхолин – универсальный медиатор, который тесно вовлечен во взаимодействие с другими медиаторами, регулирующими функции кишечника. Роль нарушений холинергической иннервации в патогенезе СРК продолжает активно изучаться.

Данные экспериментов позволяют предположить, что в формировании «субклинического воспаления» в кишечной стенке при СРК, возникновении нарушений перистальтической активности и гипералгезии играет роль измененный ответ иммунных и гладкомышечных клеток в ответ на стимуляцию ацетилхолином.

Заключение. Ацетилхолин представляет собой важнейший медиатор, регулирующий двигательную и секреторную функцию кишечника. Изменение обмена ацетилхолина играет непосредственную роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Применение препаратов, воздействующие на холинергические рецепторы, являются одними из основных средств современной медикаментозной терапии синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, ацетилхолин, холиноблокаторы, гиосцина бутилбромид.

The aim of review. To demonstrate value of disorders of cholinergic innervation in pathogenesis of *irritable bowel syndrome* (IBS).

Original positions. The important place in regulation of gastro-intestinal tract functions belongs not only to M-, but also to N-receptors localized in enteric plexus ganglions and on presynaptic endings of cholinergic motor neurones. Acetylcholine is the universal mediator which is intimately interacts with other mediators regulating intestinal functions. The role of disorders of cholinergic innervation in pathogenesis of IBS is actively investigated by now.

Experimental data allow to assume, that «subclinical inflammation» within intestinal wall at IBS, disturbances of peristaltic activity and hyperalgesia, are related to altered response of immune and smooth-muscle cells to acetylcholine stimulation.

Conclusion. Acetylcholine represents the major mediator regulating motor and secretory function of intestine. Change of acetylcholine metabolism of has immediate value in pathogenesis of IBS. The agents, influencing cholinergic receptors, are one of basic resources of modern pharmaceutical therapy of irritable bowel syndrome.

Key words: irritable bowel syndrome, acetylcholine, cholinoblockers, hyoscine butylbromide.

Шульпекова Юлия Олеговна – кандидат медицинских наук, зав. отделением общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки – Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Косновным механизмам, лежащим в основе клинических проявлений *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), относятся изменения висцеральной чувствительности (гипералгезия), моторики и секреции. Феномен гипералгезии (снижение порога болевой чувствительности в ответ на физиологическое растяжение стенки кишечника) имеет не только клиническое значение, но и используется как диагностический маркер СРК [3, 4, 8]. В качестве непосредственных причин нарушений моторики, секреции и висцеральной гипералгезии рассматривают изменение обмена медиаторов, регулирующих поток входящих болевых стимулов в *центральной нервной системе* (ЦНС), — эндогенных опиоидов, серотонина, тахикининов и др., повышенную восприимчивость к гастроинтестинальным гормонам (вазоинтестинальному пептиду, мотилину) и гиперпродукцию в кишечнике биологически активных нейротропных веществ [3, 4, 6, 8].

При попытке математического моделирования нейрохимических процессов, опосредующих висцеральную гипералгезию, определенных практически значимых результатов не достигнуто. В математическую модель были заложены детальные параметры первичных чувствительных нейронов, интернейронов, интерстициальных клеток Кахалы, мотонейронов, гладкомышечных элементов и электрхимические взаимодействия между ними. Изучался вклад в восприятие боли медиаторов ацетилхолина, серотонина, норадреналина, N-метил-D-аспартата, альфа-аминометилизоксазолпропионовой кислоты и их рецепторов. Согласно полученным результатам, все медиаторы вносили важный вклад в регуляцию болевой чувствительности и перистальтики. Исследователи были вынуждены признать, что математическая модель не способна отразить сложный процесс ноцицепции и не дает дополнительной информации по сравнению с исследованиями *in vitro* и *in vivo* [25].

В основе таких симптомов заболеваний кишечника, как диарея, схваткообразная боль в животе, тенезмы, императивные позывы на дефекацию лежат большие пропульсивные сокращения [32, 33].

Связь обмена серотонина и ацетилхолина в стенке кишечника. 5-гидрокситриптамину (5-НТ), или серотонину, отводится роль едва ли не самого важного регулятора функций *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) как на автономном уровне, так и со стороны ЦНС. В количественном отношении это подтверждает тот факт, что в стенке ЖКТ обнаруживается 95% всех запасов серотонина: 90% содержится в гранулах энтерохромаффинных клеток, 10% — в нейронах кишечных сплетений. Серотонин рассматривается прежде всего как медиатор местного перистальтического рефлекса, при этом основную роль играют

возбуждающие рецепторы 5-НТ_{1р}, 5-НТ₃, 5-НТ₄. Местные рефлекторные цепи способны самостоятельно регулировать функции кишечника, даже в отсутствие нисходящих влияний со стороны ЦНС. Сигналом к высвобождению серотонина из энтерохромаффинных клеток служит механическая или химическая стимуляция рецепторов слизистой оболочки.

В желудочно-кишечном тракте рефлексы, опосредованные серотонином, тесно связаны с обменом ацетилхолина.

Рецепторы 5-НТ_{1р} расположены на окончаниях первичных возбуждающих нейронов в подслизистом сплетении, инициирующих различные перистальтические и секреторные ответы. Активность этих нейронов и их рецепторов меняется под влиянием сигналов, поступающих из спинного мозга, а также различных воспалительных медиаторов.

5-НТ₄ расположены на пресинаптических окончаниях афферентных нервов послезистого сплетения; при стимуляции этих рецепторов происходит высвобождение ацетилхолина и пептида, ассоциированного с геном кальцитонина. Эти медиаторы возбуждают вставочные нейроны энтерального нервного сплетения, затем следуют выброс ацетилхолина и вещества Р из моторных нейронов и сокращение гладкой мускулатуры. Таким образом, влияние рецепторов 5-НТ₄ можно охарактеризовать как «прокинетиическое». Агонисты 5-НТ₄, способствующие высвобождению ацетилхолина за счет стимуляции 5-НТ₄ (цисаприд, мосаприд, рензаприд, тегасерод), предложено применять в качестве прокинетииков.

5-НТ₃ расположены на нейронах межмышечного сплетения и на афферентных окончаниях блуждающего и спинномозговых нервов. Принято считать, что рецепторы этого типа играют роль в передаче в ЦНС разнообразных болевых и болевых ощущений (примером последних может выступать тошнота), в том числе в формировании висцеральной гипералгезии. Для лечения функциональной абдоминальной боли применяют антагонисты 5-НТ₃ — рензаприд, алосетрон, рамосетрон, действующие на периферическом и центральном уровнях.

На интенсивность серотонинергической передачи импульсов в слизистой оболочке и энтеральном нервном сплетении и соответственно на передачу холинергических стимулов при заболеваниях кишечника влияет активность трансмембранного транспортера серотонина (SERT) [17].

В регуляции больших пропульсивных сокращений принимают участие также тахикинины и каннабиноиды, которые опосредуют свое действие на гладкомышечные клетки циркулярного слоя через холинергические нервы [15, 19, 33].

Ацетилхолин — медиатор, без которого сократительная и секреторная активность кишечника была бы практически невозможной. Тесная вов-

леченность ацетилхолина в реализацию основных функций кишечника и его взаимодействие с другими медиаторами лежит в основе продолжающихся научных исследований по изучению роли ацетилхолина в патогенезе СРК.

Ацетилхолиновые рецепторы кишечника представлены преимущественно мускариновыми рецепторами 3-го типа (М3) и ганглионарными никотиновыми рецепторами (N). М3-рецепторы широко представлены также в других периферических тканях и ЦНС. Центральные М3-рецепторы участвуют в регуляции высвобождения нейротрансмиттеров, температуры тела, аппетита. Возбуждение периферических М3-рецепторов вызывает сокращение гладкомышечных клеток, секрецию желез, снижение сосудистого тонуса, миоиз. Внутриклеточная передача сигнала от М3-рецепторов опосредована G-белками и фосфолипазой С [20, 30]. Тот факт, что СРК чаще встречается у женщин, можно объяснить влиянием эстрогенов на активность внутриклеточных медиаторов передачи сигнала от ацетилхолинового рецептора [18].

Существенную роль в регуляции функций ЖКТ играют не только М-, но и N-рецепторы, расположенные в ганглиях энтерального сплетения, а также локализованные пресинаптически на холинергических окончаниях двигательных нейронов. Возбуждение пресинаптических рецепторов усиливает высвобождение ацетилхолина, что рассматривается как «гарантийный механизм» в стратегически важных местах, таких как нервно-мышечный контакт. Ганглиоблокаторы и антидепрессанты снижают функциональную активность пресинаптических никотиновых рецепторов энтерального нервного сплетения и подавляют перистальтическую активность кишечника [24].

В экспериментах на животных изучалось влияние ацетилхолина на сократительную активность толстой кишки. При воздействии медиатора отмечалось нарастание высокоамплитудных, перистальтических сокращений. Добавление ганглиоблокатора превращало эти сокращения в слабые, в фазические [11].

Важное значение ацетилхолина в патогенезе симптомов СРК и других кишечных расстройств подчеркивается клиническими данными. Например, антидепрессанты с антихолинергическим потенциалом зарекомендовали себя как эффективные средства в купировании боли и диареи. Селективные агонисты 5-НТ₄-рецепторов (цисаприд, мосаприд) способствуют высвобождению ацетилхолина из нейронов кишечного нервного сплетения и таким образом проявляют свойства весьма эффективных прокинетики [9, 36].

Воспалительные медиаторы и изменение обмена ацетилхолина. Показано, что при постинфекционном СРК в отдаленном периоде после инфекции отмечаются увеличение содержания

воспалительных медиаторов в кишечной стенке и повышение кишечной проницаемости, что, очевидно, играет роль в патогенезе боли и нарушенный стула [10, 14, 28, 30, 37].

Механизмы расстройств моторики при постинфекционном СРК на клеточном уровне остаются неясными. В исследовании на грызунах, у которых воспроизводилось воспаление в период новорожденности и во взрослом состоянии, была поставлена задача подтвердить гипотезу «пластичности генов», вызывающей изменение возбудимости циркулярных гладкомышечных клеток кишечника. Состояние ткани оценивалось спустя 7 дней (ближайший период) и 6–8 нед (отдаленный период) после индукции воспаления.

Активное воспаление в период новорожденности приводило к формированию гиперреактивности гладкомышечных клеток в ответ на действие ацетилхолина в отдаленном периоде; воспаление в период новорожденности сопровождалось повышением уровня норадреналина в плазме и вазоактивного интестинального пептида в собственной пластинке. Этот процесс во взрослом периоде также приводил к формированию гиперреактивности гладких миоцитов, отчасти регрессировавшей в отдаленном периоде. Слабо и умеренно выраженное воспаление не оказывало влияния на новорожденных грызунов, но вызывало гиперреактивность в ответ на воздействие ацетилхолина у взрослых, в дальнейшем постепенно полностью разрешавшуюся. Гиперреактивность на ацетилхолин характеризовалась нарастанием скорости пассажа по толстой кишке, частоты дефекаций, повышением скорости транскрипции ключевых клеточных сигнальных белков, стимулирующих поступление кальция и активность сократительных белков. У взрослых животных экспериментальное воспаление сопровождалось классическим воспалительным ответом, который отсутствовал у новорожденных.

Авторы пришли к выводу, что в условиях активного воспаления при условии незрелости иммунной системы и в состоянии стресса формируется измененная транскрипция ключевых клеточных белков – регуляторов возбудимости и сократимости циркулярного мышечного слоя толстой кишки под действием ацетилхолина [13].

В одной из работ на крысах с врожденным отсутствием мастоцитов (Ws/Ws) и в контрольной группе (+/+) изучалась роль тучных клеток в развитии постинфекционного СРК, в частности в «ремоделировании» холинергических и пептидергических нейротрансмиттеров в условиях острого стресса (преходящая кишечная инвазия с помощью заражения *Trichinella spiralis*). На 100-й день в течение 2 ч крысы подвергались острому температурному стрессу. Оценивались образцы терминальной части подвздошной кишки (гистологическое исследование, подсчет числа

тучных клеток, анализ содержания IL-1-beta, IL-10). У крыс с сохраненными тучными клетками наблюдался дисбаланс между содержанием ацетилхолина и субстанции P, а также признаки иммунного воспаления низких градаций [23].

Выдвинуто предположение, что на содержание провоспалительных цитокинов в стенке кишечника при СРК может, в свою очередь, оказывать влияние холинергическая система кишечника, в частности функциональное состояние мускариновых рецепторов. В работе американских авторов изучался уровень продукции гормона роста и цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 у пациентов с СРК и в группах контроля (здоровые добровольцы и пациенты с депрессией). Секреция этих биологически активных веществ оценивалась также после стимуляции антихолинэстеразным средством пиридостигмином и антагонистом мускариновых рецепторов проциклидином. Исходный уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 оказался достоверно выше при СРК ($p < 0,01$). Пиридостигмин стимулировал высвобождение IL-6 и гормона роста, но не IL-8 и IL-10; его действие оказалось заметно более выраженным в группе больных с СРК. Уровень IL-6 после введения пиридостигмина существенно коррелировал с выраженностью клинических проявлений СРК ($p < 0,01$). Проциклидин блокировал высвобождение IL-6 [16].

Применение антихолинергических препаратов в лечении СРК. Антихолинергические препараты и средства прокинетики входят в разряд основных средств лечения СРК. Помимо нормализации перистальтики блокаторы мускариновых рецепторов проявляют отчетливый анальгетический эффект [25, 26].

В медицине с древних времен применяются препараты растительного происхождения, оказывающие лечебное действие при заболеваниях кишечника. В современных условиях показано, что основные эффекты растительных препаратов обусловлены именно холинолитическими свойствами. Швейцарские специалисты по фитотерапии, которые изучали биохимические аспекты действия комбинированного препарата растительного происхождения STW 5 (Iberogast), подчеркивают, что его благоприятное влияние на устранение симптомов неязвенной диспепсии и СРК в большой степени обусловлено блокадой М3-рецепторов желудочно-кишечного тракта [31]. Масло перечной мяты обладает доказанной эффективностью в лечении спастической боли в животе и нормализации стула при СРК. Лечебный потенциал мяты во многом связан с ее антихолинергическим действием.

Во избежание нежелательных реакций предпочтение отдается антихолинергическим препаратам с наиболее высоким сродством к М3-рецепторам, с низкой степенью системной абсорбции, не про-

никающим через гематоэнцефалический барьер. Сферы применения антагонистов М3-рецепторов включают лечение гиперактивного мочевого пузыря, бронхиальной обструкции, спастической боли при заболеваниях ЖКТ, мочевыводящих путей. Селективность в отношении М3-рецепторов позволяет избежать нежелательного действия на центральные М1-рецепторы (когнитивные расстройства) и сердечные М2-рецепторы (тахикардия).

Среди современных холиноблокаторов этим фармакокинетическим параметрам в наибольшей степени отвечает гиосцина бутилбромид (бускопан). Препарат, представляющий собой четвертичное аммониевое производное растительного алкалоида скополамина [1, 2, 35], является конкурентным блокатором М3-рецепторов. Показано, что он проявляет также свойства неконкурентного блокатора никотиновых рецепторов в той же концентрации, в которой подавляет мускариновые рецепторы [38].

Степень абсорбции гиосцина бутилбромида из ЖКТ при приеме внутрь составляет 8–10%. Такой уровень абсорбции обеспечивает преимущественно местное действие и существенно снижает вероятность влияния препарата на другие периферические ткани (экзокринные железы, зрачок и др.).

Сродство бускопана к N-холинорецепторам при условии низкой степени абсорбции из кишечника обеспечивает местный ганглиоблокирующий эффект — на уровне нейронов энтерального сплетения, что усиливает его спазмолитическое и антисекреторное действие [38].

Особое молекулярное строение гиосцина бутилбромида позволяет действующему веществу накапливаться в стенке ЖКТ, преимущественно в местах спазма [1, 2, 35].

Хотя с 1960-х годов бускопан применяется в качестве спазмолитика, треть врачей из Европы и США, по данным маркетингового исследования, назначают его при СРК для купирования болевого синдрома [7]. Эффективность препарата в устранении боли при СРК и других заболеваниях, протекающих со спастической болью, подтверждена в ряде клинических исследований.

В 1976 г. А. Miyoshi представил результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования гиосцина бутилбромида в лечении спастической абдоминальной боли. Препарат оказался эффективным в 60,8% случаев, плацебо — в 40,8% (различие статистически достоверно) [27].

В 2000 г. опубликован систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований лекарственных методов лечения СРК, в котором сделано заключение, что назначение гиосцина бутилбромида в комбинации с лоразепамом и объемным слабительным (Ispaghula) приводит к достоверному улучшению течения болезни [21].

По данным мета-анализа Т. Rouyard и соавт., опубликованным в 2001 г., лечение СРК гио-

сцина бутилбромидом в дозе 30–40 мг/сут на протяжении 4 нед по эффективности достоверно превышает плацебо и при этом не отличается по переносимости.

В 2007 г. вышел в свет обзор G.N. Tytgat, в котором изложены фундаментальные сведения о клинической фармакологии, клинической эффективности, безопасности и режиме дозирования гиосцина бутилбромида. Проанализированы результаты 10 плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности препарата в лечении спастической боли в животе при различных заболеваниях – СРК, язвенной болезни желудка, гастропатии и некоторых других (участвовали 3699 человек). В некоторых исследованиях гиосцин назначали в сочетании с парацетамолом, amitриптилином, лоразепамом. В целом гиосцин бутилбромид обеспечивал обезболивание достоверно чаще плацебо. При недостаточном эффекте монотерапии гиосцином в дозе 30 мг/сут можно ожидать улучшения результата в случае добавления парацетамола в дозе 1500 мг/сут. По данным приведенных наблюдений переносимость гиосцина не отличалась от плацебо, а развитие побочных действий наблюдалось очень редко, что подтверждается также результатами постмаркетингового анализа [32]. Установлено, что гиосцина бутилбромид оказывает двоякое лечебное действие: подавляет моторику кишечника (за счет блокады мускариновых рецепторов) и уменьшает восприятие боли (за счет блокады передачи импульсов на уровне нервных ганглиев) [32, 35].

В современной гастроэнтерологии сложилась концепция, согласно которой своевременное назначение спазмолитиков при СРК способствует профилактике формирования нейрогенного воспаления и хронической боли за счет уменьшения потока болевых импульсов в ЦНС. Весьма интересны результаты исследования российских врачей, которые изучали влияние на висцеральную чувствительность спазмолитиков различных фармакологических групп. В работе приняли участие 180 пациентов, страдающих СРК. Больные были разделены на подгруппы, получавшие гиосцина бутилбромид в дозе 60 мг/сут или мебеверин 400 мг/сут, или пинаверия бромид 300 мг/сут. Продолжительность лечения составила 2 нед.

Интенсивность боли в животе оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы, порог восприятия боли – с помощью баллоно-дилатационного теста. При СРК с преобладанием диареи холинолитик полностью устранил боль у 70% больных и привел к нормализации порога боле-

вой чувствительности у 65% пациентов. В случаях преобладания запоров более эффективными оказались блокаторы натриевых каналов (купирование болевого синдрома в 65%, нормализация порога восприятия боли в 50% случаев), а при СРК с преобладанием боли и метеоризма – блокаторы кальциевых каналов (устранение боли у 40%, нормализация болевого порога у 55% больных). Достоверного влияния на частоту стула и метеоризм не отмечено. Таким образом, назначение спазмолитических препаратов способствовало уменьшению висцеральной чувствительности при различных вариантах СРК, а холинолитик (гиосцина бутилбромид) оказался наиболее эффективным в лечении СРК с диареей [5].

Обезболивающее действие гиосцина бутилбромида ярко продемонстрировано в слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием более 1500 больных, результаты которого опубликованы в 2006 г. В данной работе была поставлена цель: у пациентов с рецидивирующими схваткообразными болями в животе сравнить эффективность и переносимость гиосцина бутилбромида при пероральном приеме в дозе 10 мг 3 раза в день, парацетамола в дозе 500 мг 3 раза в день и их комбинации с плацебо. В другое исследование включено 1935 больных, которым в течение 1 нед проводилось лечение гиосцина бутилбромидом и плацебо (период run-in). В дальнейшем больные, у которых сохранялись боли ($n=1644$), были разделены на 4 группы соответственно назначенной терапии: гиосцин ($n=416$), парацетамол ($n=406$), гиосцин + парацетамол ($n=407$), плацебо ($n=415$). Продолжительность лечения составила 3 нед, еженедельно проводился анализ выраженности боли и частоты рецидивов на основании субъективной оценки пациентами. Согласно полученным результатам, в группах активного лечения наблюдалось достоверное уменьшение выраженности боли по сравнению с плацебо ($p<0,0001$) и частоты ее рецидивов по сравнению с плацебо ($p<0,0001$). К 3-й неделе терапии обезболивающий эффект гиосцина сравнивался с эффектом парацетамола, что свидетельствует о его самостоятельном анальгетическом потенциале (по-видимому, за счет первичного спазмолитического действия), который проявляется спустя определенный промежуток времени [29].

Продолжаются разработки новых высокоселективных М3-холиноблокаторов. Последняя генерация представлена замифенацином, рифенацином, препаратом УМ-905, проходящими различные фазы клинических испытаний [12, 22].

Список литературы

1. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Синдром раздраженного кишечника с позиции практикующего врача // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 13, № 27.
2. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 35–38.
3. Белоусова Е.А. Абдоминальная боль в практике терапевта // Врач. – 2002. – № 2. – С. 16–20.
4. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс, 2001. – С. 54–82.
5. Макаручук П.А., Халиф И.Л., Михайлова Т.Д., Головенка О.В. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 45–51.
6. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В. Коморбидность дисфункциональных расстройств органов пищеварения // Болезни органов пищеварения. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 37–42.
7. Румянцев В.Г. Синдром раздраженного кишечника: путь к Римским критериям III // Фарматека. – 2008. – № 10. – С. 16–23.
8. Синдром раздраженного кишечника: Учебное пособие / Под ред. И.В. Маева. – М., 2004.
9. Шентулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Рус. мед. журн. – 2001. – № 12. – С. 538–544.
10. Akiho H., Deng Y., Blennerhassett P. et al. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of post infective gut dysfunction // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129, N 1. – P. 131–141.
11. Benabdallah H., Messaoudi D., Gharzouli K. The spontaneous mechanical activity of the circular smooth muscle of the rabbit colon in vitro // Pharmacol. Res. – 2008. – Vol. 57, N 2. – P. 132–141.
12. Callahan M.J. Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 35, N 1 (suppl.). – P. 58–67.
13. Choudhury B.K., Shi X.Z., Sarna S.K. Gene plasticity in colonic circular smooth muscle cells underlies motility dysfunction in a model of postinfective IBS // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – Vol. 296, N 3. – P. 632–642.
14. Crentsil V. Will corticosteroids and other anti-inflammatory agents be effective for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome? // Med. Hypotheses. – 2005. – Vol. 65, N 1. – P. 97–102.
15. De Schepper H.U., De Winter B.Y., Seerden T.C. et al. The role of tachykinins in circular muscle contractility of the murine ileum: a functional investigation // Auton Neurosci. – 2006. – Vol. 126–127. – P. 273–276.
16. Dinan T.G., Clarke G., Quigley E.M. et al. Enhanced cholinergic-mediated increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, N 10. – P. 2570–2576.
17. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39, N 5 (suppl. 3). – P. 184–193.
18. Gibbs R.B. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis // Endocr. Rev. – 2010. – Vol. 31, N 2. – P. 224–253.
19. Hunt R.H., Tougas G. Evolving concepts in functional gastrointestinal disorders: promising directions for novel pharmaceutical treatments // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16, N 6. – P. 869–883.
20. Ishii M., Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors // Curr. Pharmaceut. Des. – 2006. – Vol. 12, N 28. – P. 3573–3581.
21. Jaitwala J., Imperiale T., Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systemic review of randomized, controlled trials // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 136–147.
22. Kobayashi S., Ikeda K., Suzuki M. et al. Effects of YM905, a novel muscarinic M3-receptor antagonist, on experimental models of bowel dysfunction *in vivo* // Jpn. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 86, N 3. – P. 281–288.
23. Leng Y.X., Wei Y.Y., Chen H. et al. Alteration of cholinergic and peptidergic neurotransmitters in rat ileum induced by acute stress following transient intestinal infection is mast cell dependent // Chin. Med. J. (Engl). 2010. – Vol. 123, N 2. – P. 227–33.
24. Mandl P., Kiss J.P. Role of presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of gastrointestinal motility // Brain Res. Bull. – 2007. – Vol. 72, N 4–6. – P. 194–200.
25. Miftahof R., Akhmadeev N.R. Neurochemical bases of visceral nociception: mathematical model // J. Theor. Biol. – 2007. – Vol. 249, N 2. – P. 343–360.
26. Mitch C.H., Brown T.J., Bymaster F.P. et al. Muscarinic analgesics with potent and selective effects on the gastrointestinal tract: potential application for the treatment of irritable bowel syndrome // J. Med. Chem. – 1997. – Vol. 40, N 4. – P. 538–546.
27. Miyoshi A. A multi-centre, double-blind evaluation against placebo of the therapeutic effect of hyoscine-N-butylbromide in patients with abdominal pain // Pharmatherapeutica. – 1976. – Vol. 1, N 1. – P. 46–51.
28. Motzer S.A., Jarrett M., Heitkemper M.M., Tsuji J. 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.
29. Mueller-Lissner S., Tytgat G.N., Paulo L.G. et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 1741–1748.
30. Ohman L., Isaksson S., Lundaren A. et al. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 10. – P. 980–986.
31. Peretto I., Petrillo P., Imbimbo B.P. Medicinal chemistry and therapeutic potential of muscarinic M3 antagonists // Med. Res. Rev. – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 867–902.
32. Sarna S.K. Enteric descending and afferent neural signaling stimulated by giant migrating contractions: essential contributing factors to visceral pain // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – Vol. 292, N 2. – P. 572–581.
33. Sarna S.K. Tachykinins and *in vivo* gut motility // Dig. Dis. Sci. – 1999. – Vol. 44, N 8 (suppl.). – P. 114–118.
34. Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N. et al. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors // Phytomedicine. – 2006. – Vol. 13 (suppl. 5). – P. 51–55.
35. Tytgat G. Hyoscine butylbromide. A review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. – 2007. – Vol. 67, N 9. – P. 1343–1357.
36. Ueno N., Inui A., Satoh Y. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 87, N 1. – P. 27–32.
37. Van der Veek P.P., van den Bera M. et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 10. – P. 980–986.
38. Weiser T., Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells // Neurosci. Lett. – 2009. – Vol. 450, N 3. – P. 258–261.

УДК 616.36-002.1

Острый гепатит неуточненной этиологии

Е.В. Цыганова¹, О.О. Знойко¹, Н.Д. Ющук¹, К.Р. Дудина¹, М.Г. Исагулянц²,
Н.В. Петракова², Т.В. Петрова³, М.И. Михайлов⁴

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии;

²ГУ Институт вирусологии им Д.И. Ивановского РАМН, Москва;

³НПО «ДНК-Технология», Москва;

⁴Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.)

Acute hepatitis of non-specified etiology

Ye.V. Tsyganova, O.O. Znoyko, N.D. Yushchuk, K.R. Dudina, M.G. Isagulyants,
N.V. Petrakova, T.V. Petrova, M.I. Mikhaylov

Цель исследования. Оценить патогенетическое и диагностическое значение обнаружения компонентов гепатотропных вирусов (ДНК, РНК, антигенов) и противовирусного иммунного ответа при остром гепатите неуточненной этиологии методами иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и Т-клеточной пролиферации лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами HCV.

Материал и методы. В исследование были включены больные острым гепатитом неуточненной этиологии – ОГНЭ ($n=42$), пациенты с острым гепатитом С ($n=33$) и острым гепатитом В ($n=36$), которые составляли группы сравнения, а также контрольная группа здоровых лиц ($n=15$). Обследование паци-

Aim of investigation. To estimate pathogenic and diagnostic value of detection of hepatotropic viruses components (DNA, RNA, antigens) and antiviral immune response at acute hepatitis of non-specified etiology by the methods of *enzyme-linked immunoassay* (EIA), *polymerase chain reaction* (PCR) and T-cellular lymphocytes proliferation in response to HCV antigens stimulation.

Methods. Overall 42 patients with *acute hepatitis of not specified etiology* (AHNSE) were included in original study. Thirty three patients with acute hepatitis C and 36 patients with acute hepatitis B made groups of comparison, control group included 15 healthy persons. Investigation of patients with acute hepatitis of non-specified etiology included clinical, epidemiologic,

Цыганова Елена Валерьевна – старший лаборант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (МГМСУ). Контактная информация для переписки: TsyganovaElena@yandex.ru

Знойко Ольга Олеговна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ

Ющук Николай Дмитриевич – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ

Дудина Кристина Романовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ

Исагулянц Мария Георгиевна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник группы химии вирусных нуклеиновых кислот и белков ГУ «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН». Контактная информация для переписки: Москва, ул. Гамалеи, 16

Петракова Наталия Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник группы химии вирусных нуклеиновых кислот и белков ГУ «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН». Контактная информация для переписки: Москва, ул. Гамалеи, 16

Петрова Татьяна Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая отделом ПЦР-исследований многопрофильной диагностической лаборатории, Государственный научный центр «Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России». Контактная информация для переписки: Москва, Каширское ш., 24, корп. 2

Михайлов Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор, директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН (ИПВЭ). Контактная информация для переписки: 142782, Московская область, Ленинский район, 27 км. Киевского шоссе, ИПВЭ

ентов с острым гепатитом неуточненной этиологии включало клинико-эпидемиологический, стандартный лабораторный, серологический методы; молекулярно-биологический метод (РНК вирусов гепатитов А, С, Е, G; ДНК вирусов гепатита В, ТТV, CMV, EBV, HHV 1, 2, 6 и 8-го типов, PV B-19, NV-f – качественный анализ); метод иммунофлюоресценции (определение антимитохондриальных и антинуклеарных антител); иммунологические методы (лабораторные диагностические) – раздельное определение в сыворотке крови методом ИФА специфических антител на спектр индивидуальных антигенов HCV, включающих структурные и неструктурные белки и пептиды из их состава, представляющие весь полипротеин HCV (всего 38 антигенов – 34 антигена HCV и 4 контрольных антигена); исследование Т-клеточного иммунного ответа на антигены HCV методом бласттрансформации лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами HCV с количественной оценкой секреции цитокинов; инструментальный метод – ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Выводы. В результате исследования в структуре больных острым гепатитом, не выезжавших в эндемичные регионы, выявлен вирусный гепатит E – в 4,8% случаев с использованием ИФА, в том числе в 2,4% одновременно методами ИФА и ПЦР. Можно предполагать, что доля острой HCV-инфекции с атипичным серологическим профилем (по данным коммерческих тест-систем) составляет у больных ОГНЭ 17%, а при условии введения мультипараметрического диагностического критерия, включающего 6 параметров, – 43,5%.

Ключевые слова: острый гепатит неуточненной этиологии, вирусный гепатит, иммунный ответ, цитокины.

Вирусные гепатиты традиционно являются одной из наиболее острых проблем здравоохранения. В качестве этиологических факторов вирусных гепатитов рассматриваются как минимум 8 агентов (HAV, HBV, HDV, HCV, HEV, HGV, TTV и SENV, NV-f), 6 из которых передаются парентеральным путем. Однако до настоящего времени роль отдельных вирусов (HGV, TTV и SENV, NV-f) и их сочетаний в развитии поражения печени не вполне ясна и требует дальнейшего уточнения.

Особое место в практике клиницистов занимают *острые гепатиты неуточненной этиологии* (ОГНЭ). Известно, что в Российской Федерации их удельный вес последовательно увеличивается – с 1–2,2% в 1993–1997 гг. до 4,1–4,2% в 2004–2005 гг. и 5,7–6,7% в 2006–2008 гг. [2]. Некоторая доля больных (15–20%), перенесших явно посттрансфузионный гепатит, остается серонегативной в отношении всех маркёров известных вирусных гепатитов человека [1], и даже при использовании самых современных методов диагностики в ряде случаев невозможно установить этиологию гепатита.

routine laboratory, serological methods; molecular biological method (RNA of hepatitis A, C, E, G viruses; DNA of hepatitis B virus, TTV, CMV, EBV, HHV of 1, 2, 6 and 8 types, PV B-19, NV-f – qualitative analysis); method of immunofluorescence (assessment of antimitochondrial and antinuclear antibodies); immunologic methods (laboratory diagnostic methods) – independent assessment of specific antibodies for individual HCV antigens spectrum, including structural and unstructural proteins and compound peptides, representing the whole HCV polyprotein (overall 38 antigens: 34 HCV antigens and 4 control antigens) in blood serum by EIA method; investigation of T-cellular immune response to HCV antigens by blast-cell lymphocytes transformation method under stimulation by HCV antigens with quantitative evaluation of cytokine secretion; instrumental method – ultrasound investigation of abdominal organs.

Conclusions. As a result of the study within the group of patients with acute hepatitis, that never visited precinctive regions, viral hepatitis E was revealed by EIA in 4,8% of cases, including 2,4% when it was detected both by EIA and PCR. It is possible to assume, that the portion of acute HCV-infection with atypical serological profile (according to commercial tests-systems data) reaches 17% of AHNSE patients, and at application of multiparametric diagnostic criterion, including 6 parameters, – 43,5%.

Key words: acute hepatitis of non-specified etiology, viral hepatitis, immune response, cytokines.

С точки зрения интересов как фундаментальной медицины, так и практического здравоохранения углубленное обследование больных ОГНЭ крайне актуально в аспекте детального изучения иммунного ответа на антигены вирусов – кандидатов в этиологические агенты гепатитов, а также в плане клинического значения выявления генетического материала данных возбудителей в крови больных. Результаты подобных исследований, возможно, приведут к внедрению в практику новых подходов при обследовании больных.

В исследованиях последнего десятилетия, посвященных изучению HCV-инфекции, многими авторами демонстрируется, что при наличии РНК HCV в крови нередко отсутствуют антитела к HCV [3, 5, 7]. В ряде работ убедительно показано, что в остром периоде заболевания предиктором реконвалесценции от гепатита С является мощный Т-клеточный ответ на антигены HCV [4, 10–12], который может регистрироваться при отсутствии в крови больных как серологических маркёров HCV, так и РНК HCV [6, 8].

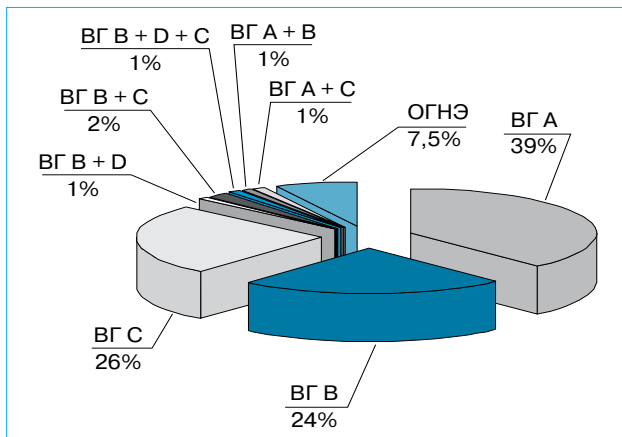


Рис. 1. Этиологическая структура острых гепатитов по данным ИКБ № 1 в 2005–2006 гг. ($n = 1392$)

В настоящее время регистрируемый специфическими методами Т-клеточный ответ на антигены HCV в отсутствие антител к вирусу гепатита С рассматривается, с одной стороны, в качестве доказательства предшествующей встречи с HCV, а с другой, в качестве мощного защитного фактора, предотвращающего возможность повторного инфицирования человека. Это продемонстрировано, в частности, на лицах, длительно употребляющих внутривенно психоактивные вещества при отсутствии у них анти-HCV и РНК HCV в крови, но наличии Т-клеточного ответа [5], а также на группе работников клинической лаборатории, контактирующих с кровью больных, у которых в отсутствие РНК HCV и анти-HCV регистрируется Т-клеточный ответ, причем более мощный, чем у больных хроническим гепатитом С [9].

Изучение Т-клеточного ответа на стимуляцию антигенами HCV лимфоцитов крови у больных ОГНЭ ранее не проводилось и в настоящем исследовании это сделано впервые. Кроме того, HCV-инфекция с атипичным серологическим профилем впервые рассматривается в качестве этиологического фактора ОГНЭ.

Цель работы — оценить патогенетическое и диагностическое значение обнаружения компонентов гепатотропных вирусов (ДНК, РНК, антигенов) и противовирусного иммунного ответа при остром гепатите неуточненной этиологии методами иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и Т-клеточной пролиферации лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами HCV.

Материал и методы исследования

В течение 2005–2006 гг. в Инфекционной клинической больнице № 1 г. Москвы были обследованы 1392 больных острым гепатитом. Этиологическая структура острых гепатитов представлена на рис. 1.

В исследование были включены: больные острым гепатитом неуточненной этиологии ($n=42$), пациенты с острым гепатитом С ($n=33$) и острым гепатитом В ($n=36$), а также здоровые лица, составившие группу контроля ($n=15$). Группа больных ОГНЭ была сформирована с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения: клиническая картина желтушной формы острого гепатита, более чем 10-кратное повышение активности АлАТ, отсутствие маркеров острых вирусных гепатитов А, В, С при первичном обследовании, возможность динамического наблюдения за пациентом в течение не менее 6 мес, письменное информированное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелые соматические и психические заболевания, в том числе онкологическая и аутоиммунная патология по данным анамнеза, признаки острой и хронической алкогольной интоксикации, наркозависимость, химиотерапия и системная гормональная терапия в течение 6 мес перед заболеванием, наличие ВИЧ-инфекции и сифилиса. В группу контроля вошли здоровые лица с отсутствием маркеров вирусных гепатитов А, В, С по данным коммерческих тест-систем.

Обследование пациентов с острым гепатитом неуточненной этиологии осуществлялось по следующей схеме: в первые 10 дней желтушного периода, через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара. В каждом образце крови определяли биохимические показатели, HBsAg и анти-HCV методом ИФА. Трехжды (в первые 10 дней желтушного периода и через 3 или 6 мес) проводилось исследование на наличие нуклеиновых кислот гепатотропных вирусов методом ПЦР, определение антител к некоторым гепатотропным вирусам методом ИФА. В качестве основных применялись: метод клинико-эпидемиологического обследования пациентов (сбор анамнеза, оценка состояния и жалоб, физикальный осмотр); стандартный лабораторный метод (общеклинический и биохимический анализы крови); серологический метод (определение маркеров вирусных гепатитов А, В, С, D, E, антител к EBV, PV B-19, вирусу клещевого энцефалита, вирусу лихорадки Западного Нила, вирусу лихорадки Денге, вирусу Крым-Конго геморрагической лихорадки методом ИФА); молекулярно-биологический метод (РНК вирусов гепатитов А, С, E, G; ДНК вирусов гепатита В, TTV, CMV, EBV, HHV 1, 2, 6 и 8-го типов, PV B-19, NV-f — качественный анализ); метод иммунофлюоресценции (определение антимитохондриальных и антинуклеарных антител); иммунологические (лабораторные диагностические) методы — раздельное определение в сыворотке крови методом ИФА специфических антител на спектр индивидуальных антигенов HCV, включающий структурные и неструктурные белки и пептиды из их состава, представляющие весь

Таблица 1

Лабораторные показатели
больных острым гепатитом неуточненной этиологии в остром периоде ($n = 42$)

Показатель	Диапазон колебаний	Среднее значение
АЛАТ, мкмоль/(мин·л)	603–5242	1809±76
АсАТ, мкмоль/(мин·л)	97–4193	1369±94
Общий билирубин, мкмоль/л	64–408	152±27
ЩФ, мкмоль/(мин·л)	149–528	204±28
γ -ГТП, мкмоль/(мин·л)	119–801	322±36
Протромбиновый индекс	96–109	99±7
Общий белок	67–86	76±12
Количество эритроцитов, $\times 10^6/\text{мм}^3$	3,96–5,02	5,0±0,1
Количество лейкоцитов, $\times 10^3/\text{мм}^3$	5,6–12,3	6,75±0,5
Количество тромбоцитов, $\times 10^3/\text{мм}^3$	192–341	198,9±14,9
Гемоглобин, г/л	121–176	124,7±9,3

полипротеин HCV (всего 38 антигенов – 34 антигена HCV и 4 контрольных антигена)*; исследование Т-клеточного иммунного ответа на антигены HCV методом бласттрансформации лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами HCV** с количественной оценкой секреции цитокинов; инструментальный метод – ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе пациентов с острым гепатитом неуточненной этиологии ($n=42$) соотношение мужчины/женщины было 15/27. Преобладали лица в возрасте 40–59 лет – 19 человек (45,2%), в возрасте 15–40 лет было 12 (28,6%) и в возрастной группе 60 лет и старше – 11 (26,5%).

Больные ОГНЭ поступали в стационар от 3-го до 18-го дня болезни (в среднем на $7,4 \pm 0,3$ день),

от 1-го до 9-го дня желтухи (в среднем на $2,8 \pm 0,2$ день). У 29 (69%) пациентов продолжительность преджелтушного периода составила $4,5 \pm 0,4$ дня (от 1 до 14 дней), у 13 (31%) он отсутствовал. Длительность желтушного периода составила $13,8 \pm 0,7$ дня. В продромальном периоде преобладали диспептический и интоксикационный синдромы. В желтушном периоде интенсивность симптомов уменьшалась.

Из анамнеза больных известно, что у 74% из них ($n=31$) проводились парентеральные вмешательства в течение 6 мес до возникновения первых симптомов заболевания. Все пациенты отрицали употребление алкоголя в количестве более 30 г в сутки (в пересчете на этанол) и психоактивных веществ. На прием различных лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) на протяжении 6 мес до развития симптомов заболевания указывали 28,6% больных ($n=12$). Препараты с возможным гепатотоксичным действием (антимикробные, противопротозойные и нестероидные противовоспалительные средства – НПВС) применяли 3 пациента в течение не более 2 дней в продромальном периоде. Среди применяемых антимикробных и противопротозойных препаратов были названы ципрофлоксацин и метронидазол, а среди НПВС – парацетамол. В группу биологически активных добавок входили: капилар (дигидрохверцетин) и флоравит (БАД, содержащая фосфолипиды, антиоксиданты, эссенциальные полиеновые кислоты, ферменты, полисахариды, микроэлементы, витамины), а также концентрированный настой чистотела.

Средний койко-день составил $15 \pm 4,3$ дня (от 6 до 22). Средние показатели активности АсАТ и АЛАТ в крови у больных ОГНЭ в остром периоде составили 1369 ± 94 (97–4193) и 1809 ± 76 (603–5242) мкмоль/(мин·л) соответственно, средние

* Белки нуклеокапсида/core HCV, оболочки E1 и E2, неструктурные белки NS3, NS4, NS5A и NS5B. Пептиды представляли участки полипротеина HCV (в аминокислотных остатках – ак): 774–796 и 802–821 HCV 1a и 1b генотипов; 1–20, 13–33, 34–56, 63–80, 67–81, 76–90, 106–126, 129–145, 140–160, 155–177 белка нуклеокапсида/core; 1030–1058¹, 1073–1097², 1098–1132³, 1157–1178⁴, 1184–1218⁵, 1227–1252⁶, 1241–1280⁷, 1287–1313⁸, 1304–1330⁹, 1349–1379¹⁰, 1382–1415¹¹, 1438–1471¹², 1473–1497¹³, 1482–1510¹⁴, 1515–1546⁵, 1544–1579¹⁶, 1584–1619¹⁷, 1632–1657¹⁸ белка NS3 HCV генотипа 1b и консенсусные пептиды HVR-N и HVR-C, представляющие гипервариабельную петлю 1 белка оболочки E2).

** Для стимуляции лимфоцитов использовали смеси пептидов (пулы): core HCV пул № 1, представляющий пептиды, перекрывающие участок ак 1–56; № 2 – ак 63–126, № 3 – ак 129–177; NS3 пул № 1, представляющий пептиды, перекрывающие участок ак 1030–1132, № 2 – ак 1157–1218, № 3 – 1227–1313, № 4 – 1304–1415, № 5 – 1438–1510, № 6 – 1515–1579 и № 7 – 1584–1657, а также индивидуальные белковые антигены: core HCV, NS3, NS4, NS5A и NS5B.

значения показателей γ -ГТП и ЩФ – 204 ± 28 (149–528) и 322 ± 36 (119–801) мкмоль/(мин·л), билирубина – 152 ± 27 (64–408) мкмоль/л. Параметры клинического анализа крови были в пределах нормы (табл. 1).

В желтушном периоде у 4 из 42 пациентов выявлена РНК HCV (9,5%), у 1 (2,4%) – РНК HAV, при повторном обследовании этих пациентов на маркёры вирусных гепатитов методом ИФА в стационаре у 4 были обнаружены анти-HCV и у 1 – анти-HAV IgM.

У 1 (2,4%) больного в сыворотке крови определялась РНК HGV, у 1 (2,4%) – ДНК HHV 6-го типа, сочетание РНК HEV и ДНК EBV выявлено у 1 (2,4%) пациентки, РНК HGV и ДНК EBV – у 1 (2,4%) больного. У 2 (4,8%) обследованных найдена ДНК PV B19. Генетического материала HDV, HHV 1, 2 и 8-го типов, CMV, TTV, NV-f не обнаружено ни у одного пациента. Таким образом, генетический материал ряда гепатотропных вирусов выявлен у 33,5% больных ОГНЭ.

При обследовании в первые 10 дней желтушного периода у больных отсутствовали маркёры гепатитов А, В, С (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBscore IgM и G, анти-HCV). При повторном обследовании на маркёры вирусных гепатитов к 12-му дню пребывания в стационаре у 1 пациента найдены анти-HAV IgM (2,4%), к 14-му дню у 4 (9,5%) человек выявлены анти-HCV. Ретроспективно в замороженных образцах сывороток крови больных ОГНЭ в 3 (7,1%) случаях были обнаружены антитела (IgM) к вирусу гепатита Е (HEV).

Итак, на основании результатов иммунологического исследования и прямой детекции нуклеиновых кислот гепатотропных вирусов у 8 (19%) пациентов во время их пребывания в стационаре диагноз был верифицирован как вирусный гепатит А, С или Е и в группе больных ОГНЭ осталось 34 человека (8 мужчин и 26 женщин), среди которых преобладали пациенты среднего возраста (40–69 лет) – 67,7%. У 24 (70,6%) из них в анамнезе были парентеральные вмешательства в течение 6 мес до возникновения первых симптомов заболевания. За пределы Москвы в течение 3 мес до начала болезни выезжали 4 (11,8%) пациента: 3 (8,8%) – в Московскую область, 1 (2,9%) – в Дагестан.

На прием различных лекарственных препаратов и БАД на протяжении 6 мес до развития симптомов заболевания указывали 10 (29,4%) человек.

Больные поступали в стационар в период от 4-го до 18-го дня болезни, в среднем на $7,6 \pm 0,3$ день, от 1-го до 8-го дня желтухи ($2,7 \pm 0,2$). Средняя продолжительность желтушного периода составила $12,9 \pm 0,7$ дня. Показатели активности АсАТ и АлАТ в крови у больных ОГНЭ в остром

периоде равнялись в среднем 1294 ± 84 (116–4293) и 1987 ± 76 (638–5748) мкмоль/(мин·л) соответственно, γ -ГТП и ЩФ – 218 ± 67 (118–511) и 348 ± 41 (175–801) мкмоль/(мин·л), билирубина – 163 ± 29 мкмоль/л (78–396). Показатели клинического анализа крови и мочи, уровень общего белка, альбумина и белковых фракций, протромбинового индекса и тимоловой пробы в биохимическом анализе крови у больных ОГНЭ были в пределах нормы.

Аутоиммунную природу гепатита исключили у 100% больных по результатам обследования на наличие аутоиммунных антител в крови – ни у одного из 34 пациентов АМА и АНА не были выявлены в диагностическом титре.

Средний койко-день у больных составил $14 \pm 5,3$ дня (от 6 до 22). При динамическом наблюдении через 1 мес от начала желтушного периода у всех пациентов в крови значительно уменьшились активность трансаминаз – АлАТ до 187 ± 32 мкмоль/(мин·л), АсАТ до 106 ± 12 мкмоль/(мин·л) и содержание билирубина до 24 ± 8 мкмоль/л. При обследовании через 1, 3 и 6 мес ни у одного больного ОГНЭ не выявлены HBsAg, анти-HCV в крови, биохимические показатели к 6-му месяцу наблюдения были в пределах нормальных значений.

В остром периоде заболевания и при динамическом наблюдении было проведено определение антител к EBV, PV B-19 методом ИФА. У пациентов с наличием ДНК EBV в сыворотке крови иммуноглобулины к EBV классов А, М и G отсутствовали. В то же время в остром периоде анти-EBV IgM были выявлены у 2 пациентов при наличии в крови РНК HGV и ДНК HHV-6. У пациентки с наличием РНК HEV и ДНК EBV найдены анти-EBV IgG и анти-HEV IgM и G, что дало возможность диагностировать острый гепатит Е, но не позволило установить реактивацию EBV-инфекции. У больных с наличием ДНК PV B-19 в крови иммуноглобулины к парвовирусу B-19 классов М и G не выявлены в остром периоде, что не укладывается в типичную клинко-лабораторную картину острой парвовирусной инфекции.

Таким образом, этиологическая роль EBV, HHV-6, PV B-19 и NV-f в структуре острых гепатитов неуточненной этиологии не подтверждена в большинстве наблюдений, а РНК HGV выявлена только в 9% случаев.

Результаты обследования больных ОГНЭ на наличие иммунологических маркёров HCV-инфекции. В группах больных ОГНЭ (n=23/34), ОГС (n=10) и контрольной группе (n=15) было проведено определение специфических антител на широкий спектр антигенов HCV. Согласно полученным данным, в контрольной группе не выявлены антитела ни на один из указанных антигенов HCV (титр антител <200). Результат

считался положительным при наличии антител в титре >200 к пяти и более антигенам HCV и зарегистрирован у 15 из 23 больных ОГНЭ: антитела в титре >200 к HCV и пептидам из его состава, E1 и E2, HVR-N и HVR-C, p7 HCV 1a и 1b и в титре >1000 к NS3 и пептидам из его состава, NS4, NS5A и NS5B. В группе больных ОГ С в высоком титре были определены антитела к core HCV и пулам из его состава, E2, NS3 и пулам из его состава, NS4 и NS5b.

Для исключения ложнопозитивных результатов за счет присутствия в крови антител к флавивирусам, родственным HCV, было проведено исследование сывороток крови больных ОГНЭ на наличие антител классов IgM и IgG к некоторым флавивирусам (вирусу клещевого энцефалита, вирусу лихорадки Западного Нила, вирусу лихорадки Денге) методом ИФА. С целью выявления возможной неспецифической серореактивности за счет полиспецифических антител проведено определение в крови иммуноглобулинов классов M и G к вирусу, не принадлежащему к семейству *Flaviviridae* (Крым-Конго геморрагической лихорадки). Полученные результаты также были отрицательными и таким образом были исключены как перекрестные, так и неспецифические положительные реакции.

Исследование Т-клеточного иммунного ответа на антигены HCV методом бласттрансформации лимфоцитов и количественная оценка секреции цитокинов. При ОГНЭ исследование Т-клеточной пролиферации лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами HCV было проведено у 18 из 23 пациентов, при ОГ С – у 10 пациентов, в группу контроля включены 10 здоровых лиц.

Среди больных ОГНЭ уровень *индекса стимуляции* (SI) $\geq 1,7$ в ответ на воздействие тремя и более антигенами HCV был выявлен у 7 из 18 (39%), из них к 3 антигенам (пептиды из состава HCV core и NS4) – у 1 пациента, к 5 антигенам – у 2 пациентов (у одного к пептидам из состава NS3, а также к NS4, NS5A и NS5B, у другого – к пептидам из состава HCV core, NS3, NS4), к 6 антигенам – у 1 пациентки (к пептидам из состава NS3, NS5B), к 10 и более антигенам – у 3 пациентов (к пептидам, представляющим core HCV и NS3, а также NS4, NS5A и NS5B).

В группе больных ОГ С уровень SI $\geq 1,7$ был зарегистрирован в ответ на стимуляцию тремя и более антигенами HCV, которые были представлены белками core HCV, NS3 и пептидами из их состава, а также белком NS4.

У здоровых лиц уровень SI $\geq 1,7$ был выявлен в единичных случаях – у 1 обследованного к HCV core, у 2 – к NS3, что не позволяет считать указанные образцы сывороток положительными, так как нет соответствия условию позитивности (т. е. величина SI $\geq 1,7$ не регистрировалась к 3 и более индивидуальным антигенам HCV).

При сравнении результатов Т-клеточной пролиферации лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами HCV группа больных ОГНЭ достоверно отличалась от группы контроля по уровню средних значений SI в ответ на стимуляцию NS3 пул № 1 – ак 1030–1132 ($p=0,03$), NS4 ($p=0,001$), NS5B ($p=0,001$). Группа больных ОГ С также достоверно отличалась по уровню SI в ответ на стимуляцию core HCV пул № 3 – ак 129–177 ($p=0,004$), NS3 ($p=0,005$), NS4 ($p=0,03$), NS5A ($p=0,01$) от группы здоровых лиц и не отличалась от группы ОГНЭ.

Полученные результаты демонстрируют, что группы ОГНЭ и ОГ С схожи как по качественному, так и по количественному показателю – среднему уровню SI $\geq 1,7$, отражающему существующий Т-клеточный иммунный ответ на антигены HCV, который выявляется методом бласттрансформации лимфоцитов. В то же время обе эти группы по указанным параметрам достоверно отличаются от группы контроля.

Кроме того, у обследованных было проведено определение уровня секреции цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и перфорин) в ответ на стимуляцию антигенами HCV. Результат считался положительным при уровне секреции цитокинов >6,5 пкг/мл в ответ на стимуляцию тремя и более антигенами HCV.

Исследование уровней секреции ИЛ-10 и перфорина не давало возможности выявить достоверные различия в изучаемых группах. Так, низкая концентрация ИЛ-10 – менее 5 пкг/мл, что ниже уровня cut-off по рекомендациям производителя тест-системы, и чрезмерно высокий уровень концентрации перфорина – более 1000 пкг/мл не позволяли учитывать эти цитокины в качестве иммунологических маркёров в нашем исследовании.

В группе больных ОГ С ($n=10$) и ОГНЭ ($n=23$) наблюдали секрецию ИФН- γ в количестве 20 пкг/мл и более в ответ на стимуляцию антигенами HCV – core HCV, NS3 и пулы из его состава, NS4, NS5A и NS5B. У здоровых лиц ($n=10$) уровень секреции ИФН- γ был значительно ниже (менее 6,5 пкг/мл) на единичные антигены HCV.

При ОГ С наблюдалась секреция ИЛ-2 в количестве более 60 пкг/мл в ответ на стимуляцию core HCV, NS3, NS5B, у больных ОГНЭ продукция ИЛ-2 в концентрации более 60 пкг/мл регистрировалась на стимуляцию core HCV и пептидами из его состава, NS3 и пептидами из его состава, NS4, NS5A и NS5B. У здоровых лиц секреция ИЛ-2 составляла менее 10 пкг/мл в ответ на стимуляцию core HCV пул 3.

В группе больных ОГ С выявлена секреция ИЛ-4 более 10 пкг/мл в ответ на стимуляцию core HCV пулы 2, 3, NS3 пулы 3, 6, 7, NS5B, в группе ОГНЭ – более 10 пкг/мл в ответ только на стимуляцию NS3 пул 1. У здоровых лиц секреция ИЛ-4 составляла менее 10 пкг/мл.

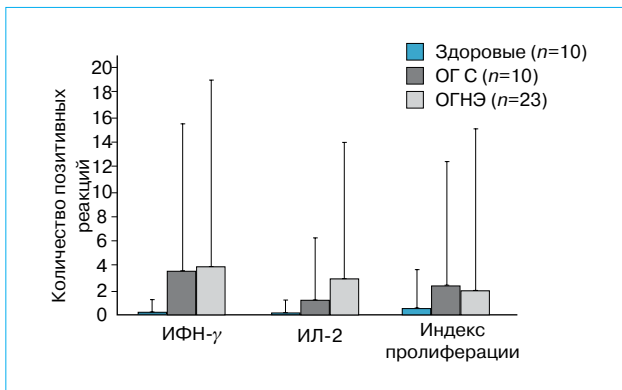


Рис. 2. Средние суммарные значения позитивных реакций при проведении Т-клеточной пролиферации и секреции цитокинов в ответ на стимуляцию антигенами HCV в группах обследованных больных и у здоровых лиц

Таким образом, регистрировалась идентичная картина при определении среднего уровня секреции цитокина ИФН-γ в ответ на стимуляцию антигенами HCV в группах больных ОГ С и ОГНЭ. Продукция ИЛ-2 при ОГНЭ резко отличалась от таковой при ОГ С – в группе больных ОГНЭ она наблюдалась в большей концентрации в ответ на стимуляцию core HCV и пулы из его состава, NS3 и пулы из его состава, а также NS4, NS5A и NS5B, а в группе больных ОГ С ИЛ-2 секретирувался периферическими мононуклеарами в ответ на стимуляцию только core HCV, NS3.

Алгоритм выявления пациентов с иммунологическими маркерами HCV-инфекции с применением мультипараметрического критерия по результатам экспериментального исследования. С целью корректной оценки полученных результатов для каждого пациента групп ОГНЭ и ОГ С, а также лиц контрольной группы было введено понятие «суммарное количество позитивных реакций» при исследовании Т-клеточной

пролиферации и секреции цитокинов в ответ на стимуляцию антигенами HCV: $SI \geq 1,7$, уровень секреции цитокинов $>6,5$ пкг/мл в ответ на стимуляцию как минимум тремя индивидуальными антигенами HCV. Средние суммарные значения позитивных реакций при исследовании Т-клеточной пролиферации и секреции цитокинов в ответ на стимуляцию антигенами HCV в группах больных ОГНЭ, ОГ С и у здоровых лиц представлены на рис. 2.

Учитывая результаты проведенного статистического анализа, было сделано заключение, что только уровень секреции цитокинов ИФН-γ и ИЛ-2, количество позитивных реакций при определении в сыворотке крови методом ИФА специфических антител на спектр индивидуальных антигенов HCV (core HCV, NS3, NS4, NS5a, NS5b), а также SI можно рассматривать в качестве критериев, позволяющих выявить пациентов с иммунологическими маркерами HCV-инфекции. По данным параметрам группы больных ОГНЭ и ОГ С достоверно отличаются от группы контроля.

Поскольку только у 17% больных ОГНЭ (4/23), которым были проведено экспериментальное исследование, регистрировалось сочетание всех 3 показателей (обнаружение в сыворотке крови специфических антител на спектр индивидуальных антигенов HCV методом ИФА, наличие Т-клеточного иммунного ответа на антигены HCV методом бласттрансформации лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами HCV с регистрируемой секрецией цитокинов), а у остальных имелось сочетание только 2 показателей в различных комбинациях, для выявления пациентов с иммунологическими маркерами HCV-инфекции был введен мультипараметрический критерий позитивности. Критерий включал 6 параметров: суммарные уровни секреции ИФН-γ и ИЛ-2, количество позитивных реакций при Т-клеточной пролифе-

Таблица 2

Параметры выявления пациентов с иммунологическими маркерами HCV-инфекции (по результатам экспериментальных методов исследования сыворотки крови у больных ОГНЭ)

Параметр	Значение
Суммарный уровень, пкг/мл:	
ИФН-γ	≥ 150
ИЛ-2	≥ 100
Количество позитивных реакций при определении секреции:	
ИФН-γ	≥ 3
ИЛ-2	≥ 1
Количество позитивных реакций:	
при проведении Т-клеточной пролиферации	≥ 2
при определении в сыворотке крови методом ИФА специфических антител на спектр индивидуальных антигенов HCV (core HCV, NS3, NS4, NS5a, NS5b)	≥ 5

рации лимфоцитов и секреции цитокинов в ответ на стимуляцию антигенами HCV, а также количество позитивных реакций при определении в сыворотке крови методом ИФА специфических антител на спектр индивидуальных антигенов HCV (core HCV, NS3, NS4, NS5a, NS5b). Результат рассматривали как положительный при наличии 4 и более параметров из 6 предложенных, причем учитывались различные их сочетания (табл. 2).

После введения мультипараметрического критерия были проанализированы результаты экспериментального исследования сывороток крови 23 больных ОГНЭ. Различные сочетания 4 и более параметров из 6 были выявлены у 43,5% из 23 пациентов данной группы.

Таким образом, полученные результаты позволили на основании введения мультипараметрического критерия позитивности, включающего 6 параметров, выявить у 43,5% больных ОГНЭ, обследованных в динамике (1 и 3–6-й месяцы от

начала заболевания) иммунологические маркеры перенесенной HCV-инфекции.

Выводы

1. В структуре больных острым гепатитом, не выезжавших в эндемичные регионы, выявлен вирусный гепатит E – в 4,8% случаев с использованием метода ИФА, в том числе в 2,4% одновременно методами ИФА и ПЦР.

2. Можно предполагать, что доля острой HCV-инфекции с атипичным серологическим профилем (по данным коммерческих тест-систем) составляет 17% при ОГНЭ, а при условии введения мультипараметрического диагностического критерия, включающего 6 параметров, – 43,5%.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.

Список литературы

1. Михайлов М. И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К. и др. Групповая заболеваемость гепатитом E в г. Коврове Владимирской области (предварительное сообщение) // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. – Т. 26 / Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицинской вирусологии», посвященной столетию со дня рождения основателя института Михаила Петровича Чумакова. – С. 239–245.
2. Онищенко Г.Г., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Справочник. – СПб: ФГУН НИИЭИ им. Пастера, 2009. – С. 6.
3. Alter H.J., Sanchez-Pescador R., Urdea M.S. et al. Evaluation of branch DNA signal amplification for the detection of hepatitis C virus RNA // J. Viral Hepat. – 1995. – Vol. 2. – P. 121–132.
4. Bronowiski J.P., Vetter D., Uhl G. et al. Lymphocyte reactivity to hepatitis C virus (HCV) antigens shows evidence for exposure to HCV in HCV-seronegative spouses of HCV-infected patients // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176, N 2. – P. 518–522.
5. Cox A.L., Mosbrugger T., Lauer G.M. et al. Comprehensive analyses of CD8+ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, N 1. – P. 104–112.
6. Hitziger T., Schmidt M., Schottstedt V. et al. Cellular immune response to hepatitis C virus (HCV) in nonviremic blood donors with indeterminate anti-HCV reactivity // Transfusion. – 2009. – Vol. 49. – P. 1306–1313.
7. Hoofnagle J.H. Course and outcome of hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 21–29.
8. Kamal S.M., Amin A., Madwar M. et al. Cellular immune responses in seronegative sexual contacts of acute hepatitis C patients // J. Virol. – 2004. – Vol. 78, N 22. – P. 12252–12258.
9. Koziel M.J., Wong D.K., Dudley D. et al. Hepatitis C virus-specific cytolytic T lymphocyte and T helper cell responses in seronegative persons // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176, N 4. – P. 859–866.
10. Quinti I., Hassan N.F., Salman D. et al. Hepatitis C virus-specific B-cell activation: IgG and IgM detection in acute and chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 23, N 6. – P. 640–644.
11. Scognamiglio P., Accapezzato D., Casciaro M.A. et al. Presence of effector CD8+ T cells in hepatitis C virus-exposed healthy seronegative donors // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162, N 11. – P. 6681–6689.
12. Takaki A., Wiese M., Maertens G. et al. Cellular immune response persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6. – P. 578–582.

УДК 616.149-008.341.1-085.225

Применение диосмина при внутрипеченочной портальной гипертензии

Г.К. Мироджов, С.А. Аvezов, М.М. Гиясов, С.Г. Мироджова

(Институт гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан)

Application of diosmin at intrahepatic portal hypertension

G.K. Mirodzhov, S.A. Avezov, M.M. Giyasov, S.G. Mirodzhova

Цель исследования. Изучение эффективности флебодиа-600 (диосмин) в лечении портальной гипертензии у больных циррозом печени (ЦП).

Материал и методы. Сравнительная эффективность монотерапии эналаприлом (10 мг/сут) и флебодиа-600 (1200 мг/сут), а также их комбинированного применения при портальной гипертензии была изучена у 35 больных ЦП классов А и В по Чайлду–Пью.

Результаты. Флебодиа-600 более выражено, чем эналаприл, уменьшал диаметр портальной и селезеночной вен, но не оказывал существенного влияния на линейную скорость кровотока. Комбинированная терапия этими препаратами наряду с уменьшением диаметра вен достоверно увеличивала среднюю скорость кровотока в воротной вене и уменьшала селезеночный венозный кровоток. Среднее значение конгестивного индекса в воротной вене при монотерапии эналаприлом снизилось на 30,5%, при использовании флебодиа-600 – на 26,0%, а при их сочетанном применении – на 51,4%. Комбинированная терапия достоверно уменьшала также индекс резистентности печеночной артерии (на 25%).

Aim of investigation. To study efficacy of phlebodia-600 (diosmin) in treatment of portal hypertension at patients with *liver cirrhosis* (LC).

Methods. Comparative investigation of efficacy of monotherapy by enalapril (10 mg/day) and phlebodia-600 (1200 mg/day), and their combination at portal hypertension has been carried out at 35 patients with LC of Child-Pugh classes A and B.

Results. Phlebodia-600 more significantly, than enalapril, decreased diameter of portal and splenic veins, but had no essential effect on peripheral blood flow velocity. Combined treatment by these agents along with decrease of diameter of veins significantly increased average rate of blood flow in portal vein and decreased splenic venous blood flow. The average value of congestive index in portal vein at monotherapy by enalapril decreased by 30,5%, at application of phlebodia-600 – by 26,0%, at their combined application – by 51,4%. The combined treatment significantly decreased hepatic artery resistance index (by 25%) as well.

Conclusion. Combined application of enalapril and phlebodia-600 in the treatment of portal hypertension is more effective, than monotherapy.

Мироджов Гиёсиддин Кутбиддинович – доктор медицинских наук, академик АН РТ, директор Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан

Аvezов Сайфулло Абдуллоевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан. Контактная информация для переписки: saifullo_avezov@rambler.ru; 734064, г. Душанбе, Маяковский, 2, Институт гастроэнтерологии АМН МЗ РТ

Гиясов Мухриддин Мирзохужаевич – младший научный сотрудник Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан

Мироджова Ситора Гиёсиддиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан

Заключение. Комбинированное применение эналаприла и флебодиа-600 в лечении портальной гипертензии является более эффективным, чем монотерапия.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, эналаприл, флебодиа-600.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, enalapril, phlebofia - 600.

Симптоматическое лечение цирроза печени (ЦП) направлено на уменьшение риска развития осложнений *портальной гипертензии* (ПГ), таких как кровотечение, печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, и на улучшение выживаемости после первого кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка [2, 3].

Важным этапом в терапии ПГ стало применение неизбирательных β -адреноблокаторов и ингибиторов *ангиотензин-превращающего фермента* (АПФ) для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка [7, 10]. Однако β -блокаторы только у 30–40% больных вызывают желаемый гемодинамический эффект, а у части пациентов способствуют ухудшению функции печени из-за уменьшения общего объема кровотока органа [6, 12]. Ингибиторы АПФ уменьшают *градиент венозного печеночного давления* (HVRG), но из-за заметного снижения артериального давления вызывают дальнейшее ухудшение гипердинамического кровообращения [5]. В связи с этим продолжается поиск новых способов медикаментозного снижения внутривенной ПГ.

В терапии хронической венозной недостаточности широко применяется флебодиа-600 (диосмин), который более чем в 2 раза повышает тонус стенки венозных сосудов, подавляет активность лейкоцитов и синтез медиаторов воспаления [11]. До настоящего времени действие препарата при портальной гипертензии не исследовалось. Исходя из сказанного нами была изучена эффективность монотерапии флебодиа-600, а также его комбинации с эналаприлом в лечении ПГ у больных циррозом печени. Флебодиа («Лаборатория

Иннотек Интернациональ», Франция) содержит полусинтетический диосмин с улучшенными путем коагрегации фармакокинетическими параметрами по сравнению с природным аналогом.

Материал и методы исследования

Сравнительная эффективность монотерапии эналаприлом или диосмином и их комбинированного применения при портальной гипертензии была изучена у 35 больных циррозом печени классов А и В по Чайлду–Пью. В числе обследованных были 21 мужчина и 14 женщин в возрасте 27–58 лет. Монотерапию эналаприлом (10 мг/сут) назначали 12 пациентам, флебодиа-600 (1200 мг/сут) – 11, а их сочетание в указанных дозах – 12 больным в течение 30 дней. Показатели портального и селезеночного венозного кровотока доплерографически были измерены до и после лечения. Гемодинамические параметры изучены с помощью импульсной доплерографии и цветного доплеровского картирования сосудов печени на аппарате «Hitachi 5500».

Статистический анализ проводился с использованием описательной статистики (среднее значение \pm стандартное отклонение). Статистические расчеты выполнялись с помощью программы STATISTICA 7.

Результаты исследования и их обсуждение

Применение эналаприла в течение одного месяца вызвало уменьшение диаметра воротной вены на 7,6%, а селезеночной – на 6,5%. Одновременно

Таблица 1

Влияние монотерапии эналаприлом и флебодиа-600 на показатели портального кровотока у больных циррозом печени

Показатель	Эналаприл		Флебодиа-600	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
D, см	15,71 \pm 0,50	14,56 \pm 0,39	16,28 \pm 0,43	14,65 \pm 0,52
V _{ср.} , см/с	8,09 \pm 0,55	10,23 \pm 0,61	7,56 \pm 0,74	8,03 \pm 0,79
Q, мл/мин	927 \pm 63	1025 \pm 85	960 \pm 70	813 \pm 59
CI	0,236 \pm 0,025	0,164 \pm 0,019*	0,281 \pm 0,035	0,208 \pm 0,020
ВСВИ	1,68 \pm 0,22	1,99 \pm 0,18	1,84 \pm 0,27	2,03 \pm 0,36

* $p < 0,05$ по отношению к исходным данным.

Таблица 2
Влияние комбинированной терапии
эналаприлом и флебодиа-600 на показатели
портального кровотока у больных
циррозом печени

Показатель	Эналаприл + флебодиа-600	
	исходно	после лечения
D, см	16,42±0,58	14,06±0,46
Vср., см/с	7,75±0,44	11,28±0,58*
Q, мл/мин	985±76	940±95
CI	0,276±0,030	0,134±0,023*
ВСВИ	1,70±0,23	2,25±0,28

* $p < 0,01$ по отношению к исходным данным.

происходило повышение линейной скорости кровотока в обеих венах на 24,4 и 9,9% соответственно. Флебодиа-600 более выраженно уменьшал диаметр портальной и селезеночной вен, но не оказывал влияния на линейную скорость кровотока (табл. 1). Комбинированная терапия наряду с уменьшением диаметра вен достоверно увеличивала среднюю скорость кровотока в воротной вене на 45,5% (табл. 2) и, кроме того, значительно уменьшала селезеночный венозный кровоток.

Снижение объема венозного кровотока в селезенке более чем на 15% зарегистрировано у 25% больных, принимавших только эналаприл, у 32% — только флебодиа-600 и у 60%, получавших комбинированное лечение. Среднее значение *конгестивного индекса* (CI) в воротной вене при монотерапии эналаприлом уменьшилось на 30,5%, при применении флебодиа-600 на 26,0% и при комбинированной терапии на 51,4%. При сопоставлении процентного изменения индекса застоя отмечена достоверная ($p < 0,05$) разница между группами, получавшими моно- и комбинированную терапию. Снижение конгестивного индекса в воротной вене на 20% и более наблюдалось у 6 больных, получавших монотерапию эналаприлом, у 5 — монотерапию флебодиа-600 и у 9 — комбинированную терапию. *Воротно-селезеночный венозный индекс* (ВСВИ) у принимавших эналаприл + флебодиа-600 увеличился на 32,4% по сравнению с 18,4% при применении только эналаприла и на 10,4% — только флебодиа-600.

Комбинированная терапия уменьшала также индекс резистентности печеночной артерии (на 25%), что в комплексе со снижением объема

венозного кровотока в селезенке способствует уменьшению спланхического притока и внутрипеченочной сосудистой резистентности.

Таким образом, комбинированное применение эналаприла и флебодиа-600 при портальной гипертензии более эффективно, чем монотерапия.

Положительное влияние флебодиа-600 на печеночный кровоток, вероятно, обусловлено его венотонизирующим действием [11]. В результате уменьшения растяжимости и повышения тонуса вен, а также повышения резистентности капилляров препарат уменьшает венозную застой [1].

Как известно, ингибиторы АПФ, наряду со снижением портального давления, заметно уменьшают артериальное давление и скорость клубочковой фильтрации [8]. Поэтому применение данных лекарственных средств в терминальных стадиях цирроза считается опасным [9]. Увеличение синтеза и высвобождения норэпинефрина и угнетение активности катехолметилтрансферазы под влиянием диосмина [4] устраняет или ослабляет системное действие ингибиторов АПФ. В связи с этим комбинированное их применение возможно на всех стадиях ЦП.

В будущем при выяснении интимных механизмов развития портальной гипертензии будут разработаны новые стратегии медикаментозной терапии. Естественно, идеальным представляется то лекарство, которое будет уменьшать внутрипеченочное сосудистое сопротивление при одновременном сохранении или повышении печеночного кровотока [10]. Причем сосудорасширяющий эффект препарата должен быть избирательно гепатоселективным и не влиять на системное кровообращение.

Заключение

1. Комбинированное применение эналаприла и флебодиа-600 в терапии портальной гипертензии является наиболее эффективным.

2. Одновременное назначение эналаприла и флебодиа-600 снижает селезеночный венозный кровоток и уменьшает индекс резистентности печеночной артерии и тем самым восстанавливает спланхический приток и внутрипеченочную сосудистую резистентность.

3. Кроме повышения тонуса венозных сосудов флебодиа-600 ослабляет системное действие ингибиторов АПФ на артериальное давление и скорость клубочковой фильтрации.

Список литературы

1. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 73–75.
2. Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия и заболевания сосудов печени. – Душанбе, 2005. – 135 с.
3. Мироджов Г.К., Аvezов С.А., Тухтаева Н.С. и др. Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2010. – Т. 20, № 5. – С. 27–32.
4. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с ХВН – результаты проспективного исследования с применением препарата флебодиа 600 // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 73–79.
5. *Battaller R., Schwabe R.F., Choi Y.H.* et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1383–1394.
6. *Bosch J., Garcia-Pagan J.C.* Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (suppl. 1). – P. 141–156.
7. *D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J.* Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach // *Semin. Liver Dis.* – 1999. – Vol. 19. – P. 475–505.
8. *Debernardi-Venon W., Barletti C., Alessandria C.* et al. Efficacy of irbesartan, a receptor selective antagonist of angiotensin II, in reducing portal hypertension // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47. – P. 401–404.
9. *Friedman S.L.* The answer: angiotensin II. The question: what do inflammation, oxidant stress and fibrogenesis have in common // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1050–1052.
10. *Laleman W., van Landeghem L., Wilmer A.* et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 1079–1090.
11. *Rathbun S.W., Kirkpatrick A.C.* Treatment of chronic venous insufficiency // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 9, N 2. – P. 115–126.
12. *Villeneuve J.P., Pomier-Layrargues G., Infante-Rivard C.* et al. Propranolol for the prevention of recurrent variceal rebleeding in cirrhosis: a controlled trial // *Hepatology.* – 1986. – Vol. 6. – P. 1239–1243.

УДК 616.34-053.2-072.1

Комплексное применение математических методов в диагностике диффузных заболеваний печени

И.Ю. Пирогова¹, С.А. Пышкин¹, А.А. Болотов²¹Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, МУЗ ГКБ № 8, Челябинск,²ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава»)

Complex application of mathematical methods in diagnostics of diffuse liver diseases

I.Yu. Pirogova, S.A. Pyshkin, A.A. Bolotov

Цель исследования. Стандартом диагностики, позволяющим определить этиологию, стадию фиброза печени (ФП), индекс гистологической активности (ИГА) диффузного заболевания печени (ДЗП), является биопсия печени (БП). При недоступности БП для диагностики стадии ФП могут использоваться неинвазивные методы, основанные на математическом моделировании с построением «образов» различных этиологических форм, стадий ФП и ИГА заболевания. Целью исследования было ступенчатое применение методов математического анализа для оптимизации диагностики стадии ДЗП и его активности.

Материал и методы. Всего обследовано 450 пациентов: 319 HCV RNA-позитивных и 131 HBV DNA-позитивный больной. С целью создания «образов» стадий хронической HCV- и HBV-инфекции применены дискриминантный анализ, нейронные сети, компьютерное программирование. Результат неинвазивной диагностики больных HCV-инфекцией в 71% случаев совпадал с данными БП по стадии ФП, в 62% – по ИГА. При HBV-инфекции стадия ФП соответствовала данным БП в 78%, ИГА – в 71% случаев.

Aim of investigation. The standard of *diffuse liver disease* (DLD) diagnostics, allowing to determine etiology, stage of *liver fibrosis* (LF), *histological activity index* (HAI) is the **liver biopsy** (LB). At inaccessibility of LB for diagnostics, LF stage can be assessed by non-invasive methods based on mathematical modelling with plotting of «images» of various etiological forms, LF stages and HAI of disease. An aim of investigation was stepwise application of mathematical analysis methods for improvement of diagnostics of DLD stage and its activity.

Methods. Overall 450 patients were investigated: 319 HCV RNA-positive patients and 131 HBV DNA-positive patients. To construct the «images» of stages of chronic HCV-and HBV-infections discriminant analysis, neural networks, computer programming were applied. The result of non-invasive diagnostics of patients with HCV-infection in 71% of cases coincided with LB data by LF stage, in 62% – by HAI. At HBV-infection LF stage conformed LB data in 78%, HAI – in 71% of the cases.

Conclusions. Combined application of mathematical methods in DLD diagnostics with assessment of LF stages and HAI allows non-invasive estimation of

Пирогова Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы г. Челябинска МУЗ ГКБ № 8. Контактная информация для переписки: irina_pirogova@inbox.ru
Пышкин Сергей Александрович – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы г. Челябинска МУЗ ГКБ № 8
Болотов Анатолий Анатольевич – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой высшей математики и информатики ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава»

Выводы. Комплексное применение математических методов в диагностике ДЗП с определением стадий ФП и ИГА позволяет с достаточной диагностической точностью неинвазивно оценить эти показатели. При выявлении значимой патологии печени (стадия ФП ≥ 2 по METAVIR, ИГА по Knodell ≥ 4 баллов) рекомендуется проведение БП.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, дискриминантный анализ, нейронные сети, компьютерное программирование.

these parameters with sufficient diagnostic accuracy. At revealing of severe liver disease (LF stage ≥ 2 by METAVIR, HAI by Knodell ≥ 4 points) LB is recommended.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, discriminant analysis, neural networks, computer programming.

*Для разума при восприятии окружающего возможны четыре ситуации:
явление существует и воспринимается так, как оно есть;
не существует и не воспринимается;
существует, но не воспринимается;
не существует, но кажется существующим.
Правильно распознать каждый случай – задача,
достойная мудреца.
Эпиктет, II век н. э.*

Диагностика диффузных заболеваний печени (ДЗП) представляет собой процесс анализа и синтеза данных о пациенте, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Итогом этого процесса является определение нозологической формы, стадии фиброза печени (ФП), индекса гистологической активности (ИГА), соответствующих определенному «образу». Это необходимо для установления дальнейшей лечебной тактики. Ошибки диагностики могут быть обусловлены техническими погрешностями выполняемых лабораторных и инструментальных тестов, непрофессионализмом персонала, а также латентным течением ДЗП, обусловленным высоким регенераторным потенциалом печени. «Золотым стандартом» диагностики ДЗП остается биопсия печени (БП), позволяющая ответить на поставленные вопросы. Если она недоступна, целесообразно сочетание нескольких неинвазивных диагностических методов.

Целью нашего исследования было ступенчатое применение методов математического анализа для оптимизации диагностики стадии ДЗП и его активности.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 450 пациентов – 319 HCV RNA-позитивных и 131 HBV DNA-позитивный больной. Среди них было 242 мужчины и 208 женщин в возрасте от 18 до 60 лет. Больным проведено комплексное клиническое, биохимическое (с определением коэффициента де Ритиса), вирусологическое (методом ПЦР) обследование,

выполнены коагулограмма, БП с определением ИГА по Knodell и стадии ФП по METAVIR (исключая больных группу циррозом печени – ЦП с наличием варикозно-расширенных вен пищевода – ВРВП и после кровотечений из них), фиброгастродуоденоскопия с определением степени ВРВП, ультразвуковое исследование печени с доплерографией вен портальной системы (УЗДГ), амплитудной гистографией с калибровкой – АГК (УЗ-сканер СЎВ525, Hitachi). При УЗДГ наличие портальной гипертензии оценивалось по размерам портальной и селезеночной вен (ПВ и СВ), линейной и объемной скорости кровотока (ЛСК и ОСК) в ПВ и СВ, спленоренальному индексу (СПИ). При АГК оценивали уровень яркости (МД) и дисперсности – % МОДЕ, характеризующие соотношение стромальных и паренхиматозных элементов.

Таким образом, в исследуемую группу вошли 266 больных ХГС (по стадиям фиброза: F0 – 48, F1 – 132, F2 – 62, F3 – 24), 53 пациента ЦП в исходе ХГС (31 – без ВРВП, 22 – с ВРВП). HBV DNA-позитивные пациенты распределились следующим образом: 103 больных ХГВ (по стадиям фиброза: F0 – 29, F1 – 24, F2 – 24, F3 – 26), 28 пациентов с ЦП в исходе ХГВ (14 – без наличия ВРВП, 14 – с ВРВП).

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ Statistica-6, SPSS-17. Для решения поставленной задачи математическое моделирование проведено с помощью дискриминантного анализа (ДА), построения нейронных сетей (НС) с их последующим обучением и компьютерного программирования.

Результаты исследования

Задачей, которая решалась на первом этапе, была диагностика стадии ФП. Для определения лечебной тактики больные разделены на три группы: легкий ФП (F0–1), тяжелый ФП (F2–3), ЦП (F4). При HCV-инфекции наиболее значимыми переменными, влияющими на распределение по группам, оказались: возраст, СД, ЛСК-ПВ, ОСК-ПВ, ОСК-СВ, СПИ, площадь селезенки, показатели ГГТП, холестерина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, активированное время рекальцификации, длительность кровотечения. Согласно изобретению (заявка № 2010109641, приоритет от 15.03.2010), суммарное значение двух канонических дискриминантных функций (ДА) F1 и F2 для случая HCV-инфекции рассчитывают как:

$$F1 = K1 \times A + K2 \times CD + K3 \times (ЛСК-ПВ) + K4 \times (ОСК-ПВ) - K5 \times (ОСК-СВ) + K6 \times СПИ + K7 \times Lien + K8 \times ГГТП - K9 \times Хол. + K10 \times АсАТ - K11 \times АлАТ + K12 \times ЩФ + K13 \times ВР - K14 \times ДК - C;$$

$$F2 = K'1 \times A + K'2 \times CD + K'3 \times (ЛСК-ПВ) - K'4 \times (ОСК-ПВ) - K'5 \times (ОСК-СВ) + K'6 \times СПИ - K'7 \times Lien + K'8 \times ГГТП + K'9 \times Хол. + K'10 \times АсАТ - K'11 \times АлАТ - K'12 \times ЩФ + K'13 \times ВР - K'14 \times ДК - C,$$

где K и K' – эмпирические коэффициенты, A – возраст, CD – дисперсность печени, ЛСК-ПВ – линейная скорость кровотока в портальной вене, ОСК-ПВ – объемная скорость кровотока в портальной вене, ОСК-СВ – объемная скорость кровотока в селезеночной вене, СПИ – спленоренальный индекс, Lien – площадь селезенки, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, Хол. – холестерин, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ВР – активированное время рекальцификации плазмы, ДК – длительность кровотечения, C – константа. Предсказанная при-

надлежность к 1-й группе 93,4%, ко 2-й группе 67,4%, к 3-й группе – 100%.

На втором этапе результаты ДА применялись для построения нейронных сетей с их параллельным обучением и оценкой чувствительности и специфичности предложенного способа диагностики ФП (рис. 1). В начале обучения НС площадь под ROC-кривой была ожидаемо меньше (см. таблицу, группы 1, 2, 3). После этапа обучения НС предсказанная принадлежность ко всем группам увеличилась и составила более 80%. Это свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности метода.

При HВV-инфекции наиболее весомыми показателями для распределения по группам явились длительность заболевания, ИМТ, возраст, МД, ОСК-ПВ, диаметр СВ, ОСК-СВ, площадь селезенки, коэффициент де Ритиса, холестерин, ЩФ, ПТИ, уровень фибриногена крови, тромбиновое время. Математический эквивалент данного анализа приведен ниже.

$$F1 = N1 \times ДЗ - N2 \times В + N3 \times ИМТ - N4 \times МД - N5 \times (ЛСК-ПВ) - N6 \times D-СВ + N7 \times (ОСК-СВ) + N8 \times Lien + N9 \times KR - N10 \times Хол. + N11 \times ЩФ + N12 \times \Phi - N13 \times ПТИ + N14 \times ТВ + C;$$

$$F2 = N'1 \times ДЗ - N'2 \times В + N'3 \times ИМТ - N'4 \times МД - N'5 \times (ЛСК-ПВ) - N'6 \times D-СВ + N'7 \times (ЛСК-СВ) + N'8 \times Lien + N'9 \times KR - N'10 \times Хол. + N'11 \times ЩФ + N'12 \times \Phi - N'13 \times ПТИ + N'14 \times ТВ + C,$$

где N и N' – эмпирические коэффициенты, ДЗ – длительность заболевания, В – возраст, ИМТ – индекс массы тела, МД – плотность печени, ЛСК-ПВ – объемная скорость кровотока в портальной вене, D-СВ – диаметр селезеночной вены, ОСК-СВ – объемная скорость кровотока в селезеночной вене, Lien – площадь селезенки, KR – коэффициент де Ритиса, Хол. – холестерин, ЩФ – щелочная фосфатаза, Φ – фибриноген, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, C – константа. Предсказанная принад-

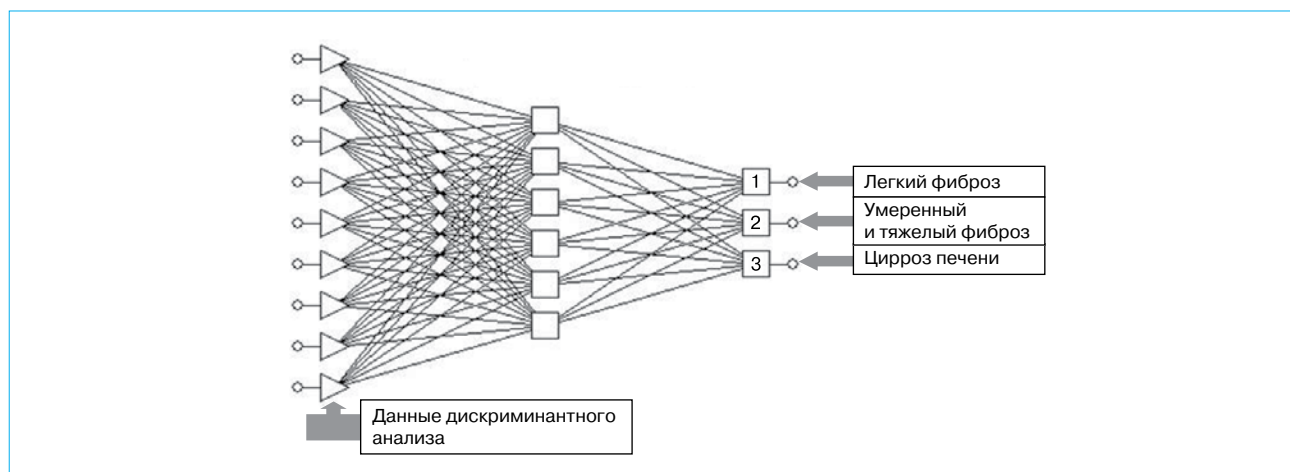


Рис. 1. Схема построения и обучения нейронных сетей.

Площадь под ROC-кривой на этапе обучения и тестирования нейронных сетей при легком (1-я и 4-я группы), умеренном и тяжелом фиброзе (2-я и 5-я группы) и циррозе печени (3-я и 6-я группы)

Номер группы	Название нейронной сети	Площадь под ROC-кривой		Вид обучения нейронных сетей
		на этапе обучения	после этапа обучения	
1-я	MLP 7-10-2	0,88	0,92	BFGS-14
2-я	MLP 11-6-2	0,90	0,92	BFGS-19
3-я	MLP 9-12-2	1,0	1,0	BFGS-10
4-я	RBF 11-16-2	0,96	1,0	RBFT
5-я	MLP 10-7-2	0,95	1,0	BFGS-14
6-я	RBF 9-16-2	0,98	1,0	RBFT

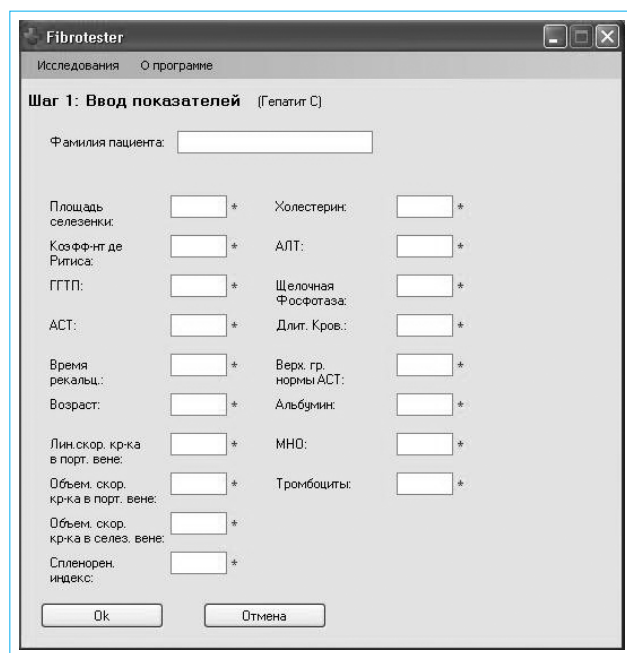
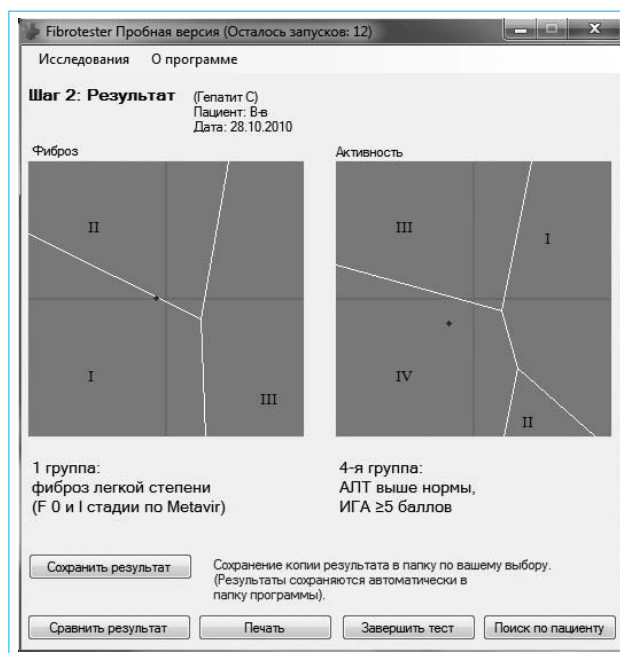


Рис. 2. Интерфейс программы диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности для больных хронической HCV-инфекцией (шаг 1 – ввод показателей)



Шаг 1: Ввод показателей (Гепатит В)

Фамилия пациента:

Размер печени: * ИМТ: * Альбумин: *

Диаметр порт. вены: * Объем скор. кр-ка в селез. вене: * ГТП: *

Лин. скор. кр-ка в порт. вене: * Площадь селезенки: * АСТ: *

Диаметр селез. вены: * Холестерин: *

Кэф-нт де Ритиса: * Щелочная Фосфатаза: *

Тромбоциты: * Фибриноген: *

АЛТ: * ПТИ: *

МНО: * Тромбиновое время: *

Длит. Забол-я: * Объем скор. кр-ка в порт. вене: *

Возраст: * Верх. гр. нормы АСТ: *

Рис. 4. Интерфейс программы диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности для больных хронической HBV-инфекцией (шаг 1 – ввод показателей)

Шаг 2: Результат (Гепатит В)
Пациент: Кч
Дата: 28.10.2010

Фиброз

Активность

1 группа:
фиброз легкой степени
(F 0 и I стадии по Metavir)

2-я группа:
нормальный уровень АЛТ,
ИГА≥5 баллов

Сохранение копии результата в папку по вашему выбору. (Результаты сохраняются автоматически в папку программы).

Рис. 5. Интерфейс программы диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности для больных хронической HBV-инфекцией (шаг 2 – результат)

цию программы) с помощью определенных дискриминантным анализом значимых показателей (рис. 2, 4) и выводом результатов классификации стадии ФП и ИГА на монитор в виде территориальных карт (рис. 3, 5). Положение точки на графиках определения стадии ФП и ИГА соответствует полученному программой результату. Учитывая то, что программа создана на изучаемой группе больных, ее тестирование проведено на вновь обследованных пациентах с хронической HCV (№ 21) и HBV (№ 14) инфекцией. Результат у больных HCV-инфекцией в 71% случаев совпал с данными БП по стадии ФП, а по ИГА – в 62%. При HBV-инфекции стадия ФП соответствовала данным БП в 78% случаев, по ИГА – в 71% случаев.

Обсуждение результатов исследования

Индивидуальный прогноз при хронической HCV- и HBV-инфекции в настоящее время во многом неясен. Прогнозирование течения заболевания строится на данных первичного обследования, наличии факторов риска, сопутствующей патологии у каждого конкретного пациента. Кроме того, имеет значение не только исходная стадия заболевания, но и скорость прогрессирования во времени.

Для диагностики состояния больного и стадии заболевания при проведении медико-биологических исследований предложено использовать нейронные сети. Искусственные нейронные сети,

подобно биологическим, являются вычислительной системой с огромным числом параллельно функционирующих простых процессоров с множеством связей. Несмотря на то, что при построении таких сетей обычно делается ряд допущений и значительных упрощений, отличающих их от биологических аналогов, искусственные нейронные сети демонстрируют удивительное число свойств, присущих мозгу, – это обучение на основе опыта, обобщение, извлечение существенных данных из избыточной информации.

Нейронные сети могут менять свое поведение в зависимости от состояния окружающей их среды. После анализа входных сигналов (возможно, вместе с требуемыми выходными сигналами) они самонастраиваются и обучаются, чтобы обеспечить правильную реакцию. Обученная сеть может быть устойчивой к некоторым отклонениям входных данных, что позволяет ей правильно «видеть» образ, содержащий различные помехи и искажения. Поэтому НС позволяют с успехом решать проблемы идентификации стадии заболевания путем распознавания образов его стадий и далее связанного с этим прогнозирования.

Применение НС в диагностике и мониторинге пациентов с диффузными заболеваниями печени дает возможность с высокой чувствительностью и специфичностью провести диагностику стадии заболевания и оценить качество лечения при хронической HCV- и HBV-инфекции. Это открывает возможности для управления заболеванием, оптимизации результатов терапии в целом [1–3].

Создание компьютерной программы для моментной оценки стадии ФП и ИГА позволяет определить дальнейшую диагностическую и лечебную тактику, выделить пациентов для дальнейшего углубленного обследования (БП), а также применять этот метод в целях мониторинга. Доступность рутинных методик неинвазивной диагностики фиброза, использованных в данном исследовании, делает возможным с наименьшими затратами проводить первичное обследование больных в любом учреждении здравоохранения в качестве скрининга. Это помогает решить ряд практических задач.

1. Оптимизация диагностики хронического гепатита и цирроза в исходе хронической HCV- и HBV-инфекции.

2. Ранняя диагностика и адекватное лечение с уменьшением количества осложнений, летальных исходов, процента первичного выхода на инвалидность.

3. Увеличение продолжительности жизни больных.

Созданная компьютерная программа может работать как в пределах одного лечебного учреж-

дения, так и в административном районе, городе, регионе. Компьютерная база данных пациентов с хронической HCV- и HBV-инфекцией позволяет не только определить диагностическую и лечебную тактику, но и планировать объем проведения и нуждаемость в высокотехнологичной помощи больным (противовирусная терапия, оперативное лечение при портальной гипертензии, трансплантация печени). Возможность мониторинга с применением неинвазивных способов диагностики фиброза печени делает эту базу данных динамичной и обновляющейся при изменении результатов обследования пациента.

Выводы

Комплексное применение математических методов в диагностике ДЗП с определением стадий ФП и ИГА позволяет с достаточной диагностической точностью неинвазивно оценить эти показатели. При выявлении значимой патологии (стадия ФП ≥ 2 по METAVIR, ИГА по Knodell ≥ 4 баллов) рекомендуется выполнение биопсии печени.

Список литературы

1. *Каллан Р.* Основные концепции нейронных сетей. — М.: Вильямс, 2001. — 312 с.
2. *Руденко О.Г., Бодянский Е.В.* Искусственные нейронные сети: Учебное пособие. — Харьков: ООО «Компания Смит», 2005. — 408 с.

3. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. — М.: МедиаСфера, 1998. — 347 с.

УДК 616.349/35-006.6-053.9-089

Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком в старческом возрасте

(Обзор литературы)

Д.Р. Маркарьян¹, В.В. Никола², П.В. Царьков¹

¹Отделение колопроктологии с хирургией тазового дна,

²Отделение реанимации и интенсивной терапии № 1 Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского Российской академии медицинских наук, Москва)

The multidisciplinary approach in perioperative management of senile patients with colorectal cancer

(Review of the literature)

D.R. Markar'yan, V.V. Nikoda, P.V. Tsarkov

Цель обзора. Предоставить данные о хирургическом лечении больных колоректальным раком старческого возраста, оценить основные причины неудовлетворительных результатов.

Основные положения. Согласно данным литературы, сегодня уровень помощи гериатрическим больным колоректальным раком недостаточен во всем мире, в том числе и в России. В последние десятилетия научное сообщество единогласно во мнении, что результаты хирургического лечения рака прямой и ободочной кишки при тщательной периоперационной оценке и трансдисциплинарной подготовке не зависят от возраста больных.

Заключение. Мультидисциплинарный подход в подготовке и периоперационном ведении пациентов старческого возраста, страдающих колоректальным раком, позволяет выполнить радикальное хирургическое вмешательство без увеличения летальности, что приводит к снижению процента экстренных операций и тем самым улучшает выживаемость. Если больной при мультидисциплинарной оценке периоперационного риска признан операбельным, стандартная хирургическая тактика с соблюдением онкологических принципов может выполняться

The aim of review. To present data on surgical treatment of patients of senile age with colorectal cancer, to estimate principal causes of unsatisfactory results.

Original positions. According to literature data, the present level of medical care for geriatric patients with colorectal cancer is insufficient all over the world, including in Russia. In last decades scientific community was unanimous in opinion, that results of surgical treatment of cancer of the rectum and colon at careful perioperative evaluation and transdisciplinary preparation do not depend on patients' age.

Conclusion. Multidisciplinary approach in preparation and perioperative management of senile patient with colorectal cancer, allows to carry out radical surgical treatment without increase of mortality that results in decrease of urgent surgery rate and therefore improves survival rate. If patient at multidisciplinary evaluation of perioperative risk is recognized as resectable, standard surgical approach based on oncologic principles can be carried out without substantial increase of risk of surgical complications.

Key words: colorectal cancer, senile age, multidisciplinary approach, radical surgical intervention.

Маркарьян Даниил Рафаэлевич – аспирант хирургического отделения № 3 РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация для переписки: dmarkaryan@gmail.com; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Никола Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ОРИТ № 1 РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН

Царьков Петр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН

без значительного повышения риска хирургических осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, старческий возраст, мультидисциплинарный подход, радикальное оперативное вмешательство.

Публикации последних лет свидетельствуют о неуклонной тенденции роста заболеваемости колоректальным раком во всем мире [37, 40]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в большинстве развитых стран колоректальный рак занимает второе место [2, 6, 44].

Согласно данным М.И. Давыдова и соавт., заболеваемость колоректальным раком в России в 2007 г. составила в среднем 38,5 случая на 100 тыс. населения, в то время, как в 2003 г. только 36 случаев на 100 тыс. населения. В Москве среди причин смерти от онкологических заболеваний колоректальный рак вышел на 1-е место [5]. Увеличение средней продолжительности жизни населения и общее старение популяции вместе с ростом заболеваемости колоректальным раком необратимо ведет к пропорциональному увеличению заболевающих людей пожилого и старческого возраста.

Двадцатый век характеризуется интенсивным увеличением продолжительности жизни, которая в развитых странах возросла вдвое за последние 100 лет и сегодня составляет 76–80 лет [17, 42]. При определении возрастных групп, согласно классификации Европейского регионального бюро ВОЗ от 1963 г., возраст от 60 до 74 лет определяется как пожилой, 75 лет и старше – старческий, 90 лет и более – долгожители.

По сообщению В.Н. Пузина, частота возникновения рака ободочной кишки в возрасте от 40 до 60 лет составляет 8 случаев на 100 тыс. населения, а в возрасте старше 60 лет – до 150 случаев [10]. В 2007 г. смертность лиц обоего пола от колоректального рака увеличилась до 26,1 на 100 тыс. населения, переместившись у лиц старше 70 лет на 2-е место среди всех смертей от злокачественных заболеваний у мужчин и на 1-е место у женщин [5, 6]. Число умерших от колоректального рака в группе до 70 лет в 2007 г. достигло 284,6 человека на 100 тыс. населения, а в группе старше 70 лет – 440,2 [6]. Таким образом, основная доля смертельных исходов от колоректального рака падает на лиц старческого возраста. В настоящее время эта возрастная группа занимает около 12% населения.

Возраст – один из самых существенных факторов риска развития колоректального рака. По прогнозам к 2035 г. доля пожилого и старческого возраста в мире увеличится до 40% [15]. Общее старение популяции вынуждает медицинскую

общественность сконцентрироваться на лечении именно этой категории больных [31].

При колоректальном раке хирургическое вмешательство остается ведущим компонентом современного эффективного лечения и единственным способом радикального удаления опухоли [8, 36]. Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения больных колоректальным раком в группе старше 75 лет ниже таковой у лиц моложе 75 лет (51 и 66% соответственно), что связано с двумя основными причинами:

- высокий процент запущенных случаев заболевания;
- отсутствие адекватной лечебной тактики в отношении этой возрастной категории.

Однако сансег-специфическая 5-летняя выживаемость в обеих группах практически не отличается (69 и 71%, $p=0,02$) [16, 22]. Популяционные исследования демонстрируют неадекватное определение стадии опухолевого процесса и меньший процент планового хирургического лечения у лиц старческого возраста. При исследовании в рамках национального регистра Франции выявлено, что среди больных колоректальным раком старше 75 лет радикально были прооперированы 34%, в то время как среди пациентов более молодого возраста – 53% [20].

По мнению международного общества гериатрической онкологии (SIOG), основной причиной субоптимального лечения лиц преклонного возраста является отсутствие необходимых знаний у врачей, занимающихся лечением данной возрастной группы, вследствие:

- переоценки лечебных рисков и сомнений в физической и психической сохранности старческого организма;
- наличия сопутствующих заболеваний и возрастных изменений систем организма, которые могут снижать устойчивость к хирургическому вмешательству;

• отсутствия в современной литературе руководств и рекомендаций по тактике и объему лечения раковых больных пожилого и старческого возраста [37]. Так, в 2005 г. опубликовано 76 942 статьи по ведению онкологических больных и только 370 (0,5%) из них, включая мета-анализ, касались старшей возрастной группы [23].

Таким образом, основным препятствием для адекватного хирургического лечения гериатрического больного является сомнение врача в перспективности радикального вмешательства. Выбор так-

тики лечения часто осуществляется на основании оценки хронологического, а не биологического возраста пациента [20, 22]. Большинство хирургов воздерживаются от плановой операции или уменьшают ее объем, используя возраст как основной аргумент против хирургического вмешательства. Во многих современных клинических исследованиях одним из исключаяющих критериев является возраст более 75 лет [40]. Известно, что средний возраст больного, страдающего колоректальным раком, — 72 года, а возрастная медиана большинства онкологических исследований — 60–65 лет. В изучаемых группах последнего десятилетия пациенты старше 70 лет составляют не более 20% [3, 7, 8, 11, 36, 40], что не является репрезентативной выборкой населения по возрасту.

Отличительная черта старения — постепенное снижение физиологического резерва, что проявляется утратой организмом способности к компенсации в стрессовых состояниях, растущей восприимчивостью к болезням и смерти [36]. Старческий организм имеет крайне высокий риск развития прогрессирующей органной недостаточности, в первую очередь таких систем, как сердечно-легочная и почечная [31]. Анализ данных литературы, проведенный объединенной группой по изучению колоректального рака (Colorectal Cancer Collaborative Group), направленный на сравнение результатов лечения больных различных возрастных групп, показал, что гериатрические пациенты отличаются рядом особенностей:

- сниженные функциональные резервы органов и систем;
- полиморбидность;
- запущенность онкологического процесса;
- высокий процент экстренной хирургической помощи;
- меньшая по сравнению с молодым населением вероятность получения радикального хирургического лечения;
- низкая общая выживаемость после хирургического вмешательства [37].

Первые две особенности стареющего организма (снижение функциональных резервов и полиморбидность) не связаны с развитием онкологического процесса и, как правило, взаимодополняют друг друга. Британское гериатрическое сообщество (BGS) определяет следующие маркеры ослабленности старческого организма:

- невозможность выполнить одну и более из повседневных рутинных самостоятельных нагрузок (принятие душа, одевание, туалет, передвижение, прием пищи и т. д.);
- инсульт в предшествующие 3 мес;
- депрессия;
- деменция;
- падения в анамнезе;
- одна и более незапланированных госпитализаций за последние 3 мес;

- признаки недостаточности питания;
- вынужденный постельный режим;
- недержание.

Астенизация больных старческого возраста характеризуется наличием 2 и более указанных признаков [19], тщательное выявление которых имеет прямое влияние на прогноз хирургического лечения. Распространенной является ситуация, при которой у пожилого человека, находящегося до момента операции в удовлетворительном состоянии (физиологический возраст меньше биологического), в послеоперационном периоде происходят множественные нарушения функций органов и систем. Хирургическое вмешательство выступает в роли пускового фактора. По мнению Р. Е. Marik, причиной такого феномена являются истощенные физиологические резервы [31].

А. Audisio полагает, что к настоящему времени не существует ни одной полноценной самодостаточной шкалы оценки предоперационного статуса и хирургических рисков, которая позволяла бы однозначно ответить на вопрос: стоит ли оперировать больного старческого возраста [13–15]. Общепринятой является шкала оценки физиологического статуса Американского общества анестезиологов (ASA). Данная шкала не направлена на определение операционного риска, однако позволяет установить уровень болезненности и физиологическое состояние перед проведением анестезии и операции [42]. Шкала не учитывает особенности возраста. Большинство данных учитывается ретроспективно [21, 23].

Одной из самых широко используемых шкал для определения физиологического статуса является APACHE II, в которой оцениваются 12 параметров, включая возраст и наличие или отсутствие хронических заболеваний. К ее недостаткам относятся: отсутствие учета состояния питания, а также то, что шкала прогнозирует вероятность осложнений и летального исхода в послеоперационном периоде, не позволяя решить, стоит ли оперировать больного [23].

Британская шкала POSSUM в модификации для колоректальных операций (Cr-POSSUM) проста в использовании и помогает достаточно точно прогнозировать послеоперационную летальность [45]. По результатам многочисленных исследований указанная шкала высокочувствительна при определении вероятности послеоперационных осложнений и летальности [14, 16, 23, 31, 43]. Шкала включает оценку 12 физиологических и 6 хирургических параметров и в отличие от APACHE II учитывает данные электрокардиограммы. Недостатком является невозможность прогнозирования рисков на дооперационном этапе из-за необходимости учета хирургических параметров [26, 34].

С другой стороны, некоторые исследователи отмечают неточность прогнозирования риска

летальности при раке прямой кишки [25]. Распространенный индекс оценки коморбидности Чарлсона (Charlson), по мнению М. Gosney и соавт., имеет низкую чувствительность, так как оценка основных параметров проводится без учета их выраженности — только «да» или «нет» [23], однако широко используется многими колопроктологами и признан достоверным и независимым прогностическим фактором послеоперационных осложнений.

Мировая научная общественность сходитя во мнении о необходимости применения мультидисциплинарной комплексной оценки каждого престарелого больного независимо от тяжести предстоящего вмешательства [14, 22–24, 37–40]. По утверждению А. Cervantes, оценка больного многопрофильной бригадой врачей имеет первостепенное значение в успешном лечении рака прямой кишки, так как значительно увеличивает вероятность радикального хирургического вмешательства.

Междисциплинарное обсуждение тактики терапии значительно повышает процент ее удовлетворительных результатов [32]. G. Brown отмечает, что при отсутствии такой мультидисциплинарной команды врачей решение и разработка тактики лечения в 100% случаев принимается только одним хирургом. J. Mongan также указывает на необходимость участия геронтолога или специалиста гериатрической онкологии, без которых невозможно адекватно оценить влияние одного из основных факторов риска периоперационных осложнений — полиморбидности. Полиморбидность — наличие у большинства пациентов старческой возрастной группы двух и более сопутствующих заболеваний. Современные исследования доказывают, что учет всех сопутствующих заболеваний и степени их компенсации в предоперационном периоде повышает вероятность благоприятного послеоперационного исхода [36].

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных старше 75 лет составляет, по данным разных авторов, от 93 до 100%, в то время как у больных 60–74 лет — только 78–85% [4, 9]. В исследовании Т. Latkauskas и соавт. было показано, что у 80% больных колоректальным раком старше 75 лет имелись 2 и более сопутствующих заболевания. Среди пациентов моложе 75 лет полиморбидность наблюдалась только в 55% случаев [28]. В России в среднем на 1 человека старческого возраста приходится 5,5 заболеваний. Характер и число сопутствующих заболеваний напрямую связаны с риском развития послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности [3, 7, 11, 12]. По мнению Н.С.Р. Ramesh и соавт., у больных старше 70 лет можно выделить 5 основных наиболее часто встречающихся коморбидных состояний: артериальная гипертония — 53,6%, болезни пищеварительной

системы — 22,0%, заболевания сердца — 21,0%, артрозо-артриты — 19,2%, сосудистые заболевания — 14,4% [39]. Большинство исследователей сегодня однозначно утверждают, что лечение и компенсация сопутствующих заболеваний в предоперационный период улучшают течение послеоперационного периода [39–41].

Что касается запущенности онкологического процесса, большинство европейских исследований демонстрируют преобладание запущенных и местно распространенных форм опухолей в старших возрастных группах: стадия С и D по Dukes у лиц старше 75 лет встречается в 61%, а у лиц моложе 75 лет — в 44% [16]. Стадия опухолевого процесса является одним из основных факторов, определяющих исход. Выживаемость больных старше 70 лет при стадии опухолевого процесса D (по Dukes) в течение первого года составила 64%, в течение 3 лет — 6,8%, в течение 5 лет — 0% [29]. В работах российских исследователей также указывается на значительное преобладание поздних и запущенных форм заболевания: рак III и IV стадий отмечается более чем у 77% лиц старше 70 лет и встречается в 2,03 раза чаще, чем у лиц моложе 70 лет. Это приводит к возрастанию числа неотложных хирургических вмешательств, радикальность которых не превышает 15% [1, 4].

Одной из наиболее трудно решаемых проблем оперативного лечения гериатрического контингента больных является высокий процент экстренной хирургической помощи. Отказ от активной хирургической тактики у стариков приводит к неизбежному росту запущенных и осложненных форм заболевания, требующих экстренного оперативного вмешательства. Даже в развитых странах на момент установления диагноза более 40% гериатрических больных нуждаются в неотложной хирургической помощи (в связи с развившейся обструкцией и/или перфорацией) [15, 28]. Послеоперационная летальность при экстренном хирургическом вмешательстве по поводу колоректального рака, по данным большинства отечественных и зарубежных исследователей, составляет не менее 25–30%, а иногда достигает 68% [9, 35]. Риск смерти в раннем послеоперационном периоде в 3 раза выше у пациентов, оперированных в экстренном порядке [18].

Отдельного внимания заслуживает экономическая составляющая экстренного хирургического лечения колоректального рака. В исследовании, проведенном J.C. Diggs, было установлено, что разница между стоимостью лечения больного колоректальным раком в плановом и экстренном порядке составляет в среднем 19 000 \$. В этом же исследовании показано, что пациенты, перенесшие экстренное вмешательство, находятся в стационаре в среднем на 4 дня дольше. За 2002 г. разница в стоимости и продолжительности хирургического лечения в плановом и экстренном

порядке в США составила 250 млн \$ и 54 979 койко-дней [18].

Наиболее сложен для хирурга вопрос: оперировать больного в плановом порядке или нет. Принятие такого решения значительно усложняется, если пациент находится в группе высокого риска [26, 27]. При оценке риска оперативного вмешательства у больных старческого возраста приходится учитывать его объем и травматичность, длительность и тяжесть сопутствующих заболеваний, а также возможность коррекции имеющихся нарушений в предоперационном периоде [4].

На сегодняшний день широко распространены и являются общепринятыми хирургические вмешательства у пожилых людей при заболеваниях сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата. При онкологических заболеваниях позиция хирургов значительно более сдержанная. Предлогом для отказа от операции у пожилого и тем более старого человека может быть предполагаемый высокий риск осложнений и летальности — мнение, прочно укоренившееся с начала прошлого столетия.

Нежелание рекомендовать и/или выполнять оперативное вмешательство часто не связано с наличием у онкологического больного признаков истощенности или тяжелого сопутствующего заболевания. Особо подчеркивается необходимость тщательной клинической предоперационной оценки функционального статуса организма и тщательной компенсации функций органов и систем с участием врачей таких специальностей, как анестезиология, реаниматология, кардиология, пульмонология, неврология, эндокринология и геронтология. Названные обстоятельства в значительной степени увеличивают время, экономические и трудовые затраты на подготовку и последующее лечение больных онкологического профиля, автоматически снижая их шансы быть принятыми на проведение плановой операции. Важными техническими и тактическими аспектами хирургического лечения являются: минимально инвазивное вмешательство, укорочение времени операции, стремление к минимальной кровопотере без существенных отклонений от онкологических стандартов, максимально быстрая активизация пациентов [20, 40].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике, лечении и мониторинге колоректального рака и спустя годы исследований в научном мире уже сформировались два основных постулата:

- ближайшие и отдаленные сапсег-специфические показатели хирургического лечения старческого населения не зависят от возраста и не имеют достоверного отличия от результатов лечения лиц более молодых возрастных групп. При возможности хирургического лечения оно должно быть предложено независимо от хронологического возраста;

- у больных пожилого и старческого возраста с осторожностью может применяться агрессивная хирургическая тактика согласно основным стандартам онкологической помощи (расширенные и комбинированные вмешательства, лимфодиссекции и др.) [13].

Канадские исследователи сравнили качество жизни пациентов старше 80 лет, перенесших оперативное вмешательство по поводу колоректального рака, по сравнению с пациентами младше 70 лет. Результаты оказались одинаковыми за исключением уровня физической активности и выявления в старшей возрастной группе проблем, связанных с наличием стомы [33]. Многочисленные европейские исследования доказывают, что качество жизни престарелого пациента, перенесшего хирургическое лечение, по большинству показателей не отличается от такового у более молодых пациентов [20, 30].

Заключение

Согласно проведенному анализу сведений литературы, население стареет и численность людей пожилого и старческого возраста постоянно растет. Возраст является ведущим фактором риска развития колоректального рака. Сегодня уровень помощи гериатрическим больным с указанной патологией недостаточен во всем мире, в том числе и в России. Это связано с отсутствием единого взгляда на тактику лечения с учетом особенностей данной возрастной категории, что делает актуальной разработку новых протоколов ведения таких больных.

Хирургическое вмешательство при колоректальном раке — единственный на сегодняшний день способ радикального лечения и должно применяться у всех больных независимо от возраста. Большинство популяционных исследований демонстрируют, что результаты планового хирургического лечения могут быть удовлетворительными даже среди больных старческого возраста. Отказ от плановой операции у пожилых пациентов приводит к увеличению запущенных случаев заболевания, требующих экстренного вмешательства. Показатели неотложной помощи больным колоректальным раком (летальность до 68%) являются основой неудовлетворительных результатов лечения данной патологии в целом.

Цель хирургического лечения престарелого пациента состоит в продлении жизни с минимальным риском периоперационных осложнений, послеоперационной летальности и сохранением удовлетворительного качества жизни. Тактика ведения больных колоректальным раком старческого возраста не должна в точности копировать подходы, применяемые у более молодого контингента.

Оценка рисков хирургического лечения колоректального рака у гериатрического больного

возможна только при участии многопрофильной бригады врачей. Если пациент при мультидисциплинарной оценке периоперационного риска признан операбельным, стандартная хирургиче-

ская тактика с соблюдением онкологических принципов и первичным анастомозированием может выполняться без значительного повышения риска хирургических осложнений.

Список литературы

1. Атуи А.А. Хирургическая тактика при осложненном колоректальном раке у больных пожилого возраста. // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-н/Д., 2001.
2. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Современная онкология. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 7–16.
3. Воробьев В.В. Клиническая оценка сфинктерсохраняющих операций при раке прямой кишки у больных пожилого возраста. // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону. — 2000.
4. Воробьев Г.И. Непосредственные результаты передней резекции прямой кишки по поводу рака у лиц пожилого и старческого возраста (история вопроса и собственные данные) // Клин. геронтология. — 2002. — Т. 8, № 12. — С. 13–18.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1).
7. Дмитриев М.О. Хирургическое лечение осложненного колоректального рака у лиц пожилого и старческого возраста. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток. — 2007.
8. Карпенко В.В. Возможности хирургического метода в медицинской реабилитации пожилых больных при осложненном раке толстой кишки. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-н/Д. — 2007.
9. Мартынюк В.В. Пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки у больных пожилого и старческого возраста // Избранные вопросы онкологии. — 1999. — С. 299–301.
10. Пузин В.Н. Особенности хирургического лечения осложненных форм колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста // Мед. помощь. — 2006. — № 6. — С. 24–26.
11. Сулейман Т.А. Хирургическое лечение рака прямой кишки у больных пожилого и старческого возраста. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Спб. — 2000.
12. Царюк В.Ф. Возможности хирургического лечения рака прямой кишки у лиц пожилого возраста // Медицинские проблемы пожилых. — 1999.
13. Audisio R.A. et al. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients // Oncologist. — 2005. — Vol. 10, N 4. — P. 262–268.
14. Audisio R.A. et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2008. — Vol. 65, N 2. — P. 156–163.
15. Audisio R.A. et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force // Eur. J. Cancer. — 2004. — Vol. 40, N 7. — P. 926–938.
16. Basili G. et al. Colorectal cancer in the elderly. Is there a role for safe and curative surgery? // ANZ J. Surg. — 2008. — Vol. 78, N 6. — P. 466–470.
17. Christensen K. et al. Ageing populations: the challenges ahead // Lancet. — 2009. — Vol. 374 (9696). — P. 1196–1208.
18. Diggs J.C. et al. Failure to screen: predictors and burden of emergency colorectal cancer resection // Am. J. Manag. Care. — 2007. — Vol. 13, N 3. — P. 157–164.
19. Ellis G., Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older hospital patients // Br. Med. Bull. — 2004. — Vol. 71. — P. 45–59.
20. Faivre J. et al. Management and survival of colorectal cancer in the elderly in population-based studies // Eur. J. Cancer. — 2007. — Vol. 43, N 15. — P. 2279–2284.
21. Fried L.P. et al. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study // J. Clin. Epidemiol. — 1999. — Vol. 52, N 1. — P. 27–37.
22. Golfinopoulos V., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Treatment of colorectal cancer in the elderly: a review of the literature // Cancer Treat. Rev. — 2006. — Vol. 32, N 1. — P. 1–8.
23. Gosney M. Letter to the Editor. Age Ageing, 2006.
24. Helwick C. Information for patients. HER2+ early breast cancer: understanding adjuvant treatment // Oncology (Williston Park). — 2009. — Vol. 23 (11 Suppl Nurse Ed.). — P. 8a–8b.
25. Isbister W.H., Al-Sanea N. POSSUM: a re-evaluation in patients undergoing surgery for rectal cancer. The Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity // ANZ J. Surg. — 2002. — Vol. 72, N 6. — P. 421–425.
26. Jones H.J., de Cossart L. Risk scoring in surgical patients // Br. J. Surg. — 1999. — Vol. 86, N 2. — P. 149–157.
27. Jones H.J. et al. Value of a surgical high-dependency unit // Br. J. Surg. — 1999. — Vol. 86, N 12. — P. 1578–1582.
28. Latkauskas T. et al. The impact of age on post-operative outcomes of colorectal cancer patients undergoing surgical treatment // BMC Cancer. — 2005. — Vol. 5. — P. 153.
29. Li S. et al. Screening and early diagnosis of colorectal cancer in China: a 12 year retrospect (1994–2006) // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 133, N 10. — P. 679–686.
30. Manfredi S. et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population // Br. J. Surg. — 2006. — Vol. 93, N 9. — P. 1115–1122.
31. Marik P.E. Management of the critically ill geriatric patient // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34, N 9 (suppl.). — P. 176–182.
32. Martin-Martorell P. et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial // Br. J. Cancer. — 2008. — Vol. 99, N 3. — P. 455–458.
33. Mastracci T.M. et al. The impact of surgery for colorectal cancer on quality of life and functional status in the elderly // Dis. Colon Rectum. — 2006. — Vol. 49, N 12. — P. 1878–1884.
34. Mathias J.M. Scoring fire risk for surgical patients // OR Manager. — 2006. — Vol. 22, N 1. — P. 19–20.
35. Monfardini S. et al. Vulnerable and frail elderly: an approach to the management of the main tumour types // Eur. J. Cancer. — 2008. — Vol. 44, N 4. — P. 488–493.
36. Mongan J. et al. Management of colorectal cancer in the elderly // Clin. Geriatrics. — 2010. — Vol. 18 (Issue 1).
37. Papamichael D. et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations // Ann. Oncol. — 2009. — Vol. 20, N 1. — P. 5–16.
38. Pope D. et al. Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior

- to elective surgery // *Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 15, N 4. – P. 189–197.
39. *Ramesh H.S.* et al. Optimising surgical management of elderly cancer patients // *World J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 3, N 1. – P. 17.
40. *Sanoff H.K., Goldberg R.M.* Colorectal cancer treatment in older patients // *Gastrointest. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 1, N 6. – P. 248–253.
41. *Sun W.* Management and outcome of colorectal cancer in elderly patients // *Clin. Colorectal. Cancer.* – 2003. – Vol. 3, N 3. – P. 172–173.
42. *Tan K.Y.* et al. Colorectal surgery in octogenarian patients—outcomes and predictors of morbidity // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2009. – Vol. 24, N 2. – P. 185–189.
43. *Ugolini G.* et al. Can elderly patients with colorectal cancer tolerate planned surgical treatment? A practical approach to a common dilemma // *Colorectal. Dis.* – 2009. – Vol. 11, N 7. – P. 750–755.
44. *Van Schaik P.M.* et al. Micro-metastases in stages I and II colon cancer are a predictor of the development of distant metastases and worse disease-free survival // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 35, N 5. – P. 492–496.
45. *Vather R.* et al. Comparison of the possum, P-POSSUM and Cr-POSSUM scoring systems as predictors of postoperative mortality in patients undergoing major colorectal surgery // *ANZ J. Surg.* – 2006. – Vol. 76, N 9. – P. 812–816.

УДК 616.341-007.271-036.11-085

Прогнозирование эффективности консервативной терапии при острой спаечной тонкокишечной непроходимости

С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, З.А. Жемухова, Н.А. Солдатова, И.А. Смирнов

(Научно-образовательный центр абдоминальной хирургии и эндоскопии
ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава»,
Городская клиническая больница № 31, Москва)

Nonoperative treatment efficacy prognosis in acute small bowel obstruction

S.G. Shapoval'yants, S.Ye. Larichev, Z.A. Zhemukhova, N.A. Soldatova, I.A. Smirnov

Цель исследования. Усовершенствование тактики ведения больных с *острой спаечной тонкокишечной непроходимостью* (ОСТКН) на основе многофакторной оценки прогноза течения заболевания и эффективности консервативной терапии.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании были проанализированы истории болезни 385 пациентов за 2003–2008 гг. В исследование не включались больные с подозрением на странгуляцию. Согласно созданной интегральной прогностической системе с использованием Байесовских статистических методов пациенты были отнесены в одну из трех групп прогноза. Больные с низкими шансами на консервативное разрешение непроходимости были прооперированы, произведен адгезиолизис. Пациентам с высокими шансами осуществлялась стандартная консервативная терапия. Лицам из группы равной вероятности разрешения непроходимости назначалась консервативная терапия, включающая *эндоскопическую назоинтестинальную декомпрессию* (ЭНИД).

Aim of investigation. Objective is to optimize treatment strategy for patients presenting with acute small bowel obstruction (SBO) due to adhesions. We developed a prognostic scale for conservative treatment outcome utilizing multiple prognostic factors.

Methods. In retrospective study case records of 385 patients for 2003–2008 have been analyzed. Patients with suspicion to strangulation were not included in investigation. According to the designed integrated prognostic system with application of Bayesian statistical methods patients have been distributed into three prognostic groups. Patients with low chances for conservative resolution of obstruction underwent surgery, i.e. adhesiolysis. Standard conservative therapy was carried out to patients with high chances. Conservative treatment that included *endoscopic nasointestinal decompression* (ENID) was prescribed to patients from the group of peer probability of obstruction resolution.

Results. Prognostic system has been tested in 2009. During observation time 56 patients with SBO were admitted to the clinic, of them 13 were operated

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 (на базе ГКБ № 31) лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РГМУ)

Ларичев Сергей Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий учебной частью кафедры госпитальной хирургии № 2 (на базе ГКБ № 31) лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова

Жемухова Залина Ахмедовна — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 (на базе ГКБ № 31) лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова; контактная информация для переписки: zalya06@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского д. 42, к. 1, ГКБ № 31, 1-е хирургическое отделение

Солдатова Наталья Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 (на базе ГКБ № 31) лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова

Смирнов Иван Александрович — клинический интерн кафедры госпитальной хирургии № 2 (на базе ГКБ № 31) лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова

Результаты. Прогностическая система была испытана в 2009 г. За время наблюдения в клинику поступили 56 пациентов с ОСТКН, из них 13 оперированы в экстренном порядке и 43 включены в проспективное исследование. Благоприятные результаты стандартной консервативной терапии получены в 68,7% случаев (11 из 16 пациентов), ЭНИД была эффективна у всех 15 пациентов данной группы и 22 больных с низкой вероятностью консервативного разрешения были прооперированы. Общая летальность составила 2,2% (1 пациент из 43).

Заключение. Созданная прогностическая шкала позволяет более точно обосновать выбор способа лечения ОСТКН и с высокой эффективностью прогнозировать исход терапии при рассматриваемом заболевании.

Ключевые слова: острая спаечная тонкокишечная непроходимость, прогностические факторы, эндоскопическая назоинтестинальная декомпрессия.

Острая спаечная тонкокишечная непроходимость (ОСТКН) — это часто встречающаяся хирургическая патология. Консервативная терапия показала свою эффективность у значительной части больных с данной патологией. В то же время длительное ожидание до операции может повредить пациентам даже при отсутствии ишемии кишки.

ОСТКН считается одним из наиболее частых и грозных патологических состояний в неотложной абдоминальной хирургии. Оперативное лечение нередко сопряжено с большими техническими трудностями, приводящими к развитию интра- и послеоперационных осложнений. Возникающие в ходе операции ранения кишечника составляют, по данным разных авторов, 19–20% [25, 26]. Высокая частота послеоперационных осложнений (перитонит и др.), развивающихся на фоне тяжелого состояния больных, обуславливают высокую послеоперационную летальность, достигающую 11,7–19,2% [3, 4, 13]. Поэтому, с одной стороны, логичным является стремление хирурга избежать тяжелого и нередко сложного хирургического вмешательства в условиях острой кишечной непроходимости и разрешить ее консервативными мероприятиями, тем более новые технологические возможности, в частности использование *эндоскопической назоинтестинальной декомпрессии* (ЭНИД), позволяют значительно улучшить результаты консервативного лечения [5]. С другой стороны, затягивание сроков оперативного лечения в случае неэффективности проводимой терапии сопровождается стремительным углублением метаболических нарушений, увеличением вероятности деструктивных изменений в тонкой кишке и ростом летальности. В этой связи актуальными являются уточнение и объективизация показаний, а также контроль за проведением

urgently and 43 were included into prospective study. Favourable results of standard conservative treatment were received in 68,7% of the cases (11 of 16 patients), ENID was effective in all 15 patients of this group and 22 patients with low likelihood of conservative resolution have been operated. The over-all mortality was 2,2% (1 patient of 43).

Conclusion. The designed prognostic scale allows to prove with high accuracy the choice of SBO treatment method and to predict treatment outcome at this disease with high performance.

Key words: acute adhesive smallintestinal obstruction, prognostic factors, endoscopic nasointestinal decompression

консервативных мероприятий, направленных на разрешение ОСТКН.

Целью работы является усовершенствование тактики ведения больных с ОСТКН на основе многофакторной оценки прогноза течения заболевания и эффективности консервативной терапии.

Материал и методы исследования

В клинике за период с 2003 по 2008 г. находилось на лечении 385 пациентов с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью. Для анализа были взяты 210 историй болезни больных, которым проводилась консервативная терапия, направленная на разрешение непроходимости. В исследование не включены пациенты, которые были оперированы в экстренном порядке в ближайшие часы после госпитализации по поводу странгуляционной формы кишечной непроходимости (69), а также больные с запущенной формой непроходимости (106), которым операция была, несомненно, показана, однако требовалось проведение интенсивной предоперационной подготовки в связи с выраженными метаболическими нарушениями.

Средний возраст пациентов (108 мужчин, 102 женщины) составил $53,7 \pm 10,9$ года. Консервативная терапия с использованием ЭНИД проводилась у 100 человек. На этом этапе ограничением к применению данной методики служили сроки заболевания более 24 ч, а также клиническая ситуация, когда проявления кишечной непроходимости были не выражены и разрешались за короткое время в ходе проведения традиционных консервативных мероприятий.

Установка назоинтестинального зонда за связку Трейтца осуществлялась через канал эндо-

Таблица 1

Факторы прогноза эффективности консервативной терапии

Показатель	Значение	ПК
Длительность от начала заболевания до поступления в стационар	До 36 ч	+1
	36–72 ч	–2
	>72 ч	–5
Количество операций в анамнезе	0	–5
	1	–1
	2 и более	+1
Интенсивность боли	Умеренная	+1
	Интенсивная	–5
Характер боли	Схваткообразная	+1
	Постоянная	–4
Уровень непроходимости	Высокая	+3
	Низкая	–1
Диаметр тонкой кишки по рентгенологическим данным, мм	<40	+3
	>40	–3
Температура тела, °С	<37	+1
	>37	–3
Пульс, ударов в минуту	<85	+1
	≥85	–3
Содержание калия в крови, ммоль/л	3,5–5,0	–3
	>5,0	–4
	<3,5	+2

скопа. В последующем выполнялась активная аспирация содержимого в течение 20 мин и вводилось контрастное вещество (сульфат бария либо водорастворимый контрастный препарат) в объеме 150–200 мл для проведения энтерографии. Эффективность консервативной терапии оценивалась по клиническим и рентгенологическим (динамика пассажа контрастного вещества по тонкой кишке) данным. Следует отметить, что нецелесообразно широкое применение ЭНИД в связи прежде всего с технической сложностью процедуры, требующей специального технического обеспечения и наличия высококвалифицированных специалистов, а также с возможностью искажения клинической картины и маскировки прогрессирования заболевания.

В среде Microsoft Access создана база данных, включающая более 60 клинических, анамнестических, инструментальных показателей. Для сравнения непрерывных и дискретных переменных использовались только непараметрические критерии Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

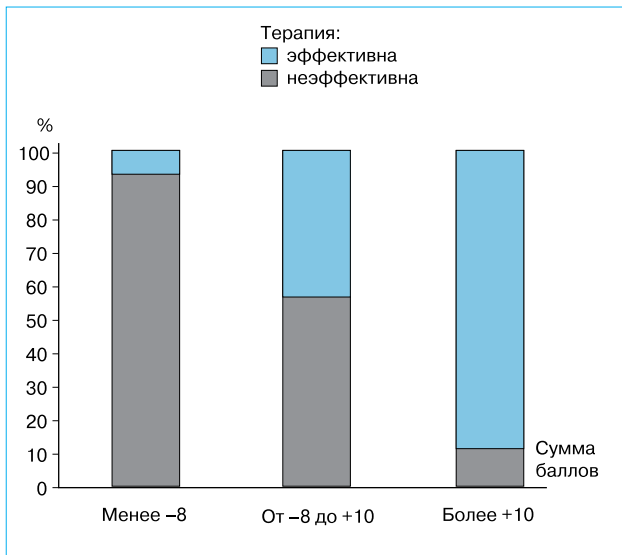
Для создания прогностической системы использовался последовательный анализ Байеса–Вальда. Каждому из признаков был присвоен *прогностический коэффициент* (ПК) в соответствии с вероятностью влияния этого признака на

эффективность консервативной терапии ОСТКН. Сумма имеющихся прогностических коэффициентов рассчитывалась для каждого пациента и в зависимости от исхода консервативной терапии определялись верхние и нижние пороговые значения для разделения выборки на три группы прогноза – преимущественный успех консервативной терапии, ее преимущественный «неуспех» и смешанная группа.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления критериев, влияющих на прогноз эффективности консервативной терапии, были выделены две группы пациентов: 1-я группа – 145 больных, у которых консервативная терапия ОСТКН была эффективна и непроходимость разрешилась; 2-я группа – 65 больных с неэффективной консервативной терапией, которые в последующем были оперированы в срочном порядке.

Сравнительный анализ проведен по 62 параметрам, которые, по сведениям литературы и нашему мнению, могли повлиять на исход проводимой консервативной терапии. К ним относились: жалобы больных (боль, рвота, лихорадка и т. д.), анамнестические данные (количество перенесенных операций, длительность и динамика



Распределение больных по группам прогноза консервативной терапии в зависимости от суммы баллов ПК

развития заболевания и др.), результаты лабораторных анализов (показатели кислотно-щелочного состояния, цитологический состав крови) и инструментального обследования (рентгенография, УЗИ, данные, полученные при лапароскопии и пр.).

Статистически значимыми оказались следующие 9 показателей: количество операций в анамнезе, время от начала заболевания до поступления в стационар, уровень непроходимости, диаметр тонкой кишки, интенсивность боли, характер боли, температура тела, пульс, содержание калия в крови. Все эти параметры являются общепринятыми в медицинской практике, не требуют продолжительного времени для регистрации и сложной аппаратуры для их верификации, доступны для круглосуточного использования.

Полученные по результатам анализа Байеса–Вальда прогностические коэффициенты представлены в табл. 1.

Далее для каждого пациента ретроспективной группы был рассчитан суммарный ПК, распределение которого представлено в виде гистограммы (см. рисунок).

Таким образом, сформированы 3 прогностические группы больных в зависимости от ожидаемого

эффекта консервативной терапии.

1-я прогностическая группа – низкая вероятность разрешения кишечной непроходимости (сумма ПК менее –8 баллов). Разрешение ОСТКН в этой группе отмечено только у 2 из 37 (5,4%) пациентов. Данной категории больных рекомендовано экстренное оперативное лечение после кратковременной предоперационной подготовки в связи с бесперспективностью консервативной терапии.

2-я прогностическая группа – «средняя» вероятность разрешения кишечной непроходимости (сумма ПК от –8 до +10 баллов). Эффективность консервативных мероприятий в этой группе отмечена у 78 из 162 (48,1%) пациентов. В такой ситуации рекомендуется проведение усиленной консервативной терапии, предпочтительно с использованием ЭНИД.

3-я прогностическая группа – вероятность разрешения кишечной непроходимости высока (сумма ПК более +10 баллов). Проводимая консервативная терапия оказалась эффективной у 10 из 11 (90,1%) пациентов. В данном случае достаточно проведение «стандартной» консервативной терапии.

Вторым этапом явилась апробация прогностической системы и оценка ее эффективности. Исследование осуществлялось на больных прогностической группы – пациенты с ОСТКН, находившиеся на лечении в 2009 г.

За этот период в клинику поступили 56 больных с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью, из них в экстренном порядке оперированы 13: показаниями послужили признаки странгуляции и выраженные водно-электролитные нарушения. Для этих больных не было необходимости рассчитывать прогностический коэффициент. Летальность в данной группе составила 15,4% (2 пациента).

У остальных 43 больных было возможно проведение консервативных мероприятий, направленных на разрешение ОСТКН. Для каждого из этих пациентов при поступлении был определен прогностический коэффициент эффективности консервативной терапии, в соответствии с которым больные были разделены на группы (табл. 2).

Таблица 2

Результаты прогнозирования эффективности консервативной терапии при ОСТКН

Прогностические группы	Консервативная терапия		Итого
	эффективна	неэффективна	
Вероятность разрешения ОСТКН:			
низкая (ПК менее –8 баллов)	0	12	12
умеренная (ПК от –8 до +10 баллов)	11	5	16
высокая (ПК выше +10 баллов)	15	0	15
Всего ...	26	17	43

Итак, низкая вероятность консервативного разрешения ОСТКН (1-я прогностическая группа) констатирована нами у 12 пациентов. Клинико-инструментальные данные у этих больных свидетельствовали о выраженном характере тонкокишечной непроходимости. Из 12 пациентов 6 поступили в клинику более чем через 36 ч от начала заболевания. У 8 при рентгенографии отмечено расширение тонкой кишки более 40 мм. После кратковременной предоперационной подготовки все эти больные оперированы без попытки консервативного разрешения ОСТКН. Интраоперационно констатирована выраженная тонкокишечная непроходимость со значительной дилатацией тонкой кишки (более 40 мм), у 2 пациентов, кроме того, имелись признаки обратимых нарушений питания кишечной стенки и у 5 – большое количество отделяемого по назоинтестинальному зонду (более 1 л), что указывало на декомпенсацию функции кишки. Во всех случаях интраоперационные находки подтвердили необходимость неотложного вмешательства. Летальных исходов и осложнений в этой группе не было.

Во 2-ю прогностическую группу (умеренная вероятность разрешения ОСТКН) отнесено 16 пациентов. Длительность заболевания более 36 ч отмечена у 2 из них. Диаметр кишки при рентгенологическом исследовании составил в этой группе в среднем 35 мм. В 5 случаях отмечены водно-электролитные нарушения средней степени выраженности. ЭНИД выполнена у 15 больных. У одной пациентки попытка проведения назоинтестинального зонда оказалась безуспешной в связи с ранее перенесенной операцией на желудке, этой пациентке проводилась «стандартная» консервативная терапия, направленная на разрешение непроходимости. Средняя длительность консервативных мероприятий в данной группе составила $16 \pm 4,2$ ч.

Эффект от консервативной терапии зарегистрирован у 11 из 16 пациентов (68,7%). Пятеро больных оперированы в срочном порядке в связи с неэффективностью консервативных мероприятий. Интраоперационно у них не наблюдалось признаков нарушения питания кишечной стенки или запущенной непроходимости. Летальный

исход наступил в одном случае – у больной, у которой на 4-е сутки развились перфорация острой язвы тонкой кишки и послеоперационный перитонит с последующим развитием сепсиса и тяжелой полиорганной недостаточности.

Высокая вероятность разрешения непроходимости имела место у 15 пациентов. У 9 из них выраженность кишечной непроходимости по клиническому, лабораторным и инструментальным данным была минимальной. У остальных 6 больных обнаружена дилатация тонкой кишки до 30 мм, длительность заболевания составила в среднем $20,5 \pm 3,9$ ч, в связи с чем, несмотря на показатели прогностического коэффициента, терапия была усилена выполнением ЭНИД. Эффект от проводимой консервативной терапии отмечен у всех 15 пациентов. В среднем срок разрешения ОСТКН был гораздо меньше, чем во 2-й группе, и составил $8,6 \pm 3,2$ ч.

Во всех наблюдениях прогноз подтвердился. Кроме того, не было ни одного случая затягивания сроков хирургического вмешательства. Средние сроки операции составили $12,5 \pm 3,4$ ч от момента поступления, а консервативного разрешения ОСТКН – $18,7 \pm 4,3$ ч.

Летальный исход отмечен в одном случае из 43, что составило 2,2%. Причиной послужило развитие послеоперационного перитонита вследствие перфорации острых язв тонкой кишки.

Выводы

Созданная прогностическая шкала дает возможность более точно обосновать выбор способа лечения ОСТКН и с высокой эффективностью прогнозировать исход терапии при данном заболевании.

Показатели прогностического коэффициента следует учитывать при планировании объема консервативной терапии, в том числе целесообразности использования ЭНИД.

Комплексная оценка клинико-инструментальных показателей и рациональный выбор лечебной тактики позволили снизить летальность при ОСТКН до 2,2%.

Список литературы

1. Ашев С.А. Особенности диагностики и хирургической тактики при спаечной кишечной непроходимости // Хирургия. – 1994. – № 2. – С. 13–17.
2. Богданов А.Е. Острая кишечная непроходимость: пути улучшения результатов лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 277 с.
3. Дедерер Ю.М. Острая непроходимость кишечника // Клиническая хирургия: Справочное руководство для врачей / Под ред. Ю.М. Панцырева. – М.: Медицина, 1988. – С. 267–268.
4. Дедерер Ю.М. Патогенез и лечение острой непроходимости кишечника. – М.: Медицина, 1971. – 272 с.
5. Ермолов А.С., Лебедев А.Г., Утешев Н.С. О значении кишечной интубации при лечении тонкокишечной непроходимости // Назоинтестинальная интубация в неотложной хирургии: Материалы городского семинара НИИСП им. Н.В. Склифосовского. – М., 2003. – С. 11.
6. Ерюхин Е.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость: Руководство для врачей. – СПб, 1999.
7. Жечневский Р.А. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1989. – с 191.

8. *Зайцев В.Т., Бритик В.И., Бутримов И.И., Щербаков В.И.* Прогнозирование течения заболевания на основании клинических показателей у больных с острой кишечной непроходимостью: Тез. докл. Всесоюз. конф. по неотложной хирургии. — Ростов н/Д., 1991. — С. 52–53.
9. *Крохалев А.А., Хорошко Н.В.* О летальных исходах при острой кишечной непроходимости: Материалы 4-го Всерос. съезда хирургов. — Пермь, 1973. — С. 158–160.
10. *Курыгин А.А., Ханевич М.Д.* Дренирование тонкой кишки и внутрикишечная детоксикация при кишечной непроходимости: Тез. докл. Первого конгресса ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. — Ташкент, 1996. — С. 84–85.
11. *Лебедев А.Г., Пахомова Г.В., Утешев Н.С.* Декомпрессия желудочно-кишечного тракта при тонкокишечной непроходимости: Материалы науч.-практ. конф., посвященной 100-летию П.Л. Сельцовского. — М., 1998. — С. 53–59.
12. *Мартьянов Ю.А., Гончаров О.В., Штофин С.Г.* Ранняя спаечная послеоперационная кишечная непроходимость: Материалы науч.-практ. конф. — Новосибирск, 1993. — С. 66–67.
13. *Петров В.П., Ерюхин И.А.* Кишечная непроходимость. — М.: Медицина, 1989. — 286 с.
14. *Чернов В.Н., Белик Б.М.* Выбор хирургической тактики и методов дезинтоксикации при острой непроходимости кишечника // Хирургия. — 1999. — № 5. — С. 45–47.
15. *Abbas S.M., Bisset I.P., Parry B.R.* Meta-analysis of oral water-soluble contrast agent in the management of adhesive small bowel obstruction // Br. J. Surg. — 2007. — Vol. 94. — P. 404–411.
16. *Binenbaum S.J., Goldfarb M.A.* Inadvertent enterotomy in minimally invasive abdominal surgery // JSLS. — 2006. — Vol. 10, N 3. — P. 336–340.
17. *Foster N.M., McGory M.L., Zingmond D.S., Ko C.Y.* Small bowel obstruction: a population-based appraisal // J. Am. Coll. Surg. — 2006. — Vol. 203. — P. 170–176.
18. *Hata J., Kamada T., Haruma K., Kusunoki H.* Evaluation of bowel ischemia with contrast-enhanced US: Initial experience // Radiology. — 2005. — Vol. 236. — P. 712–715.
19. *Hok-Kwook Choi, Wai-Lun Law, Judy wi-Chu Ho, Kin-Wah Chu.* Value of gastrografin in adhesive small bowel obstruction after unsuccessful conservative treatment: a prospective evaluation // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, N 24. — P. 3742–3745.
20. *Jean-Jaques Duron, Natalie Jourdan-Da Silva.* Adhesive postoperative small bowel obstruction: incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment // Ann. Surg. — 2006. — Vol. 244. — P. 750–757.
21. *Kossi J., Salminen P., Laato M.* The epidemiology and treatment patterns of postoperative adhesion induced intestinal obstruction in Varsinais-Suomi Hospital District // Scand. J. Surg. — 2004. — Vol. 93. — P. 68–72.
22. *Kuremu R.T., Jumbi G.* Adhesive intestinal obstruction // East Afr. Med. J. — 2006. — Vol. 83. — P. 333–336.
23. *Markogiannakis H., Messaris E., Dardamanis D.* et al. Acute mechanical bowel obstruction: Clinical presentation, etiology, management and outcome // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 3. — P. 432–437.
24. *Szomstein S., Lo Menzo E., Simpfendorfer C.* et al. Laparoscopic lysis of adhesions // World J. Surg. — 2006. — Vol. 30. — P. 535–540.
25. *Van der Krabben A.A., Dijkstra F.R.* et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy // Br. J. Surg. — 2000. — Vol. 87, N 4. — P. 467–471.
26. *Van Goor H.* Consequences and complications of peritoneal adhesions // Colorectal Dis. — 2007. — Vol. 9 (suppl. 2). — P. 25–34.
27. *Williams S.B., Greenspon J., Young H.A., Orkin B.A.* Small bowel obstruction: conservative vs. surgical management // Dis. Colon Rectum. — 2005. — Vol. 48. — P. 1140–1146.

УДК [616.153.1:577.152]-008.61-07

Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз

(Клиническое наблюдение)

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

(ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Principles of management of patient with asymptomatic elevation of serum aminotransferases

(Clinical case)

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

Цель публикации. Отсутствие четких практических рекомендаций по ведению пациентов с бессимптомным повышением сывороточных аминотрансфераз может вызывать затруднения у практикующих врачей. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует тактику ведения таких пациентов.

Основное содержание. Пациент Д. обратился в клинику в июле 2010 г. Поводом для госпитализации послужили изменения в биохимических тестах крови при отсутствии жалоб и клинических проявлений. Из анамнеза известно: пациент не курит, употребление лекарственных средств и алкоголя категорически отрицает. При осмотре обращало внимание, что госпитализированный избыточного питания (ИМТ 31 кг/м²).

Целью обследования было определение причины повышения активности сывороточных аминотрансфераз, а также определение тактики дальнейшего ведения. На основании данных проведенного обследования был диагностирован неалкогольный стеатогепатит, успешно леченный комбинацией метформина и урсодезоксихолевой кислоты.

Заключение. Оценивая представленное клиническое наблюдение можно сделать вывод об отсутствии строгой ассоциации между отложением жира в подкожно-жировой клетчатке и выраженностью стеатоза печени. Следовательно, неалкогольный стеатогепатит всегда нужно включать в дифферен-

The aim of publication. Absence of clear practical guidelines on management of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases can cause difficulties for general practitioners. Presented clinical case illustrates management approach in such cases.

The basic contents. Patient D. has admitted to the clinic in July, 2010 for changes blood biochemistry at absence of any symptoms or clinical signs. According to past history it was known: the patient is non-smoker, absolutely denies use of pharmaceuticals and alcohol abuse. At physical examination excessive body weight (BMI of 31 kg/m²) drew attention.

The aim of investigation was definition of the cause of elevation of serum aminotransferases activity, and assessment of approach to further management. According to the data of carried out investigation the non-alcoholic steatohepatitis has been diagnosed, that was successfully treated by combination of metformin and ursodeoxycholic acid.

Conclusion. Estimating the submitted clinical case it is possible to conclude, that there is no strict association between accumulation of subcutaneous fat and severity of liver steatosis. Hence, non-alcoholic steatohepatitis always should be included in differential diagnostic range of search in patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases. For treatment of non-alcoholic steatohepatitis it is rational to use as drugs of

Герман Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: turtle2@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1

циально-диагностический поиск у пациентов с бессимптомным повышением уровня сывороточных аминотрансфераз. В качестве препаратов выбора для лечения неалкогольного стеатогепатита целесообразно использовать метформин (коррекция инсулинорезистентности) и урсодезоксихолевую кислоту (антиоксидантные свойства).

Ключевые слова: сывороточные аминотрансферазы, бессимптомное течение, план обследования, неалкогольный стеатогепатит.

На протяжении многих лет биохимическое исследование крови, с определением активности сывороточных аминотрансфераз — *аланиновой* (АлАТ) и *аспарагиновой* — (АсАТ) является скрининговым рутинным методом диагностики заболеваний печени. Однако обнаружение в сыворотке крови пациента повышения активности этих ферментов при отсутствии жалоб и клинических проявлений заболевания, а также дальнейшая диагностическая тактика часто представляют трудную и актуальную проблему для практикующих врачей.

В настоящий момент АлАТ и АсАТ — наиболее достоверные маркёры повреждения паренхимы печени. АлАТ — внутриклеточный фермент из группы аминотрансфераз, катализирующих взаимопревращения аминокислот и кетокислот путем переноса аминогруппы. Он катализирует обратимую реакцию переноса аминогруппы аланина на α -кетоглутаровую кислоту с образованием пировиноградной и глутаминовой кислот. Переаминирование происходит в присутствии кофермента — пиридоксальфосфата — производного витамина В₆. Нужно отметить, что процесс переаминирования не является специфическим для печени, он происходит и в других органах, но с меньшей интенсивностью. Наиболее высокая активность АлАТ выявляется в печени и почках, меньшая — в сердце, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, селезенке, легких, эритроцитах. В гепатоцитах АлАТ локализуется главным образом в цитозольной фракции. Высвобождение ее в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран.

АсАТ содержится в тканях сердца, печени, почек, скелетной мускулатуры, нервной ткани и в меньшей степени — в поджелудочной железе, селезенке и легких. В клетках она представлена двумя изоферментами — митохондриальным и цитоплазматическим, около $\frac{1}{3}$ общей внутриклеточной активности АсАТ локализуется в цитоплазме клеток, $\frac{2}{3}$ — в митохондриях.

Таким образом, АлАТ в сравнении с АсАТ рассматривается как наиболее специфичный маркёр при заболеваниях печени за счет распо-

ложения преимущественно в цитозоле гепатоцитов [9].

Key words: serum aminotransferases, asymptomatic course, investigation plan, non-alcoholic steatohepatitis.

ложения преимущественно в цитозоле гепатоцитов [9].

Повышение активности сывороточных аминотрансфераз, помимо повреждения печени, может быть следствием различных причин, в том числе интенсивных физических нагрузок, резкого похудения, гемолиза, целиакии и т. д. [6]. Следовательно, все эти состояния должны включаться в круг дифференциального диагноза при обращении к врачу пациентов с изолированным повышением уровня АлАТ и АсАТ. Принимая во внимание отсутствие четких рекомендаций по ведению подобных пациентов, данная клиническая ситуация может вызывать затруднения у практикующих врачей либо приводить к механическому назначению различных лекарственных препаратов, как правило, из группы так называемых «гепатопротекторов» без проведения диагностического поиска. Приводим наблюдение.

Пациент Д., 24 лет, обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии в июле 2010 г. При поступлении жалоб активно не предъявлял, поводом для госпитализации послужили изменения в биохимических показателях крови. Из *анамнеза заболевания* известно, что после перенесенного острого респираторного заболевания некоторое время стал отмечать слабость и утомляемость, что послужило причиной обращения к врачу и проведения клинического и биохимического анализов крови. Установлено повышение активности АлАТ и АсАТ, назначены эссенциальные фосфолипиды без уточнения причины выявленных изменений. Проводимое лечение не оказало существенного эффекта, что вынудило обратиться в названную клинику. Данные *анамнеза жизни*: больной не курит, употребление алкоголя, психоактивных веществ, каких-либо лекарственных препаратов отрицает, аллергологический анамнез не отягощен.

Таким образом, на этапе анализа истории заболевания и истории жизни пациента в случае выявленной у него повышенной активности сывороточных аминотрансфераз врачу в процессе диагностического поиска потребовалось обратить особое внимание на наследственность (метаболи-

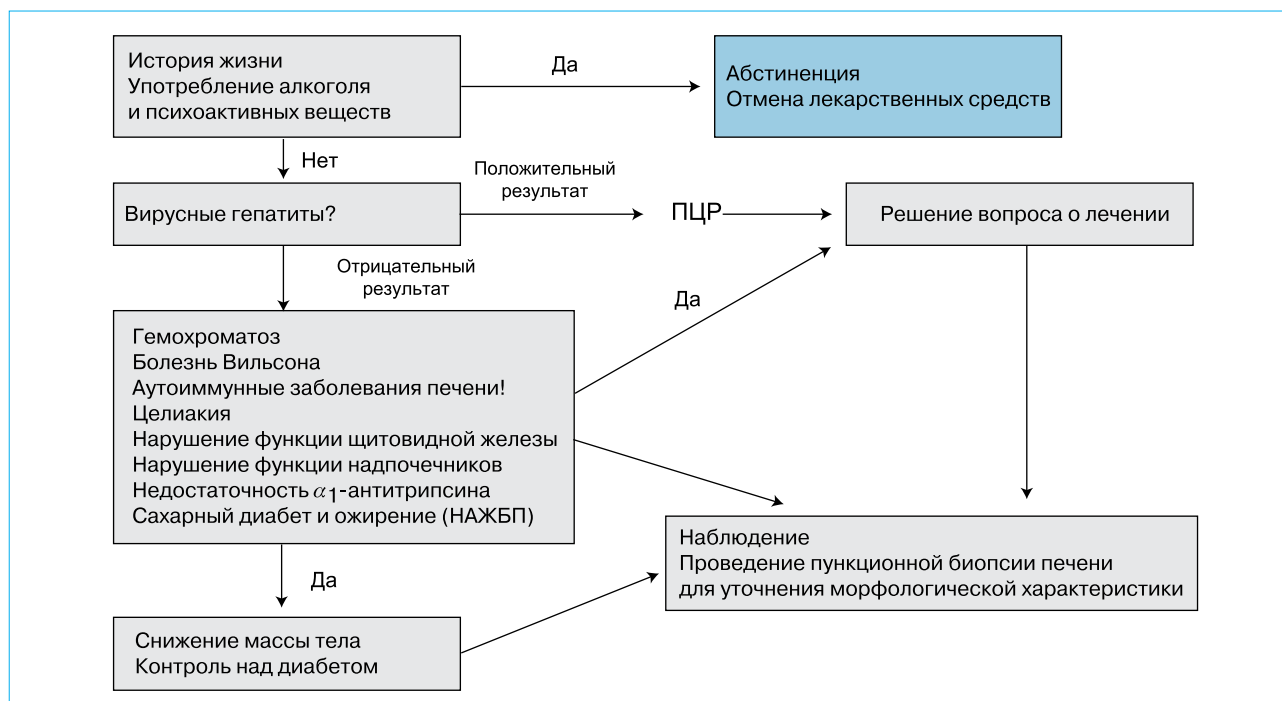


Рис. 1. Алгоритм ведения пациента при повышении активности сывороточных аминотрансфераз [4]

ческие заболевания печени, такие как гемохроматоз, болезнь Вильсона и т. д.), прием любых лекарственных препаратов, витаминов, пищевых и альтернативных добавок, лекарственных растений, наркотиков, алкоголя, незарегистрированных либо запрещенных медикаментов. Важно также было иметь точную информацию о том, были ли в прошлом гемотрансфузии цельной крови или ее препаратов [9], выяснить, наблюдались ли изменения в биохимических тестах в прошлом.

Результаты физикального исследования. Состояние удовлетворительное. Пациент повышенного питания — ИМТ 31 кг/м² (рост 186 см, масса тела 106 кг), окружность живота 104 см. Над легкими звук ясный, легочный, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный. ЧСС 72 удара в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, на момент осмотра безболезненный. Размеры печени по Курлову: 10–8–7 см. Селезенка не увеличена.

Учитывая данные анамнеза (сохраняющиеся на протяжении 6 мес изменения в биохимических параметрах), результаты проведенного осмотра, отсутствие указаний на определенный этиологический фактор, установлен предварительный диагноз: хронический гепатит неуточненной этиологии.

Лабораторные данные. Клинический анализ крови: Нб 135 г/л, эр. $4,7 \times 10^{12}/л$, л. $5,2 \times 10^9/л$, тр. 342 000, СОЭ 8 мм/ч, лейкоцитарная формула не изменена. При биохимическом исследовании вновь зафиксировано повышение активности АлАТ в 3 раза, АсАТ в 1,5 раза. Остальные показатели — натрий, калий, альбумин, глюкоза, креатинин,

общий билирубин, *гамма-глутамилтранспептидаза* (ГГТП), щелочная фосфатаза — в пределах нормы.

Инструментальное обследование. При УЗИ органов брюшной полости обращало внимание увеличение печени, ее паренхима имела признаки выраженного стеатоза.

Принимая во внимание отсутствие жалоб и четкого этиологического фактора заболевания, дифференциально-диагностический поиск проводился среди состояний, предполагающих бессимптомное повышение активности аминотрансфераз.

В настоящее время четкие рекомендации по ведению таких пациентов не разработаны, однако целесообразно придерживаться следующего плана (рис. 1). Согласно алгоритму обследования при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз, алкогольную и лекарственную природу заболевания у пациента Д. можно исключить на основании данных анамнеза (употребление алкоголя, каких-либо медикаментов и т. п. категорически отрицает). Вирусная природа заболевания также исключена в связи с отсутствием в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С и отрицательным тестом на HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В). Определявшийся методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) тест на РНК вируса гепатита С также оказался отрицательным. Повреждения печени в результате нарушения обмена железа и меди отвергнуты на основании нормальных показателей железа, ферритина и трансферрина сыворотки крови, нормального уровня церулоплазмينا, свободной

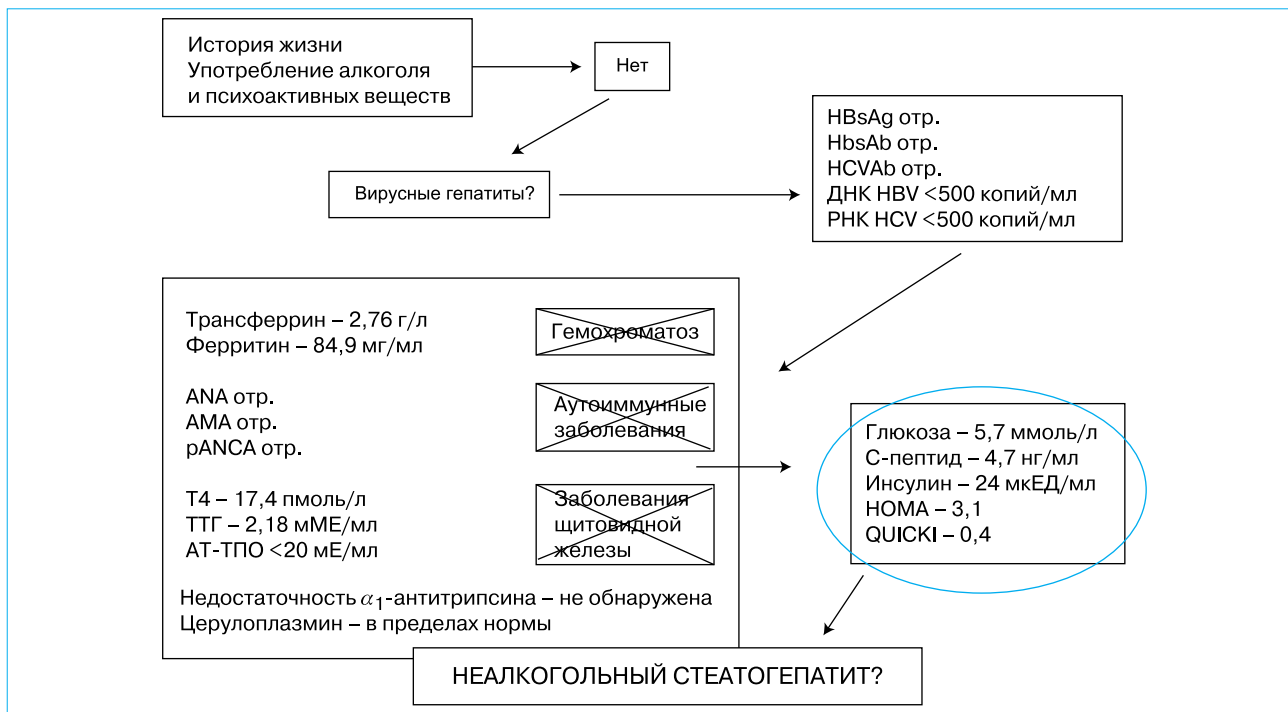


Рис. 2. Данные обследования пациента Д. согласно алгоритму ведения больных при выявлении повышенной активности сывороточных аминотрансфераз

меди и суточной экскреции меди с мочой. Уровень α_1 -антитрипсина также не выходил за пределы нормы. Данных за аутоиммунный гепатит не получено в связи с отсутствием в крови таких аутоантител, как антиядерный фактор, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к печеночно-почечным микросомам 1-го типа.

Следует помнить о возможности повышения активности сывороточных аминотрансфераз у пациентов с нарушением функции щитовидной железы, в частности с гипотиреозом. *Тиреотропные гормоны* (ТТГ) оказывают разнообразное влияние на печень, включая стимуляцию ферментов, регулирующих липогенез и липолиз, а также окисление. В длительных проспективных исследованиях показано, что гипотиреоз ассоциируется с гиперхолестеринемией в сыворотке крови и повышением концентрации *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП). Главный механизм этого феномена – пониженный клиренс холестерина как результат уменьшения количества рецепторов ЛПНП [1]. Однако у наблюдавшегося больного уровень ТТГ также находился в пределах нормы. Данные, полученные в ходе проведенного обследования, представлены на рис. 2.

Учитывая, что у пациента Д. ИМТ составляет 31 кг/м², а объем талии – 104 см, принято решение о включении в дифференциально-диагностический поиск *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) с изучением критериев инсулинорезистентности и расчетом НОМА (норма <2,77) [2] и QUICKI (норма +/- 0,07) [1, 2, 10]: значения этих тестов оказались повышенными (см. рис. 2). Высокие показатели сывороточных ами-

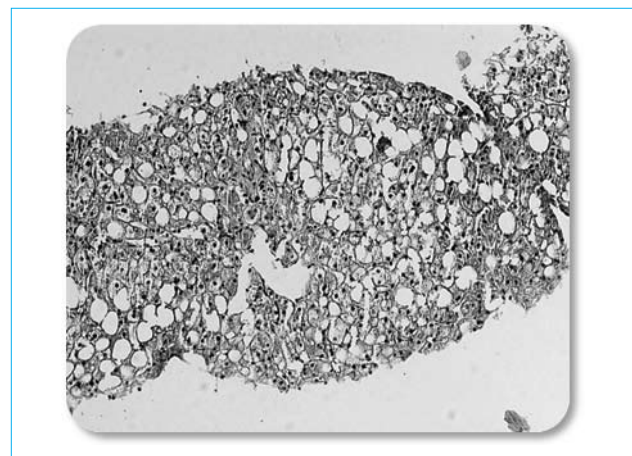


Рис. 3. Морфологическая картина ткани печени пациента Д.

Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Печеночная клетка заполнена крупными каплями жира (66% клеток). Портальные тракты склерозированы, несколько утолщены, отмечаются скопления гистиоцитарных и лимфоидных элементов

нотрансфераз у пациента Д. послужили основанием для предполагаемого диагноза *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). С целью его верификации была выполнена биопсия печени (рис. 3). При гистологическом исследовании ($\times 200$) выявлена диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (66% клеток). Оценка морфологической картины проводилась по гистологической классификации E. Brunt.

Исходя из результатов обследования поставлен диагноз: неалкогольный стеатогепатит на фоне

Таблица 1

Критерии оценки гистологической активности неалкогольного стеатогепатита по E. Brunt

Степень активности	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1-я (мягкий НАСГ)	<33–66% крупнокапельный	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами Портальное – отсутствует или минимальное
2-я (умеренный НАСГ)	>33–66% крупно- и мелкокапельный	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами Портальное – мягкое, умеренное
3-я (тяжелый НАСГ)	>66% крупно- и мелкокапельный	Доминирует в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами Портальное – мягкое, умеренное, не активнее лобулярного

ПЯЛ – палочкоядерные лимфоциты.

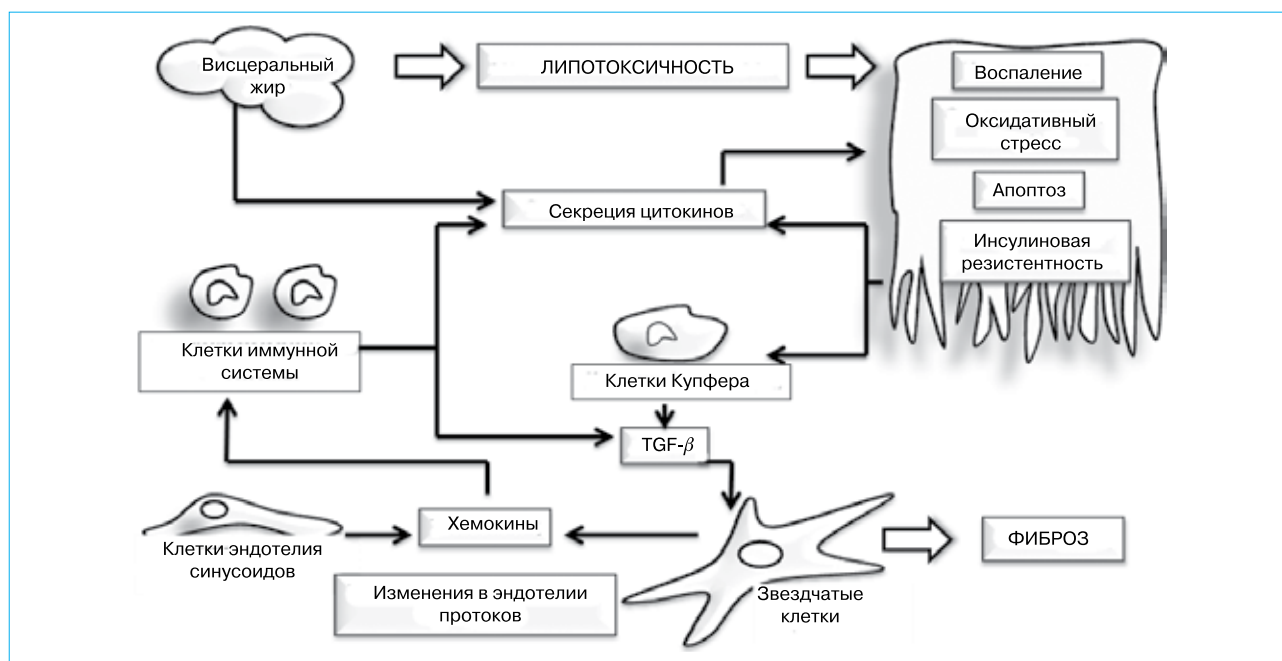


Рис. 4. Патогенетические механизмы развития НАЖБП

При ожирении увеличивается секреция жировой тканью хемокинов, которые способствуют макрофагальной инфильтрации и активации макрофагов. Активированные макрофаги продуцируют цитокины, негативно влияющие на чувствительность к инсулину

избыточной массы тела, 2-я степень гистологической активности по E. Brunt (табл. 1) [5].

Патогенетические механизмы НАЖБП основаны на запуске механизмов липотоксичности в сочетании с увеличенной секрецией провоспалительных цитокинов жировой тканью, что приводит к развитию воспаления, оксидативного стресса и индукции апоптоза гепатоцитов. Эти изменения влекут за собой активацию клеток Купфера, звездчатых клеток, клеток иммунной системы (в частности, макрофагов), что в конечном итоге приводит к активации синтеза коллагена и развитию фиброза, а затем и к формированию цирроза печени (рис. 4) [3, 7].

Для предотвращения этого процесса необходимо своевременное назначение лечения с воздействием на два основных фактора, участвующих в реализации заболевания, — на инсулиновую резистентность и оксидативный стресс. Соответственно лечебные мероприятия можно условно разделить на 2 группы: коррекция метаболических нарушений и непосредственное воздействие на ткань печени. Согласно Методическим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению неалкогольной жировой болезни печени, в качестве оптимальной можно рассматривать комбинацию препарата метформина (класс инсу-

Таблица 2
Урсодезоксихолевая кислота в лечении
неалкогольного стеатогепатита [10]

Активность	УДХК 30 мг/кг массы тела в сутки	Плацебо	p
АлАТ	-28%	-2%	0,001
АсАТ	-8%	+9%	0,001
ГГТП	-51%	+19%	0,001

Примечание. Рандомизированное двойное слепое исследование. Пациенты с гистологически доказанным НАСГ ($n=126$), курс лечения – 12 мес

линовых синсетайзеров) и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Метформин не оказывает воздействия на секрецию инсулина, улучшает тканевую чувствительность к нему и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц [1, 2]. Применение УДХК, по данным исследования V. Ratzui и соавт. [10], эффективно в лечении НАСГ в дозе 30 мг/кг массы тела (длительность лечения – 12 мес) и приводит к достоверному снижению уровня aminотрансфераз и ГГТП (табл. 2).

Согласно разработанной схеме, пациенту Д. была назначена комбинация двух препаратов – метформин (Сиофор) в дозе 2000 мг/сут (20 мг/кг массы тела) и УДХК (Урсосан) в дозе 2000 мг/сут. При контроле уровня лабораторных показателей (рис. 5) отмечено снижение, а затем и полная нормализация сывороточных aminотрансфераз, что может свидетельствовать об эффективности проводимой терапии.

Заключение

Анализ представленного клинического наблюдения позволяет сделать следующие выводы.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. – 2003. – Т. 73, № 10. – С. 12–15.
2. Буевров А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 4–13.
4. AGA. Medical position statement: evaluation of liver chemistry tests // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 1365.
5. Giboney P.T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // Am. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 71, N 6. – P. 1105–1111.
6. Katz A., Nambi S.S. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, N 7. – P. 2402–2410.
7. Loria P., Carulli L. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 6, N 4. – P. 236–247.
8. Mendez-Sanchez N., Motola-Kuba D. Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation // Ann. Hepatol. – 2003. – Vol. 2, N 4. – P. 183–185.
9. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N 9. – P. 662–663.
10. Ratzui V., Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 667–688.

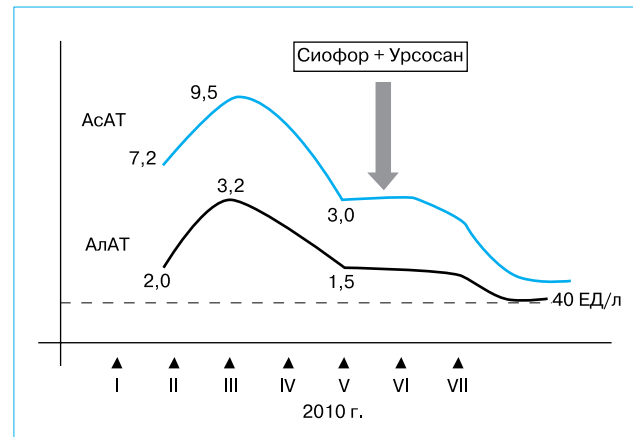


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей пациента Д. на фоне лечения комбинацией метформина (Сиофор) и урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан)

Отсутствует строгая ассоциация между отложением жира в подкожно-жировой клетчатке и выраженностью стеатоза печени (ИМТ у пациента Д. 31 кг/м², при этом 66% гепатоцитов содержат включения жира). Следовательно, неалкогольный стеатогепатит всегда нужно включать в дифференциально-диагностический поиск у пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных aminотрансфераз. Необходима тщательная диагностика и коррекция этого состояния для предотвращения прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени [8].

В качестве препаратов выбора для лечения неалкогольного стеатогепатита целесообразно использовать метформин (коррекция инсулинорезистентности) и урсодезоксихолевую кислоту (антиоксидантные свойства). Данная комбинация показала высокую эффективность в лечении пациента Д., у которого диагностирован неалкогольный стеатогепатит, 2-я степень гистологической активности по E. Brunt.

УДК 616.33-006.441

MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение

Е.В. Ледин, А.П. Серяков, В.Л. Асташов

(ФГУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко Минобороны России»)

MALT-lymphoma of the stomach: clinical presentation, diagnostics and treatment

Ye.V. Ledin, A.P. Seryakov, V.L. Astashov

Цель обзора. Предоставить современные материалы о диагностике и лечении MALT-лимфомы желудка и опыте ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в лечении пациентов с данной патологией.

Основные положения. Не так давно в ВОЗ-классификацию опухолей, происходящих из кроветворной и лимфоидной тканей, включена ассоциированная со слизистыми оболочками лимфоидная опухоль, которая терминологически определена как экстранодальная маргинальной зоны В-клеточная лимфома MALT-типа. Доказано, что приблизительно 90% случаев MALT-лимфом желудка связано с инфицированием *H. pylori*.

Несмотря на большое количество сведений, полученных за два последних десятилетия о клинических и патоморфологических свойствах этого заболевания, его молекулярно-генетических особенностях, оптимального лечебного подхода для данной нозологической формы пока не разработано. Особенно это актуально для местно распространенных стадий заболевания. В статье сделан акцент именно на терапевтические аспекты: на зависимость вида лечения от стадии заболевания, инфицирования *H. pylori*, на роль эрадикационной и лучевой терапии, хирургического метода и химиотерапии. Основываясь на полученных данных, мы разработали алгоритм лечения, который рекомендуем к применению в клинической практике для оказания пациенту оптимального объема медицинской помощи.

Заключение. Открытия в области биологии MALT-лимфом позволили внедрить в практику новые научно-практические разработки, касающиеся лечения рассматриваемой категории больных.

Ключевые слова: MALT-лимфома желудка, *H. pylori*.

The aim of review. To present up-to-date data on diagnostics and treatment of MALT-lymphoma of the stomach and experience of N.N.Burdenko Chief military clinical hospital in treatment of patients with this disease.

Original positions. Not so long ago mucosa-associated lymphoid tumor was included in WHO classification of hemopoietic and lymphoid tissues tumors, which is terminologically determined as extranodal marginal zone B-cellular lymphoma of the MALT-type. It is proved, that approximately 90% of cases of stomach MALT-lymphomas are related to *H. pylori* infection.

Despite the extensive data obtained for the last two decades on clinical and pathomorphologic properties of this disease, its molecular genetic features, optimal medical approach for this nosological entity it is not developed yet. It is especially actual for regional stages of disease. The article stresses therapeutic aspects: correspondence of treatment approach to disease stage, presence of *H. pylori* infection, role of eradication and radiation therapy, surgery and chemotherapy. Basing on obtained data, original treatment algorithm was developed, which is proposed to application in clinical practice to provide optimal amount of medical care to the patient.

Conclusion. Findings in MALT-lymphoma biology allowed to introduce new scientific and practical treatment projects in practice.

Key words: MALT-lymphoma of the stomach, *H. pylori*.

Ледин Евгений Витальевич – кандидат медицинских наук, ординатор радиотерапевтического отделения ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Контактная информация для переписки: ledin@inbox.ru; 105229, Москва, Госпитальная площадь, д. 3, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 32 радиотерапевтическое отделение

«Экстранодальная маргинальной зоны В-клеточная лимфома, ассоциированная со слизистыми оболочками» — именно таков наиболее близкий перевод названия лимфоидной опухоли, субстратом которой являются достаточно зрелые субэпителиально трансформированные лимфоциты, происходящие из солитарных лимфоидных фолликулов слизистых оболочек [1]. MALT-лимфома — одна из самых молодых нозологических форм среди всех неходжкинских лимфом. Впервые гистологическое сходство между индолентной В-клеточной лимфомой *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и строением нормальной MALT-ткани было обнаружено британскими морфологами P. Isaacson и D. Wright в 1983 г. [13]. Еще в недавнем прошлом это заболевание часто воспринималось как псевдолимфома и рассматривалось как вариант реактивного состояния в ответ, например, на инфекционный агент. Лишь после доказательства моноклональности заболевания, т. е. происхождения всей опухолевой массы из одной клетки, вопрос о принадлежности MALT-лимфомы к онкогематологической патологии был снят. В настоящее время классификация данного варианта неходжкинской лимфомы базируется на принципах «Пересмотренной Евро-Американской классификации» лимфоидных опухолей (REAL, 1997), которые, в свою очередь, легли в основу классификации ВОЗ для опухолей кроветворной и лимфоидной ткани [14].

По распространенности среди злокачественных заболеваний с первичным поражением желудка MALT-лимфома находится в тени аденокарциномы. По данным разных авторов, на ее долю приходится 3–5% случаев и около 50% всех первичных лимфом желудка [22] (табл. 1).

MALT-лимфома при частоте 8% занимает третье место по распространенности среди всех В-клеточных неходжкинских лимфом. Заболевание выявляется в основном у людей второй половины жизни (средний возраст 61 год). Это одна из немногих неходжкинских лимфом, которая чаще поражает женщин, чем мужчин (соотношение 1,1:1). Обычно заболевание протекает локализо-

ванно — примерно у 70% больных MALT-лимфома диагностируется на ранних, т. е. I и II стадиях [9] (табл. 2).

MALT-лимфома тесно ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. В большинстве случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление, является *Helicobacter pylori*. Этот микроорганизм выявляется более чем в 90% биоптатов *слизистой оболочки желудка* (СОЖ) при заболевании MALT-лимфомой. В 5% случаев активация онкогенного пути запускается вне зависимости от инфицирования *H. pylori*, например при длительной персистенции другой инфекции и постоянной антигенной стимуляции.

В норме СОЖ не содержит организованной лимфоидной ткани, а представлена диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки. Персистенция *H. pylori* в слое желудочной слизи стимулирует клональную пролиферацию В-лимфоцитов, что ведет к формированию организованной лимфоидной ткани. Со временем под влиянием перманентной антигенной стимуляции В-лимфоциты накапливают следующие генетические aberrации: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). Хромосомная транслокация t(11;18)(q21;q21) затрагивает сайт гена API2 (Apoptosis inhibitor 2)-MALT1, который претерпевает гиперактивацию. Продукт этого гена — протеин MALT1, способный деактивировать различные каспазы, энзимы, участвующие в процессе апоптоза, обладает антиапоптотическим действием. Характерным для MALT-лимфом является также нарушение нормальной активности важного супрессора опухоли — гена bcl-10 (B-cell lymphoma-10), что наблюдается при t(1;14)(p22;q32). В результате транслокации ген bcl-10 теряет свою проапоптотическую активность и противоопухолевый потенциал. При t(14;18)(q32;q21) происходит нарушение функции гена MALT1 [18]. Несмотря на то, что эти транслокации затрагивают разные гены, все они приводят к активации NF-κB (nuclear factor-kappa B), который является ключе-

Таблица 1

Распространенность основных гистологических типов (согласно классификации REAL) неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта

Гистологический тип лимфомы	Greek study (128 пациентов), частота %	German study (371 пациент), частота %
Диффузная В-крупноклеточная	45	59
С MALT-компонентом	9	14
Без MALT-компонента	36	45
MALT-маргинальной зоны	48	38
Фолликулярная	2	0,5
Из клеток мантийной зоны	1	1
Периферическая Т-клеточная	4	1,5

Таблица 2

Распространенность и свойства отдельных неходжкинских лимфом

Вид лимфомы	Частота, %	Средний возраст, лет	Стадия, %			
			I	II	III	IV
В-крупноклеточная	31	64	25	29	13	33
Медиастинальная	2	37	10	56	3	31
Фолликулярная	22	59	18	15	16	51
Лимфоцитарный лейкоз (лимфома из мелких лимфоцитов)	6	65	4	5	8	83
MALT-лимфома	8	60	39	28	2	31
Из клеток мантийной зоны	6	63	13	7	9	71
Периферическая Т-клеточная	7	61	8	12	15	65
Анапластическая крупноклеточная	2	34	19	32	10	39

вым регулятором экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию и апоптоз лимфоцитов [10]. Транскрипционный фактор NF- κ B состоит из двух субъединиц p50 и p65 и существует как комплекс с белком Inhibitory subunit NF- κ B (I κ B) в неактивной форме. Активация I κ B компонента приводит к фосфорилированию NF- κ B с последующим отщеплением I κ B. При этом NF- κ B транслоцируется в ядро и активирует онкогены [18] (рис. 1).

Субъективные и объективные клинические проявления MALT-лимфомы желудка на ранних стадиях либо отсутствуют, либо не отличаются от хронического гастрита или язвенной болезни.

Наиболее часто наблюдаются эпизодические ноющие боли в эпигастральной области, чаще не связанные с приемом пищи, диспептические явления – изжога, отрыжка, рвота, а также желудочные кровотечения [19]. Симптомы опухолевой природы встречаются крайне редко [4].

Диагностика MALT-лимфомы желудка основывается на эндоскопическом исследовании, при котором не всегда удается обнаружить характерные для опухоли нарушения. Как правило, наблюдаются изменения слизистой оболочки, свойственные хроническому гастриту или язвенной болезни, т. е. очаги гиперемии, отека, эрозий или язвы. В связи с этим диагноз основывается на морфологической характеристике СОЖ, причем гистологический диагноз MALT-лимфомы часто является неожиданной находкой [31]. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) выполняется с множественными биопсиями из каждой области желудка, двенадцатиперстной кишки, желудочно-эзофагеального перехода и из каждой подозрительной области. Остальные исследования помогают установить стадию заболевания или являются дополняющими. Так, для визуализации регионарных лимфатических узлов и определения степени инфильтрации стенки желудка проводится эндоскопическое ультразвуковое исследование [38]. Обязательным является исследование крови на основные клинические и биохимические показатели, включая определение уровня лактатдегидрогеназы и β 2-микроглобулина. Проводятся серологический тест на *H. pylori* (если еще не подтвержден), антигеновый тест кала на *H. pylori* (если еще не подтвержден), компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполняется аспирационная биопсия костного мозга. В дополнение используется иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование методом FISH или ПЦР. Роль позитронно-эмиссионной томографии при данной патологии спорна и имеет незначительное клиническое значение, что обусловлено индолентными свойствами заболевания [11].

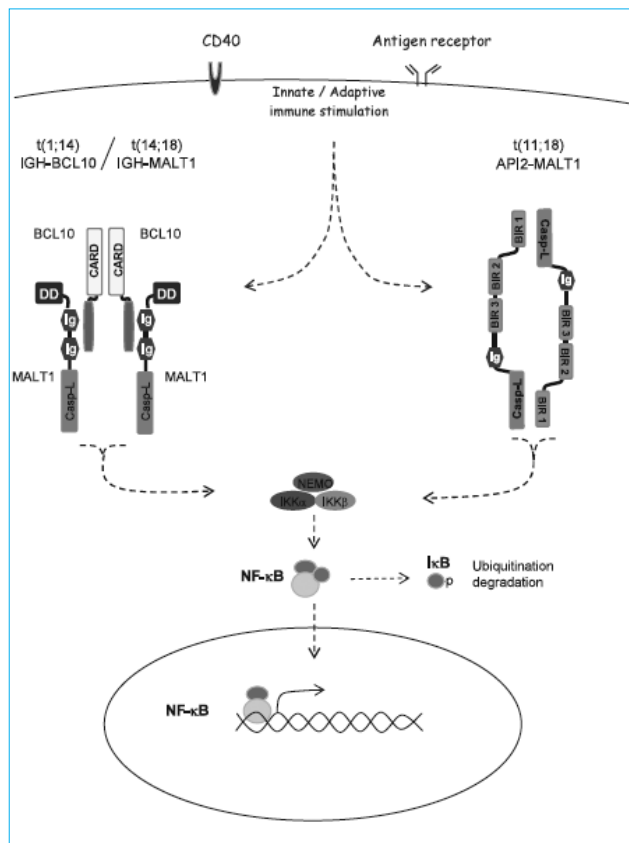


Рис. 1. Механизм патогенеза MALT-лимфомы

Таблица 3

Шкала Wotherspoon для дифференциальной диагностики MALT-лимфомы желудка и *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Баллы	Диагноз	Гистологические свойства
0	Норма	Рассеянные плазматические клетки в <i>lamina propria</i> , лимфоидные фолликулы отсутствуют
1	Хронический активный гастрит	Мелкие скопления лимфоцитов в <i>lamina propria</i> , лимфоидные фолликулы и лимфоэпителиальные повреждения отсутствуют
2	Хронический активный гастрит с выраженным образованием лимфоидных фолликулов	Явно различимые лимфоидные фолликулы с мантийной зоной и плазматическими клетками, лимфоэпителиальные повреждения отсутствуют
3	Подозрительная лимфоидная инфильтрация, предположительно реактивная	Лимфоидные фолликулы окружены малыми лимфоцитами, диффузно инфильтрирующими <i>lamina propria</i> , единичные проникают в эпителий
4	Подозрительная лимфоидная инфильтрация, предположительно лимфома	Лимфоидные фолликулы окружены малыми лимфоцитами, диффузно инфильтрирующими <i>lamina propria</i> и в виде небольших групп проникающими в эпителий
5	MALT-лимфома	Наличие плотного диффузного инфильтрата из клеток маргинальной зоны в <i>lamina propria</i> , выраженные лимфоэпителиальные повреждения

Наиболее частой сложностью при диагностировании MALT-лимфомы желудка является ее дифференциальная диагностика с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. В 1993 г. А. Wotherspoon предложил для упрощения гистологической диагностики MALT-лимфом желудка применять специальную диагностическую шкалу [34] (табл. 3). Среди гистологических свойств, присущих именно MALT-лимфоме, выделяют такие, как плотный лимфоидный инфильтрат, занимающий большую часть биоптата, существенные лимфоэпителиальные поражения, умеренная цитологическая атипия лимфоидных клеток. Именно при 4 и 5 баллах, когда наблюдаются характерные изменения для подтверждения MALT-лимфомы, необходимо выполнять иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования [3].

Клеточный состав экстра nodальной лимфомы маргинальной зоны имеет разнообразный опухоле-

вый субстрат. Он представлен центроцито-подобными клетками маргинальной зоны, моноцитоидами В-лимфоцитами, малыми лимфоцитами и плазматическими клетками. В пораженном органе агрегаты опухолевых клеток инфильтрируют эпителиальные структуры, что приводит к дезинтеграции эпителия и формированию так называемых зон лимфоэпителиального поражения [3] (рис. 2).

Важным элементом, характерным для MALT-лимфомы желудка, но менее многочисленным (не более 10%), являются клетки, похожие на центробласты или иммунобласты. Экстранодальная лимфома маргинальной зоны также способна претерпевать крупноклеточную трансформацию, когда центробласты или иммунобласты начинают преобладать в клеточном составе. В этом случае диагноз следует формулировать как «диффузная В-крупноклеточная лимфома», а не как «агрес-

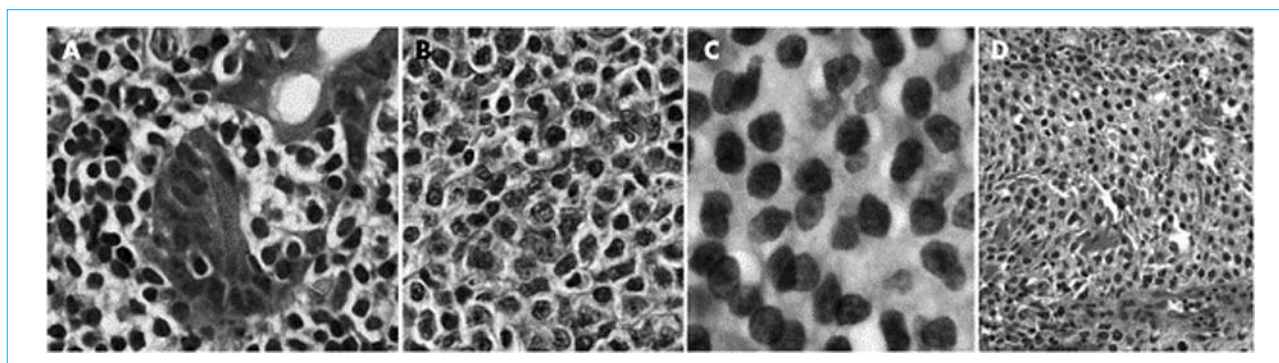


Рис. 2. Цитологический спектр опухолевых В-лимфоцитов при MALT-лимфоме

A — небольшие лимфоидные клетки с узким краем чистой цитоплазмы формируют зоны лимфоэпителиального поражения (ГЭ); B — полиморфные центроцито-подобные клетки (ГЭ); C — небольшие трансформированные лимфоциты (ГЭ); D — моноцитоидные В-лимфоциты с избытком чистой цитоплазмы (ГЭ)

Таблица 4

Иммунофенотипические свойства неоплазий из В-лимфоцитов

Тип лимфомы	CD5	CD10	CD23	CD43
MALT-лимфома	—	—	—	+
Лимфома из мелких лимфоцитов	+	—	+	+
Фолликулярная лимфома	—	+	—/+	—
Лимфома из клеток мантийной зоны	+	—/+	—	+

Таблица 5

Уровень полных ремиссий после эрадикации *H. pylori* у пациентов с MALT-лимфомой желудка

Автор	Публикация исследования	Количество пациентов	Частота полных ремиссий, %	Медиана наблюдения, мес
Fischbach et al.	Gut 2004;53:34–7	95	62,0	44,6
Todorovic et al.	World J Gastroenterol 2008;14:2388–93	34	64,7	60,0
Nakamura et al.	Am J Gastroenterol 2008;103:62–70	86	65,1	42,2
Nakamura et al.	Cancer 2006;107:2770–78	73	75,0	37,0
Wündisch et al.	J Clin Oncol 2005;23:8018–24	120	80,0	75,0
Chen et al.	J Natl Cancer Inst 2005;97:1345–53	30	80,0	10,0
Hong et al.	Helicobacter 2006;11:569–73	90	94,4	45,0

сивная MALT-лимфома» и применять совершенно другие подходы к лечению [14].

В настоящее время специфичных иммуногистохимических маркеров для MALT-лимфом не выявлено. Отмечается реакция только с общими маркерами В-лимфоцитов CD20, CD43, CD79. Реакция с антителами к CD5, CD10 и CD23 обычно отрицательная, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с лимфомами из малых лимфоцитов, из клеток мантии и с фолликулярными лимфомами [8] (табл. 4).

Определение стадий MALT-лимфомы желудка основывается на системе, разработанной Международной группой исследования экстра nodальных лимфом (IELSG) специально для лимфом ЖКТ [24]. Согласно этой классификации, выделяют 3 стадии заболевания.

I стадия — процесс локализуется в желудочно-кишечном тракте:

I₁ — ограничен слизистым слоем с/без подслизистого слоя;

I₂ — переходит на мышечный слой, субсерозный и/или серозный слой.

II стадия — в процесс, кроме желудка, вовлекаются абдоминальные лимфоузлы и соседние органы:

П₁ — вовлечены парагастральные лимфоузлы;

П₂ — вовлечены отдаленные лимфоузлы (мезентериальные, парааортальные, паракавальные, малого таза, подвздошные);

П_E стадия — пенетрация в соседние органы и ткани.

IV стадия — диффузное или диссеминированное поражение одного или нескольких экстралим-

фатических органов или поражение ЖКТ с вовлечением наддиафрагмальных лимфоузлов*.

После установления этиологической связи между *H. pylori* и развитием первичной MALT-лимфомы желудка стали предприниматься попытки лечения данного заболевания с помощью эрадикации этого микроорганизма. Многие клинические исследования показали, что меры по устранению *H. pylori* приводят к полной ремиссии MALT-лимфомы примерно в 80% случаев у пациентов с подтвержденным инфицированием и с I стадией заболевания [30] (табл. 5). Однако до недавнего времени не было достаточных сведений по отдаленным результатам лечения и стабильности ремиссии. В исследование T. Wündisch и соавт. с длительной медианой наблюдения (75 мес) включено 120 пациентов. Пятилетняя выживаемость составила 90%. В среднем 80% больных достигли полной гистологической ремиссии, а у 80% из этого числа ремиссия сохранялась на протяжении длительного времени. Только в 3% случаев произошел рецидив заболевания, что привело к необходимости использовать другие методы [36]. Недавно T. Nakamura и соавт. в своем исследовании отметили, что пациенты, страдающие MALT-лимфомой и ответившие на антигеликобактерную терапию, имеют благоприятный прогноз (уровень полных ремиссий составил 65%), а у больных, не ответивших на указанную терапию, к полной ремиссии приводит вторая линия лечения [21]. Полученные данные доказали, что большая часть

* III стадия не выделяется.

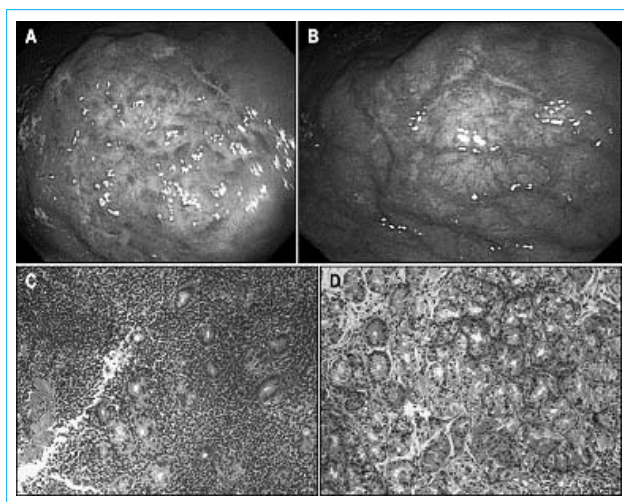


Рис. 3. А — эндоскопическая картина участков поражения слизистой оболочки тела желудка MALT-лимфомой у женщины 46 лет через 1 мес после эрадикации *H. pylori*, отображающая очаговые изменения с фрагментами красных пятен на бледном фоне; В — эндоскопическое исследование слизистой оболочки желудка данной пациентки, выполненное через 22 мес после эрадикации *H. pylori* с картиной регрессированной MALT-лимфомы; С — гистологическая картина слизистой оболочки желудка через месяц после эрадикационной терапии; небольшие клетки лимфомы инфильтрируют железы желудка и формируют зоны лимфоэпителиального поражения; D — гистологическое исследование слизистой оболочки желудка, выполненное спустя 22 мес после эрадикации *H. pylori*; клетки лимфомы исчезли, заметна лишь сохраняющаяся инфильтрация мононуклеарными клетками

пациентов может быть излечена путем проведения антибактериальной терапии. Резидуальная болезнь может сохраняться у небольшого процента больных, но, учитывая индолентные свойства опухоли и проявляемую настороженность, оправданной является выжидательная тактика [35].

Вопрос об эффективности эрадикационной терапии при II стадии лимфомы остается спор-

ным. Антибактериальное лечение при этой стадии бывает успешным у 40% больных [25]. Но в любом случае показана тактика наблюдения с эндоскопическим контролем. Согласно выводам текущих исследований, рекомендуется выжидать, по крайней мере, 12 мес после эрадикации, прежде чем констатировать резистентность к проведенному лечению и переходить ко второй линии терапии [19, 30] (рис. 3).

В течение долгого времени стандартом лечения MALT-лимфомы желудка было оперативное вмешательство. При мета-анализе 80 исследований, в которых участвовало более 3500 больных, установлено, что 83% из них получали терапию в объеме только хирургического вмешательства [5]. Пятилетняя выживаемость находилась на уровне 60%, что сравнимо с консервативными методами лечения, однако различные послеоперационные осложнения развивались более чем у 50% пациентов. Недавно эти данные были подтверждены в многоцентровом исследовании, включавшем 750 больных. Несмотря на хорошие показатели выживаемости пациентов с локализованными стадиями болезни, хирургическое лечение не является оправданным в связи с повышенным уровнем летальности в результате как ранних, так и отсроченных осложнений [15].

MALT-лимфома желудка обладает высокой чувствительностью к лучевой терапии [33]. При включении в зону облучения парагастральных и чревных лимфатических узлов локальный контроль составляет более 95% при суммарной общей дозе 30–35 Гр. Оптимальным является проведение лечения в условиях, позволяющих обеспечивать конформное, т. е. высокоточное, облучение для исключения повреждения печени и почек, имеющих низкую толерантность к лучевым нагрузкам. При отсутствии такой возможности рекомендуется снизить дозу до 25 Гр, что позволяет также обеспечивать контроль опухолевого процесса, снижая риск повреждения критических органов [27].

Таблица 6

Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с *H. pylori*-негативным вариантом MALT-лимфомы желудка

Автор	Год	Количество пациентов	Стадия	Период наблюдения, мес	Уровень ответа, n/%
Hyung Soon Park et al. [12]	2010	6	I	6–27	3/50
Steinbach et al. [29]	1999	6	I	>5	0/0
Ye et al. [37]	2003	5	I	4–12	0/0
Raderer et al. [23]	2006	6	I	12–19	5/83
Stathis et al. [28]	2009	14	I	–	5/35
Ruskone-Fourmesttraux et al. [25]	2001	10	I, II ₁	2–21	0/0
Nakamura et al. [20]	2006	7	I, II ₁	1–15	2/29
Akamatsu et al. [2]	2006	9	I, II ₁	>6	1/11
Terai et al. [32]	2008	4	I, II ₁	–	1/25

Таблица 7

Эффективность лучевой терапии у *H. pylori*-негативных пациентов с MALT-лимфомой желудка

Автор	Год	Количество пациентов	Стадия	Период наблюдения, мес	Уровень ответа, %
Schechter et al. [26]	1998	12	I	—	100
Ye et al. [37]	2003	1*	I	12	100
Hyung Soon Park et al. [12]	2010	6 (3*)	I	6–27	100
Akamatsu et al. [2]	2006	12 (5*)	I, II ₁	—	100
Chung et al. [7]	2009	4	I, II ₁	12–39	100

*Неэффективная эрадикационная терапия в первой линии лечения.

Таблица 8

Индивидуальная характеристика 11 случаев MALT-лимфом желудка

№ случая	Возраст, лет	Стадия	Лечение	Ремиссия	Период наблюдения, мес
1	72	I	Э	—	3
2	50	I	“	+	20
3	33	I	“	+	11
4	36	I	ЛТ + Э	+	106
5	45	I	ХВ→ЛТ + Э→ХТ	+	98
6	42		Э	+	21
7	43	II	ЛТ + Э	+	94
8	45	II	ХВ + Э	+	21
9	41	II	“	+	17
10	43	IV	ХТ	+	31
11	67	IV	“	+	25

Примечание. Э – эрадикация, ЛТ – лучевая терапия, ХВ – хирургическое вмешательство, ХТ – химиотерапия

Все остальные принципы лучевой терапии при MALT-лимфоме соответствуют таковым при аденокарциноме желудка. Таким образом, лучевая терапия является эффективным, а по сравнению с хирургическим лечением безопасным методом и рекомендуется в качестве метода выбора у пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы после неэффективно проведенной эрадикационной терапии.

Приблизительно в 10% случаев MALT-лимфома желудка развивается при отсутствии *H. pylori*. В настоящее время не существует руководства для ведения *H. pylori*-негативных пациентов, как и не определен стандарт лечения при более поздних стадиях заболевания [22]. В ограниченное количество исследований включены *H. pylori*-негативные пациенты с MALT-лимфомой желудка, получившие в качестве первой линии лечения антибактериальную терапию (табл. 6). Из 67 пациентов, включенных в данные исследования, 17 (25%) ответили только на антибактериальную терапию. В работе М. Raderer и соавт. 5 из 6 пациентов ответили на антибактериальное лечение (4 полных ремиссии и 1 частичная) [23]. Однако G. Steinbach и соавт., Н. Ye и соавт. отметили

нулевой уровень ответа [29, 37]. Положительные результаты ответа на эрадикационную терапию позволили отложить или вовсе не применять более агрессивные методы лечения. Хотя данное положение и является спорным, антибактериальная терапия может успешно проводиться и быть рекомендована в первой линии лечения больных с локализованной стадией *H. pylori*-негативной MALT-лимфомы желудка [12].

У пациентов, страдающих *H. pylori*-негативной MALT-лимфомой, отмечаются обнадеживающие результаты лучевой терапии (табл. 7). Из 35 больных все ответили на такое лечение. Только у одного пациента в исследовании Т. Akamatsu и соавт. отмечена частичная ремиссия заболевания, тогда как у остальных больных была достигнута полная ремиссия [2]. На основании представленных результатов можно говорить об обоснованности проведения лучевой терапии при лечении пациентов с ранними стадиями *H. pylori*-негативных MALT-лимфом.

Число наблюдений по применению химиотерапии при MALT-лимфомах желудка достаточно ограничено. Этот метод показан пациентам, не ответившим на антибактериальную и лучевую

терапию, а также при диссеминированной стадии заболевания [8]. В лечении применяются схемы с алкилирующими препаратами (циклофосфан или хлорамбуцил), антрациклин-содержащие схемы, схемы с митоксантроном и преднизолоном, пуриновые аналоги нуклеозидов (флударабин, кладрибин) [4]. Преимущество последних состоит в том, что транслокация t(11;18), которая является неблагоприятным фактором при прогнозе ответа на лекарственную терапию, не влияет на уровень ответа при использовании аналогов нуклеозидов [16]. Эффективность указанных выше схем составляет от 80 до 100% при I стадии заболевания до 50–60% при IV стадии [19].

В последнее десятилетие в лечении большинства лимфом В-клеточного ряда и MALT-лимфом желудка с успехом используется ритуксимаб, который является химерным моноклональным антителом к CD-20 рецепторам В-лимфоцитов. Среди достаточно значительного количества работ по изучению эффективности и безопасности ритуксимаба можно выделить исследование, в котором проведен анализ менее гетерогенной когорты пациентов с ранними стадиями *H. pylori*-негативной MALT-лимфомы с уровнем общего ответа более 70% и частотой полных ремиссий в 45% случаев [6]. Монотерапия ритуксимабом является допустимым терапевтическим подходом для индуцирования полной ремиссии MALT-лимфомы, к тому же при применении этого препарата транслокация

t(11;18) не оказывает влияния на эффективность лечения [17].

Нами на основе имеющихся данных разработан алгоритм ведения пациентов, страдающих MALT-лимфомой (рис. 4). Принципиальное значение отдается распространенности процесса. При диссеминированной форме необходимо проводить химиотерапию. При локализованных стадиях независимо от инфицированности *H. pylori* имеет смысл начинать лечение с эрадикационной терапии. У большинства пациентов такая терапия приводит к регрессии или длительному клиническому контролю заболевания. При резистентности к лечению в случае инфицирования *H. pylori* целесообразно изменить схему эрадикации, при отсутствии данных о наличии инфекции переходить к лучевым методам. У пациентов с недостаточным эффектом от эрадикационной терапии имеет смысл активно выжидать в течение года. В случае отсутствия ответа на эрадикационную терапию следует переходить к лучевой терапии. Пациентам, не ответившим на предыдущее лечение, показано его проведение в объеме системной химиотерапии.

За последние 10 лет в нашей практике диагностировано 11 случаев MALT-лимфом желудка (табл. 8). Средний возраст пациентов, проходивших лечение по поводу данного заболевания, составил 47 лет, что на 15 лет меньше указываемых в литературных источниках. Такая особенность

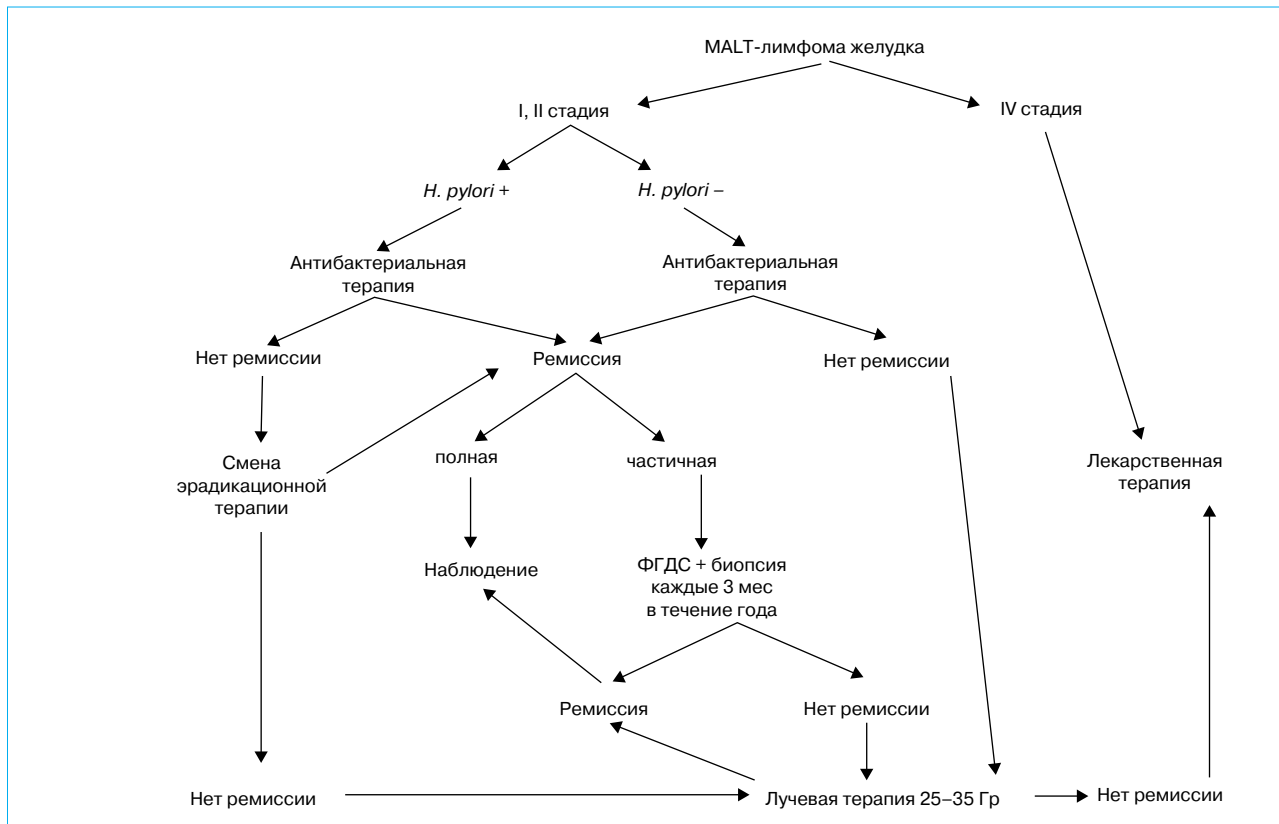


Рис. 4. Алгоритм терапии MALT-лимфомы желудка.

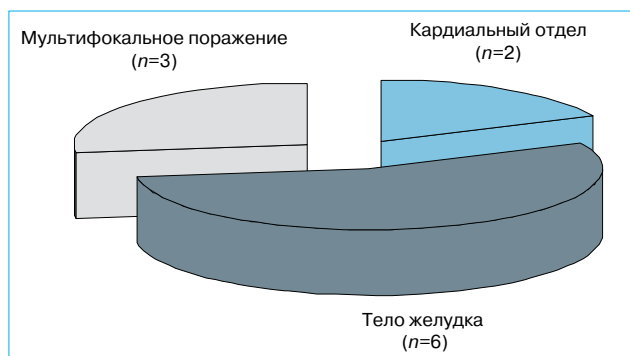


Рис. 5. Частота поражения различных отделов желудка

объясняется структурой больных, находящихся на лечении в военно-медицинском учреждении. Наиболее часто (у 6 пациентов) поражалось тело желудка, реже (у 2) – кардиальный отдел, в 3 случаях было многоочаговое поражение (рис. 5).

У большинства больных (9) заболевание диагностировано на ранней стадии. Двум пациентам с распространенной стадией болезни проводилась системная химиотерапия с положительными результатами. Показанием для выполнения оперативных вмешательств у 3 человек была острая хирургическая патология как осложнение MALT-лимфомы. Двум больным в первой линии проводилось комбинированное лечение с одновременным использованием гамма-терапии и эрадикации *H. pylori*.

У 10 пациентов констатирована ремиссия заболевания. Причиной отсутствия ремиссии у пациента «1» является небольшой срок наблюдения на момент публикации работы. Рецидив у пациента «5» был зарегистрирован дважды, по поводу чего с положительным эффектом проводилась следующая линия терапии. У этого же больного зафиксирован единственный летальный исход в исследуемой когорте, однако смерть наступила в период ремиссии заболевания от причины, не связанной с MALT-лимфомой. Пациенту «9» после оператив-

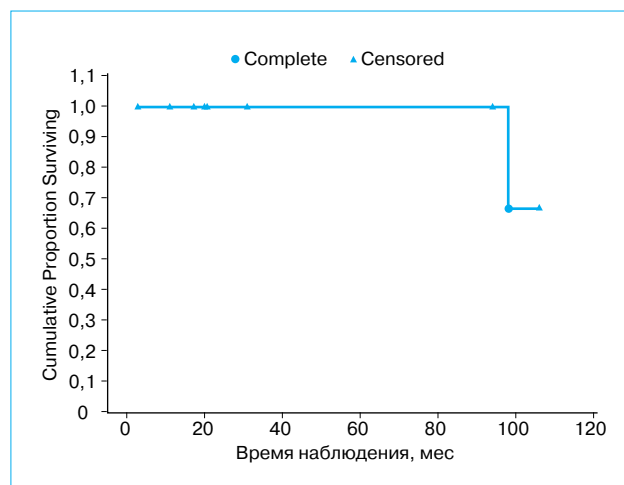


Рис. 6. Общая выживаемость больных MALT-лимфомой желудка (n=11)

ного вмешательства в течение месяца выполнено 4 релапаротомии в связи с развитием послеоперационных осложнений, что является подтверждением обоснованности исключения хирургического метода из алгоритма лечения.

При создании кривой выживаемости не было достигнуто медианы выживаемости вследствие недостаточного времени наблюдения (рис. 6). Уровень 100-месячной выживаемости составил 66,7%, что сопоставимо с данными литературы.

Таким образом, в исследовании MALT-лимфомы желудка многие вопросы остаются пока без ответа, в том числе касающиеся терапевтических подходов. Например, недостаточно проработаны необходимость проведения консолидирующей лучевой терапии, значение эрадикации *H. pylori* при крупноклеточной трансформации, лечебная роль ритуксимаба и др. Углубленное изучение данной патологии, внедрение новых методов и схем терапии, основанных на доказательной медицине, позволят продлить жизнь пациентов и, что не менее важно, улучшить ее качество.

Список литературы

1. Гематология / Под ред. О.А. Рукавицына. – СПб: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
2. Akamatsu T., Mochizuki T., Okiyama Y. et al. Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. – 2006. – P. 11:86–95.
3. Bacon C., Ming-Qing Du, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 361–372.
4. Bertoni F., Zucca E. State-of-the-art therapeutics: Marginal-zone lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6415–6420.
5. Brands F., Monig S.P., Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma // *Eur. J. Surg.* – 1997. – Vol. 163. – P. 803–813.
6. Chaudhary N., Ozer H., Huard D. et al. Successful treatment of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma with rituximab // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 775–778.
7. Chung S.J., Kim J.S., Kim H. et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of *h. pylori*-positive lymphoma // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43. – P. 312–317.
8. Cohen S., Petryk M., Varma M. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue // *The Oncologist*. – 2006. – Vol. 11. – P. 1100–1117.
9. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. *Cancer. Principles and practice of oncology*. – 2008. – P. 2098–2143.
10. Farinha P., Gascoyne R. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6370–6378.
11. Hoffmann M., Kletter K., Becherer A. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma // *Oncology*. – 2003. – Vol. 64. – P. 336–340.

12. *Hyung Soon Park, Yu Jin Kim, Woo Ick Yang et al.* Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 17. – P. 2158–2162.
13. *Isaacson P., Wright D.* Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma // *Cancer.* – 1983. – Vol. 52. – P. 1410–1416.
14. *Jaffe E., Harris N., Stein H. et al.* World Health Organisation classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC Press, 2001. – P. 157–160, 351.
15. *Koch P., Probst A., Berdel E. et al.* Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7050–7059.
16. *Levy M., Copie-Bergman C., Gameiro C. et al.* Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5061–5066.
17. *Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A. et al.* Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1979–1983.
18. *Ming-Quing Du.* MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics // *J. Clin. Exp. Hematopathol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 31–42.
19. *Morgner A., Schmelz R., Christian Thiede C. et al.* Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 26. – P. 3554–3566.
20. *Nakamura S., Matsumoto T., Ye H. et al.* *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathologic and molecular study with reference to antibiotic treatment // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107. – P. 2770–2778.
21. *Nakamura T., Seto M., Tajika M. et al.* Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* eradication and API2-MALT1 status // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 62–70.
22. *Psyrril A., Papageorgiou S., Economopoulos T.* Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1992–1999.
23. *Raderer M., Streubel B., Whrer S. et al.* Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 616–618.
24. *Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B. et al.* Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 397–400.
25. *Ruskone-Fourmestraux A., Lavergne A., Aegerter P.H. et al.* Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 297–303.
26. *Schechter N., Portlock C., Yahalom J.* Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1916–1921.
27. *Schmelz R., Thiede C., Dragosics B. et al.* HELYX Study Part I & II: Treatment of lowgrade gastric non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type stages I & III1, an interim analysis // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 295 (Abstract).
28. *Stathis A., Chini C., Bertonni F. et al.* Longterm outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1086–1093.
29. *Steinbach G., Ford R., Globber G. et al.* Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 88–95.
30. *Suzuki H., Saito Y., Hibi T.* *Helicobacter pylori* and gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma: Updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis // *Gut and Liver.* – 2009. – Vol. 3, N 2. – P. 81–87.
31. *Taal B., Boot H., van Heerde P. et al.* Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern ad prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept // *Gut.* – 1996. – Vol. 39. – P. 556–561.
32. *Terai S., Iijima K., Kato K. et al.* Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 214. – P. 79–87.
33. *Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al.* Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 4157–4164.
34. *Wotherspoon A., Doglioni C., Diss T. et al.* Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori* // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 575–577.
35. *Wündisch T., Mosch C., Neubauer A., Stolte M.* *Helicobacter pylori* eradication in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Results of a 196-patient series // *Leuk Lymphoma.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2110–2114.
36. *Wündisch T., Thiede C., Morgner A. et al.* Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8018–8024.
37. *Ye H., Liu H., Raderer M. et al.* High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 2547–2550.
38. *Zucca E., Dreyling M.* Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 175–176.

УДК 616.33/.34-073.75

Лучевая диагностика в гастроэнтерологии

(По материалам 16-й Российской гастроэнтерологической недели, Москва, 11–13 октября 2010 г.)

З.А. Лемешко

(1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова)

Radiology in gastroenterology

(According to data of the 16th Russian gastroenterological week, Moscow, October 11–13, 2010)

Z.A. Lemeshko

Цель публикации. Отразить современное состояние лучевой диагностики в гастроэнтерологии.

Основные положения. Проанализированы возможности современной лучевой диагностики при заболеваниях желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, передней брюшной стенки и др. по материалам 16-й Российской гастроэнтерологической недели, которая прошла в Москве с 11 по 13 октября 2010 г. Подчеркнуты особенности применения ультразвуковых исследований, рентгенологических методик, магнитно-резонансной томографии как в отдельности, так и при комплексном обследовании. Предложены алгоритмы диагностики различных заболеваний, малоинвазивные лечебные мероприятия. Обращено внимание на необходимость использования контрастных препаратов, усовершенствования программного обеспечения и сохранения получаемой информации.

Заключение. Дальнейшее совершенствование и применение современных лучевых методов исследования будет способствовать улучшению диагностики заболеваний органов пищеварения, что позволит назначать адекватное лечение и соблюдать правильную тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: лучевая диагностика, гастроэнтерология.

The aim of publication. To reflect state-of-the-art of radiology in gastroenterology.

Original positions. Potentials of modern radiology at diseases of biliary tracts, liver, pancreas, gastrointestinal tract, front abdominal wall, etc. are analyzed according to the data of The 16-th Russian gastroenterological week which was held in Moscow October, 11–13, 2010. Features of application of ultrasound investigation, roentgenologic procedures, magnetic-resonance tomography as stand alone methods and at complex investigation are underlined. Algorithms of diagnostics of various diseases, noninvasive medical procedures are proposed. Attention is drawn to necessity of contrast agents application, software improvements and conservation of obtained information is inverted.

Conclusion. The further improvement and application of modern radiological methods of investigation will promote improvement of diagnostics of diseases of digestive organs that allows to prescribe adequate treatment and to provide correct patient management approach.

Key words: radiology, gastroenterology.

Лемешко Зинаида Ароновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный научный сотрудник лаборатории «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» НИЦ 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Назначение адекватного лечения и правильность тактики ведения пациента напрямую зависят от точности диагноза, для установления которого необходимо применение современных методов исследования. В гастроэнтерологии используется множество способов диагностики, среди которых лучевые методы занимают одно из ведущих мест. На 16-й Российской гастроэнтерологической неделе, которая проходила в Москве с 11 по 13 октября 2010 г., вопросам лучевой диагностики уделено большое внимание.

Подавляющее число работ было посвящено применению лучевых методов исследования при заболеваниях желчевыводящих путей и печени. Обращено внимание на то, что эффективность диагностики определяется не только информативностью и достаточным объемом используемых методов и методик, но и правильной этапностью их применения. Методом выбора первичной лучевой диагностики диффузных заболеваний печени и холецистолитиаза (без признаков механической желтухи), а также заболеваний поджелудочной железы можно считать *ультразвуковое исследование* (УЗИ). При наличии клинико-биохимических признаков механической желтухи лучевое исследование целесообразно начинать с *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), включающей бесконтрастную МР-холангиопанкреатографию. При сегментарном, по данным УЗИ, увеличении поджелудочной железы методом выбора является *мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) с динамическим фазным контрастированием. Для диагностики метастатического поражения печени, дифференцирования первичных опухолей печени и функциональной оценки билиарного тракта необходимо использование примовиста — специального МР-контрастного средства. Повышение эффективности лучевой диагностики связано с внедрением эндоскопического УЗИ. Дальнейшие перспективы основаны на совершенствовании и стандартизации протоколов комплексного клинико-лучевого обследования (Ратников В.А., Скульский С.К., Савельева Т.В., Марченко Н.В., Ратникова В.В., Лубашев Я.А.).

При выявлении патологии гепатикохоледоха результаты лучевых методов сравнивали с данными *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ). Сама ЭРХПГ оказалась эффективной в 93,2% случаев; у 6,8% пациентов холангиограмма не была выполнена по причине неудачной канюляции соска либо селективной вируснографии. Данные, полученные при многократном УЗИ, совпали с результатами ЭРХПГ в 77,8% случаев. Наибольший процент совпадений (98,9%) был зарегистрирован при проведении МРТ, которая, по мнению авторов, имеет высокую ценность в неинвазивной диагностике патологии общего желчного протока (Реуцкий И.П., Седун В.В., Подымако С.Н., Сологуб И.М.).

Анализ 300 амбулаторных карт больных с маркерами холестаза (\uparrow билирубина, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы) и проведение комплексного обследования, включавшего определение маркеров вирусных гепатитов В, С, ТTV, G, аутоиммунных антител, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, по показаниям — КТ или МРТ брюшной полости, рентгенологическое исследование органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), пункционную биопсию печени (в стационаре), позволили установить причину холестаза в 94% случаев, определить тактику ведения больных, предупредить дальнейшее прогрессирование заболевания и улучшить прогноз (Бурдина Е.Г., Кулакова Н.И., Шиндяпина О.В., Федосеева О.В., Кузнецова Е.А., Шиковная Ю.Н., Минускин О.Н.).

При ретроспективном анализе 298 историй болезни пациентов с признаками билиарной обструкции А.А. Рязанцев и В.Б. Болотов пришли к выводу, что применение различных методов ультразвуковой диагностики (УЗИ; 3D УЗИ; эндоскопическое УЗИ) дает возможность оптимизировать использование не только дорогостоящих лучевых методов, но и инвазивных методов диагностики (ЭРХПГ, чрескожной чреспеченочной холангиопанкреатографии, пункционной биопсии) и уменьшить продолжительность предоперационного обследования больных. Минимальный размер выявленной опухоли, вызвавшей обструкцию, по данным авторов, составил 0,5–0,8 см, минимальный размер конкрементов — 0,3 см.

С целью определения взаимосвязи метаболических показателей сыворотки крови и результатов КТ в диагностике жирового гепатоза обследовано 38 пациентов. Авторы считают, что с помощью КТ можно более точно установить степень выраженности заболевания по сравнению с УЗИ. Кроме того установлено, что выраженность жирового гепатоза по данным КТ достоверно коррелирует с активностью аланин- и аспаратаминотрансферазы, а также с уровнем глюкозы сыворотки крови (Сухогозова М.Е., Смоленская О.Г.).

При комплексном обследовании 150 пациентов с HCV-вирусной инфекцией сделан вывод о том, что УЗИ с доплеровским картированием и амплитудной гистографией печени позволяет предположить наличие или отсутствие стигм воспаления, фиброза, дистрофии, а также определить необходимость морфологического исследования печени (Пирогова И.Ю.).

Благодаря проведению сонографии и ультразвуковой гистографии при хронической абдоминальной ишемии, развившейся вследствие атеросклероза аорты и ее ветвей, удалось выявить наличие хронического ишемического гепатита. При ультразвуковом исследовании он проявлялся неспецифическими симптомами хронического гепатита, а в части случаев — эхографическими

симптомами жирового гепатоза. По результатам биохимического исследования у всех обследованных диагностирован хронический гепатит с минимальной степенью активности (Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю.).

При обследовании 27 детей с муковисцидозом изучена гепатобилиарная система и кровотоков по системе воротной вены. Использование ультразвукового метода у данной категории больных позволило обнаружить ранние признаки формирования фиброза, *цирроза печени* (ЦП), портальной гипертензии (Булатов В.П., Рылова Н.В., Кондратьева О.В.).

Для выявления ранних стадий фиброза у больных хроническими вирусными гепатитами считается целесообразным использование двух взаимодополняющих методов неинвазивной диагностики — ультразвуковой доплерографии и эластографии печени или выполнение пункционной биопсии (Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.). При проведении доплерографии наиболее информативны результаты измерения *индекса пульсации селезеночной артерии* (ИПСА) и *средней скорости кровотока в воротной вене* (ССВВ). Если ИПСА < 0,95, а ССВВ > 8,38 см/с, то стадия фиброза соответствует F0–F1.

Применение эластографии, по мнению А.В. Борсукова, позволяет более дифференцированно подходить к обследованию больных и отказаться от скинтиграфии печени при хронических вирусных гепатитах В и С и циррозах различной этиологии, а также от повторных биопсий и применения КТ у пациентов с единичными метастазами после локального лечения. Автор отмечает также, что при наличии стеатогепатита смешанной природы наблюдается «завышение» показателей ультразвуковой эластографии по сравнению с результатами биопсии.

Для диагностики ЦП предлагается использовать методы неинвазивной диагностики — ультразвуковую доплерографию и эластографию печени или пункционную биопсию (Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.). В комплексной диагностике цирроза могут быть использованы данные ультразвуковой доплерографии — показатели ИПСА и ССВВ. Если ИПСА $\geq 1,34$, а ССВВ $\leq 8,38$ см/с, то стадия фиброза соответствует F4.

Проведен клинико-инструментальный многофакторный анализ значимости диагностических показателей, получаемых при гистологическом исследовании биоптата печени и при эластографии. Обследовано 164 пациента, среди которых были больные хроническими вирусными гепатитами, стеатогепатитами, ЦП различной этиологии и больные с единичными метастазами в печени после комбинированного лечения злокачественных опухолей различных локализаций. Авторы пола-

гают, что биопсия оптимальна в начале диагностического алгоритма при диффузных и очаговых заболеваниях печени, эластография целесообразна в качестве мониторинга лечения всех заболеваний органа и для оценки клинического течения и степени фиброза при хронических вирусных гепатитах (Лемешко З.А., Борсуков А.В.).

Приводится случай успешной клинико-инструментальной диагностики тромбоза воротной вены у пациентки 20 лет с пищевой токсикоинфекцией. Быстрое прогрессирование заболевания при отсутствии маркеров вирусных гепатитов и алкогольной интоксикации потребовало исключения редких заболеваний печени, в том числе тромбоза вен. Прижизненная диагностика тромбоза вен, включая тромбоз воротной вены, стала возможна с помощью современных ультразвуковых сканеров (Качковский М.А., Симерзин В.В., Астафьева Т.О., Терешина О.В.).

Для анализа трехмерных КТ-изображений разработана и апробирована оригинальная компьютерная программа «АРИС Multivox» (Россия). Программа использована для дифференциальной диагностики различных форм синдрома портальной гипертензии и выбора хирургического лечения. Согласно данным авторов, в дополнение к 2D КТ-изображениям трехмерная реконструкция давала более наглядное представление о вне- и внутрипеченочной форме портальной гипертензии и позволяла оценить формы спонтанных портосистемных шунтов. 3D КТ-реконструкция имела существенные преимущества в пространственном представлении селезеночной и левой почечной вен, что позволило без технических трудностей выполнить спленоренальное шунтирование у 7 больных. Авторы пришли к выводу, что трехмерная реконструкция КТ-изображений — необходимая и информативная методика при выборе оптимальной хирургической тактики у больных с портальной гипертензией различной этиологии (Камалов Ю.Р., Лебезев В.М., Ховрин В.В., Крюкова И.Е., Гаврилов А.В., Архипов В.И.).

Для выявления нарушения церебральной гемодинамики у больных ЦП и оценки характера течения заболевания применено транскраниальное дуплексное сканирование. Получены статистически достоверные изменения церебральной гемодинамики в бассейнах средних мозговых артерий при печеночной энцефалопатии от минимальных до необратимых. Автор подчеркивает, что отсутствие инвазивности и безопасность метода для пациента позволяют на ранних этапах выявить нарушения церебральной гемодинамики, а также проводить исследования в динамике с регистрацией параметров кровотока в режиме реального времени (Моисеева Е.О.).

При наличии дисциркуляторных нарушений в бассейнах средних мозговых артерий у больных диффузными заболеваниями печени с клини-

ческими проявлениями печеночной энцефалопатии наименьшие изменения выявлены при I–II, наибольшие – при III–IV стадиях. По мнению авторов, дуплексное сканирование магистральных артерий головы позволяет более точно оценить характер изменений церебральной гемодинамики (Моисеева Е.О., Борсуков А.В.).

Проведен ретроспективный анализ эффективности диагностического и лечебного алгоритма при *первичном раке печени* (ПРП) в условиях стационара. При обследовании больных определяли онкомаркеры, проводили УЗИ (в том числе интраоперационное), *спиральную КТ* (СКТ) или МРТ. Для исключения метастатического поражения печени обследовали ЖКТ, легкие, молочные железы, органы малого таза. При необходимости осуществляли лапароскопию и биопсию опухоли (лапароскопическую или под УЗ-контролем). По показаниям проводили СКТ в «сосудистом» режиме или каваграфию. В ряде случаев диагноз устанавливался только интраоперационно. Используемый диагностический алгоритм позволил в 100% случаев поставить правильный диагноз. Однако резектабельность ПРП в стационаре уже в «отобранной» группе больных составила только 76% (Пышкин С.А., Пирогова И.Ю., Борисов Д.Л.). Авторы сделали заключение, что лишь ранняя диагностика на амбулаторном этапе любого очагового поражения печени и своевременное направление к специалисту могут увеличить резектабельность первичного рака печени.

Для оптимизации выявления метастатических поражений анализу подвергнуты данные литературы и результаты обследования и лечения в стационаре 70 больных с метастазами в печени. Автор приходит к выводу, что использование только УЗИ не является достаточным для обнаружения метастазов, а повышение эффективности данного метода связано с внедрением специальных эхоконтрастных препаратов. Более эффективно применение рентгеновской КТ с обязательным мультифазным контрастированием и МРТ с использованием специального МР-контрастного препарата «Примовист». Именно последний метод является наиболее ценным и позволяет выявлять очаги размером от нескольких миллиметров и давать их дифференциально-диагностическую оценку. Методом выбора в поиске отдаленных метастазов следует считать позитронно-эмиссионную томографию (Ратников В.А.).

С целью определения дифференцированной тактики при небольших кистах печени различного генеза проанализированы результаты обследования и лечения 134 пациентов с образованиями до 30–40 мм в диаметре. При обследовании использовали УЗИ, МСКТ и серологические реакции на эхинококкоз. В случае необходимости план обследования дополнялся чрескожной пункцией кисты. Методы лечения пациентов разделились

на два основных вида: традиционные (лапаротомия) и чрескожные, которые проводили также с целью установления диагноза заболевания. При исключении опухолевой природы кисты авторы предлагают выполнять ее дезпителизацию (при непаразитарной природе поражения) либо противопаразитарную обработку (при подтверждении эхинококкоза); при цистаденоме – периопухолевую резекцию печени. Обращено внимание на необходимость и возможность дифференциальной диагностики кист малых размеров на дооперационном этапе (Мусаев Г.Х., Фатянова А.С.).

У больных с кистами *поджелудочной железы* (ПЖ) использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования: УЗИ (в том числе эндоскопическое), КТ, МРТ, ЭРХПГ, биопсию. С точки зрения авторов, при псевдокистах диаметром не более 5,0 см без структурных изменений ПЖ и без связи с *главным панкреатическим протоком* (ГПП) показаны пункционные методы, характеризующиеся низким числом осложнений. В то же время рецидив кисты после неоднократных пункций свидетельствует о ее связи с ГПП и диктует необходимость выполнения панкреатикоеюностомии. При истинных кистах целесообразна резекция ПЖ с кистой и обязательным гистологическим контролем края резекции (Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Прядко А.С., Ромащенко П.Н., Бойко И.Ю., Михальченко Г.В.).

Большое внимание было уделено диагностике заболеваний ЖКТ. У пациентов с новообразованиями пищевода *эндоскопическое ультразвуковое исследование* (эндоУЗИ) с использованием внутрископического датчика помогало дифференцировать глубину поражения стенки пищевода, выявлять метастатические поражения лимфоузлов и определять адекватную тактику терапии. Радикальное лечение выполнено у 48,2%, паллиативное – у 57,1% пациентов (Ложкина Н.В., Новиков В.Н.).

Для выбора оптимальной лечебной тактики при *варикозном расширении вен пищевода* (ВРВП) оценены результаты их эндоскопического лигирования в области кардиоэзофагеального перехода и проксимальнее его на 2–3 см у 27 пациентов при кровотечении из ВРВП со II, III и IV стадиями по Paguet. Авторы считают, что применение эндосонографии позволяет более точно установить показания к эндоскопическому лигированию вен и аргоноплазменной коагуляции при рассматриваемой патологии и добиться полной эрадикации вен пищевода (Ташкинов Н.В., Чичкань С.И., Пырх А.В., Богатков Н.Д., Сигаева Ю.С.).

Предложена методика УЗИ для определения функционального состояния *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) по изменению ее вида и величины сечения в стандартных срезах после приема высокомолярного 20% раствора сорбита.

Обследованы 20 здоровых добровольцев и 2 больных с ранее диагностированным дуоденостазом. Отмечена разница в заполнении просвета ДПК (через 10–20 мин у здоровых и уже через 5 мин при дуоденостазе), а также разное время возвращения изображения в исходное состояние (через 30–60 мин и 2 ч соответственно). По мнению авторов, данная методика может являться объективным тестом наличия дуоденостаза (Нелюбина Н.Н., Перминова Е.А., Кузнецов Е.П.).

Представлены возможности диагностики кистозной дистрофии ДПК при использовании эндоУЗИ на примере 4 пациентов, у которых данный диагноз не был установлен другими методами и которые были направлены на эндоУЗИ по поводу вирусного или холедохоэктазии, кистозного поражения головки ПЖ, а также подозрения на кисты холедоха. При эндоУЗИ были выявлены: гигантская муфтообразная киста подслизистого слоя стенки вертикальной ветви ДПК; крупная киста по нижнему контуру *большого дуоденального сосочка* (БДС); крупная киста по верхнему контуру БДС; инфильтрация стенки и сужение просвета вертикальной ветви ДПК. В последнем случае отмечено утолщение стенки за счет подслизистого слоя и появления в нем двух небольших кист, которые не были заметны при предыдущем эндоУЗИ. Сделан вывод: эндоУЗИ позволяет диагностировать кистозную форму дистрофии ДПК даже в тех случаях, когда другие методики безуспешны (Силина Т.Л., Лядов В.К., Синицин В.Е., Юдин А.А., Тронин Р.Ю., Елецкая А.О.).

При обследовании 34 новорожденных детей с *язвенно-некротическим энтероколитом* (ЯНЭК) использован метод УЗИ. Показано, что это высокоинформативный метод визуализации, позволяющий диагностировать и прогнозировать течение ЯНЭК. При изучении брюшной полости эхографическая симптоматика, как правило, была представлена полиморфными изменениями со стороны как собственно кишечных петель, так и паренхиматозных органов: умеренная гепатомегалия, дисперсная взвесь и сгустки в просвете желчного пузыря, отек перифокальных тканей около него; у 9 детей отмечен феномен газа в портальной системе, у 8 из них – в продромальном периоде ЯНЭК и у 1 ребенка (с наиболее массивными рентгенологически подтвержденными проявлениями) – в стадии предперфорации. Эхографическими симптомами поражения кишечника являлись: утолщение фрагментов кишечной стенки, ригидность кишечных петель, эхографическая картина пневматоза в виде подслизистых или субсерозных скоплений мелкоочечных пузырьков газа, признаки кишечной непроходимости. Определялись следы выпота в брюшной полости в виде значительного количества или отграниченного организуемого выпота, а также крупных отграниченных гнойно-каловых полостей у небольшого числа недоно-

шенных детей. В 12 случаях визуализировались нежизнеспособные кишечные петли (интраоперационное подтверждение). Наличие УЗ-признаков газа в свободной брюшной полости имело место в 11 наблюдениях. При проведении нейросонографии результаты не имели коррелятивной связи с тяжестью ЯНЭК, но характеризовали тяжесть общего состояния младенца и прогноз заболевания (Ольхова Е.Б., Шумейко Н.К., Мизерия А.А., Фомичев М.Ю.).

Отражены особенности изменений толстой кишки у больных с клиникой «острого живота» по результатам многолетнего опыта использования обзорного рентгенологического исследования брюшной полости. Обнаружено, что при остром панкреатите наблюдаются симптомы «вырезанной кишки», «отрезанной кишки», симптом Гобие, деформация и смещение поперечной ободочной кишки. При обтурационной тонкокишечной непроходимости газ и содержимое в толстой кишке обычно отсутствуют, при странгуляционной тонкокишечной непроходимости и прободении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки имеется плотное содержимое в правой половине ободочной кишки. В случае непроходимости толстой кишки обнаруживается скопление содержимого выше места обтурации, при перитоните – скопление жидкого содержимого преимущественно в правой половине ободочной кишки, при нарушении брыжеечного кровообращения в системе верхней брыжеечной артерии – вздутие только правой половины ободочной кишки. При обтурации верхней брыжеечной вены изменения в толстой кишке почти не выражены. Данные, полученные при обзорном полипозиционном рентгенологическом исследовании, могут быть использованы для дифференциальной диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости (Береснева Э.А., Селина И.Е.).

Опыт обследования 810 пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта позволил в ряде случаев при проведении УЗИ предположить морфологическую форму опухоли желудка, тонкой и толстой кишки. При лимфоме имели место сохранность или подчеркнутость слоев стенки кишки, наличие массивного опухолевого поражения, сохранность эластичности стенки пораженного органа, полисегментарное поражение органов ЖКТ или сочетанное поражение и других органов. Основой диагностики органного поражения при лимфомах явилось несоответствие видимых при УЗИ массивных изменений и незначительных клинических проявлений; иногда заподозрить характер изменений помогал молодой возраст пациента. Для карциноида были характерны поражение тонкой кишки или аппендикса, видимость сохранности слизистого слоя, поражение одной стенки, наличие крупных узлов в брыжейке кишки возле опухоли, значительно превышающих

размеры первичного очага. При аденокарциноме более характерно гипоехогенное утолщение и замещение слоев стенки в области ее поражения. Для перстневидноклеточного рака типичны сохранность и утолщение слоев стенки органа, пораженного опухолью. Чувствительность ультразвукового метода в идентификации морфологических признаков опухолей составила 84% (Митина Л.А., Казакевич В.И.).

Для оценки возможностей МРТ в диагностике рака прямой кишки учитывались следующие параметры: локализация опухоли, анатомическая форма роста, распространение по длиннику кишки и по ее окружности, глубина прорастания стенки кишки и распространение на соседние органы. Наиболее точные сведения были получены при прорастании опухоли в мочевой пузырь и предстательную железу. Авторы пришли к выводу, что МРТ может назначаться как дополнительный метод исследования после проведения ирригоскопии для получения дополнительных данных о местной распространенности рака прямой кишки, особенно при прорастании соседних органов, что поможет в выработке оптимальной тактики лечения (Илясова Е.Б., Чехонацкая М.Л., Кочанов С.В., Зуев В.В., Хмара Т.Г., Кондратьева О.А.).

Для определения возможностей УЗИ в выявлении бессимптомных паховых грыж 50 больным с клиническими проявлениями односторонней паховой грыжи перед оперативным вмешательством выполнено УЗИ паховых каналов с обеих сторон. Полученные данные во всех случаях сопоставлены с результатами лапароскопической ревизии передней брюшной стенки. У 14 (28%) пациентов на контралатеральной стороне выявлено расширение внутреннего пахового кольца и заподозрено формирование паховой грыжи. При лапароскопической ревизии передней брюшной стенки наличие бессимптомной паховой грыжи совпало в 12 случаях, не совпало — в 2 (в одном диагностирована предбрюшинная липома, в одном — киста круглой связки матки). Трое пациентов при обнаружении у них бессимптомной паховой грыжи с контралате-

ральной стороны отказались от двусторонней герниопластики и были прооперированы открытым способом со стороны клинически верифицированных грыж. Через 3–4 мес паховая грыжа во всех 3 случаях проявилась клинически. Специфичность УЗИ в выявлении рассматриваемой патологии составила 96%. Сделан вывод о том, что внедрение в клиническую практику УЗИ паховых областей позволяет улучшить результаты диагностики бессимптомных паховых грыж за счет раннего обнаружения двусторонних изменений и на дооперационном этапе решать вопрос о необходимости выполнения одномоментной герниопластики с обеих сторон (Курмансеитова Л.И., Кулезнев Ю.В., Лемешко З.А.).

При использовании лучевых методов исследования необходимо не только получение, но и сохранение информации. При фиксации УЗИ-изображений на различные носители, как правило, получают плоское изображение, которое не дает полного представления о выявленных изменениях. С целью улучшения фиксации объемных ультразвуковых изображений в 3D режиме предложен ряд программ, которые позволяют получать и воспроизводить информацию как процесс объемной физической модели. Указанные программы могут быть востребованы при подготовке к хирургическим, нейрохирургическим операциям, в акушерстве, гинекологии и т. д. В перспективе возможно использование подобных программ при обработке результатов КТ и МРТ. Факторами, препятствующими активному внедрению этих программ, считается дороговизна используемой аппаратуры. Авторы надеются на ощутимое удешевление предложенных методов в связи с быстрым развитием современной компьютерной техники, но в настоящее время предлагают использовать данную методику в клиниках, оказывающих медицинские услуги населению на платной основе (Немсцверидзе Э.Я., Шиленко М.Н., Немсцверидзе К.Я., Касапов К.И., Смолин С.О., Мишина С.М., Королькова Н.В.).

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Ю.В. Коротчаева — **Клиническое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и моче и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С.**

Yu.V. Korotchayeva — **Clinical value of IL-6 assessment in blood serum and urine and cytochrome P450 in liver tissue at chronic hepatitis C patients.**
(The theses for MD degree)

Цель работы — оценить связь уровня *интерлейкина-6* (ИЛ-6) в сыворотке крови и моче больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) с особенностями клинического течения, степенью фиброза и нарушениями экспрессии гена цитохрома P450 в печени для определения критериев прогноза заболевания.

В исследование включено 124 больных ХГС. Этиологическая связь поражения печени с инфекцией вируса гепатита С была подтверждена выявлением HCVAb и HCV RNA в сыворотке крови вирусологическими методами, при этом у 91 больного — с определением генотипа вируса гепатита С.

Среди обследованных больных было 65 женщин и 59 мужчин в возрасте от 17 до 73 лет. Предполагаемая длительность течения ХГС — от 1 года до 45 лет.

Факторами риска инфицирования чаще были оперативные вмешательства (23%) и гемотрансфузии (12%), реже — парентеральное введение наркотиков (10%), донорство (4%), стоматологические вмешательства (5%) и др.

В группе с исследованным генотипом HCV (91) преимущественно определялись генотипы 1b (у 65%) и генотип 3a (у 23%); генотипы 2a и 1a выявлены менее чем у 10% больных.

В исследование не включались лица, злоупотребляющие алкоголем, имеющие сочетанную инфекцию вирусами гепатитов В и дельта, иммунодефицита человека.

Обследование больных включало, помимо общеклинических и биохимических методов, исследование печеночных ферментов и иммунологических показателей, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию.

У всех пациентов исследовались криоглобулины в сыворотке крови по методу R. Pellicano (1999).

У 59 больных выполнено морфологическое исследование ткани печени с оценкой индексов гистологической активности и фиброза по R.G. Knodell с установлением стадии фиброза. У 42 больных был оценен темп нарастания фиброза по отношению индекса фиброза к длительности заболевания (от момента наиболее вероятного времени инфицирования или выявления HCV Ab).

У всех 124 больных были исследованы уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, у 57 больных (из них у 20 с поражением почек) — экскреция ИЛ-6 с мочой иммуноферментным методом.

У 70 больных изучен полиморфизм гена ИЛ-6. ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции. Для определения полиморфизма -174 G/C гена ИЛ-6 использовали метод *полиморфизма длины рестриктных фрагментов* (ПДРФ).

Среди 59 больных с проведенной биопсией печени у 36 была исследована экспрессия гена цитохрома P450 изоформы CYP2E1 методом полуколичественной *real-time* ПЦР. Суммарную РНК выделяли из ткани печени с помощью набора «RNAeasy Kit» (коммерческий набор «Qiagen», Израиль). Реакцию обратной транскрипции РНК проводили с использованием коммерческого набора ЗАО «Силекс» (Россия). Анализ экспрессии гена CYP2E1 выполняли методом ПЦР в режиме реального времени. Для контроля в качестве вспомогательного гена использовали *glyceraldehyde-3-phosphate* дегидрогеназу (GAPDH) и β_2 -микроглобулин. Праймеры к нуклеотидным последовательностям анализируемого гена подбирались с помощью программы «PrimerSelect» пакет DNASTAR.

По результатам исследования, у 36% больных ХГС обнаруживается повышенный уровень в сыворотке крови ИЛ-6; у больных с повышен-

ным уровнем сывороточного ИЛ-6 по сравнению с больными без его повышения чаще выявляется криоглобулинемия (56% против 26%, $p < 0,01$) и связанные с ней системные проявления, включая поражение почек (30% против 9%, $p < 0,01$), а также большая степень выраженности фиброза в печени и быстрый темп его нарастания ($p < 0,01$).

Гиперпродукция ИЛ-6 с повышением его уровня в сыворотке крови достоверно чаще сочетается с носительством аллеля гена IL-6 –174G, чем гена IL-6 –174C ($p < 0,05$).

Ассоциированный с ХГС криоглобулинемический гломерулонефрит у 90% больных сопровождается экскрецией ИЛ-6 с мочой, уровень которой пропорционален тяжести поражения почек: наиболее высокий отмечается при развитии остроснефритического и нефротического синдромов и прямо не коррелирует с уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови, отражая активность местной (локально-почечной) иммунновоспалительной реакции.

При прогрессировании фиброза печени у больных ХГС параллельно с нарастанием уровня

ИЛ-6 в сыворотке крови наблюдается ослабление экспрессии гена цитохрома P450 в гепатоцитах, прямо коррелирующее со степенью фиброза и темпом его нарастания ($R_s = 0,28$ $p = 0,03$).

На основании многофакторного дискриминантного анализа повышение ИЛ-6 в сыворотке крови больных ХГС является независимым фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания ($p = 0,026$) наряду со старшим возрастом ($p = 0,01$) и поражением почек ($p = 0,015$).

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Л.В. Козловская**.

Дата защиты: 19.05.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Л.Р. Идрисова – Значение латентной HBV-инфекции в прогрессировании хронических заболеваний печени.

L.R. Idrisova – Value of a latent HBV-infection in progression of chronic liver diseases.

(The theses for MD degree)

Цель работы – определение распространенности и клинического значения латентной HBV-инфекции у больных хроническими заболеваниями печени (ХЗП) различной этиологии.

В исследование включено 59 больных ХЗП различной этиологии, наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова. Среди больных было 25 женщин и 34 мужчины в возрасте от 17 до 64 лет (*группа А*). Основными критериями отбора группы А были стойкое отсутствие HBsAg при наличии HBsAb в сыворотке крови в трех исследованиях в течение года. У ряда больных наряду с HBsAb выявлялись также HBsAb, HBeAb. Из 59 больных у 23 (38%) был хронический гепатит С (ХГС), у 18 (32%) – аутоиммунные заболевания печени различной этиологии, у 12 (20%) – хронический гепатит (ХГ) неизвестной этиологии, а у 6 (10%) – ХГ алкогольной этиологии.

Среди 18 больных ХЗП аутоиммунной этиологии у 8 диагностирован аутоиммунный гепатит (АИГ), у 4 – вариантная форма аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным склерозирующим холангитом (АИГ/ПСХ), у 4 – первичный

билиарный цирроз (ПБЦ), у 2 (11%) – вариантная форма аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом (АИГ/ПБЦ). В исследование включен также 131 больной ХГС с 1в генотипом вируса (*группа В*) в возрасте от 17 до 62 лет (67 мужчин и 64 женщины), наблюдавшихся в клинике внутренних болезней № 2 университетской клиники земли Саарланд (Innere Medizin II, Universitaet des Saarlandes).

Обследование больных включало изучение анамнеза, физикальное обследование, стандартные клинические и биохимические анализы крови, исследование ферментов крови и иммунологических показателей, УЗИ органов брюшной полости. У 131 больного группы В выполнено морфологическое исследование ткани печени с оценкой индексов гистологической активности и фиброза с установлением стадии по METAVIR фиброза. Длительность заболевания определялась как период от момента действия наиболее вероятного фактора риска инфицирования или перенесенного острого вирусного гепатита до установления диагноза ХЗП.

Кроме того, применялись специальные методы исследования:

1) *nested полимеразная цепная реакция* – ПЦР (двухступенчатая ПЦР) к *precore/core* области HBV ДНК. В отличие от обычной ПЦР *nested* ПЦР включает в себя два цикла амплификации и позволяет обнаружить низкую и очень низкую вирусную нагрузку (<10³ копий вируса). ПЦР проводилась в 2 этапа – ПЦР1 и ПЦР2. ПЦР1 проводилась со следующими праймерами: 5'-GCA-TGG-AGA-CCA-CCG-TGA-AC-3', 5'-AAAGAAGTCAGAAGGCAA-3'. ПЦР2 – с праймерами: 5'-CATAAGAGGACTCTTGGACT-3', 5'-GGCAAAAAAGAGAGTAACTC-3';

2) исследование уровня гиалуроновой кислоты – осуществлялось у 131 больного группы В методом радиоиммунного анализа (*radiometric assay*);

3) биопсия печени с оценкой гистологических изменений по системе METAVIR – проводилась у 131 больного ХГС с генотипом вируса 1в.

По результатам исследования, частота выявления HBV ДНК при ХЗП различной этиологии составила 53% (в том числе у 52% больных ХГС, у 61% больных ХЗП аутоиммунной этиологии, у 50% больных ХЗП неуточненной этиологии, а также у 50% больных ХЗП алкогольной этиологии).

У больных ХГС латентная HBV-инфекция чаще выявлялась у женщин при наличии в анамнезе множества факторов риска заражения вирусами гепатита и характеризовалась достоверно более высоким уровнем гамма-глутамилтранспептидазы, сывороточного железа и более низким уровнем гаммаглобулинов сыворотки.

Основными серологическими маркерами латентной HBV-инфекции у больных ХЗП вирусной (ХГС) и невирусной этиологии (ХЗП аутоиммунной природы) с наличием HBV ДНК являлись изолированные HBcAb, а также HBcAb в сочетании с HBsAb.

Латентная HBV-инфекция у больных ХГС с изолированными HBcAb сопряжена с более высокой частотой стадий фиброза F3 и F4 и большей длительностью хронического заболевания печени по сравнению с больными ХГС, имеющими сочетание HBcAb и HBsAb.

Уровень гиалуроновой кислоты служит суррогатным показателем фиброза печени: коэффициент корреляции между уровнем гиалуроновой кислоты в сыворотке крови и стадией фиброза F4 у больных ХГС составляет 0,9.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**.

Дата защиты: 13.10.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Т.А. Батюхно – Хронический панкреатит: нарушения иммунных механизмов защиты и их медикаментозная коррекция.

T.A. Batyukhno - Chronic pancreatitis: disorders of protective immune mechanisms and their pharmacological treatment.

(The theses for MD degree)

Цель исследования – изучение особенностей местного иммунного ответа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) при хроническом панкреатите (ХП) для оптимизации лечебной тактики.

Основой работы явились результаты клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и иммунологических исследований, выполненных у пациентов с ХП. ХП диагностирован у 683 пациентов, которые были распределены в группы с учетом этиологического фактора (классификация В.Т. Ивашкина и соавт., 1990).

Первую группу (*n*=32) составили больные *алкогольным ХП* (АХП). Подгруппу 1А составили пациенты с АХП и атонией (*n*=14), подгруппу 1Б – пациенты с АХП без атонии (*n*=5).

Во вторую группу включены 38 пациентов с *билиарнозависимым ХП* (БХП). В данную группу вошли лица с патологией билиарного тракта, в том числе хроническим калькулезным холециститом, холецистэктомией, у которых был исключен алкогольный фактор. Подгруппу 2А составили пациенты с БХП и атонией (*n*=11), подгруппу 2Б – пациенты с БХП без атонии (*n*=9).

Третью группу составили 12 ранее обследованных пациентов с ХП с выраженной экскреторной недостаточностью *поджелудочной железы* (ПЖ), которым после стационарного лечения амбулаторно назначался Креон 25 000 ЕД по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 1 мес. После окончания курса лечения проводилось повторное эндоскопическое и морфологическое исследование слизистой оболочки ДПК.

В четвертую группу вошли 10 пациентов с ХП и избыточным микробным обсеменением тонкой кишки, которым на амбулаторном этапе проводилось лечение синбиотиком Нормофлорином Д. Динамическое эндоскопическое и морфологическое исследование проводилось до и после лечения.

Диагноз ХП был установлен на основании анамнестических данных — перенесенный ранее острый панкреатит и панкреонекроз, злоупотребление алкоголем у пациентов с алкогольным ХП (более 50 мл/сут), наличие дисфункции желчного пузыря, желчнокаменной болезни, в том числе калькулезного холецистита и перенесенной холецистэктомии в анамнезе у пациентов с БХП, а также клинических симптомов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем наблюдаемым больным проводились общий анализ крови, мочи, амилаза мочи, биохимическое исследование крови, копрологическое исследование. Для подтверждения диагноза ХП применялись инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопия, при которой осуществлялась биопсия слизистой оболочки из нисходящей ветви ДПК для гистологического и морфометрического исследования, а также забор дуоденального аспирата для определения уровня секреторного IgA; рН-метрия желудочного содержимого с помощью аппарата ацидогастрометр (АГМ-01); рентгенологическое исследование органов брюшной полости; компьютерная томография органов брюшной полости (по показаниям).

Исследование гуморального иммунитета осуществлялось у 22 пациентов и включало определение общих иммуноглобулинов А, М, G по Манчини и общего Ig E иммуноферментным методом в сыворотке крови. Полученные результаты сравнивались с показателями здоровых доноров ($n=120$).

Для изучения местного иммунитета ДПК проведено гистологическое и морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК. Забор биоптатов осуществлен у 39 пациентов в период обострения ХП при поступлении в стационар (39 биоптатов). Из этого числа больных с целью динамического морфологического анализа у 5 пациентов проводился повторный забор биоптатов после выписки из стационара, до назначения амбулаторного приема ферментного препарата Креон 25 000 ЕД и биокомплекса Нормофлорин Д (5 биоптатов) и у 22 пациентов, включая повторно обследованных, после амбулаторного лечения (22 биоптата).

Для оценки состояния слизистой оболочки ДПК определяли высоту ворсинок, глубину крипт, их соотношение друг к другу с помощью микрометра, количество межэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов и тучных клеток в 1 мм^2 , коэффициент дегрануляции тучных клеток — соотношение

количества дегранулированных форм к недегранулированным.

Секреторный IgA (sIgA) в дуоденальном аспирате определяли у 24 пациентов с использованием набора реагентов ИФА для количественного определения уровня sIgA.

Водородный дыхательный тест проводился с помощью аппарата «Gastrolyzer 2» (Великобритания). По результатам исследования, у пациентов с алкогольным и билиарнозависимым ХП наблюдается сходная клиническая картина заболевания — ведущими симптомами являются абдоминальная боль и признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ. В качестве дополнительных факторов риска ХП у данных групп больных установлены: длительное нарушение диеты, злоупотребление алкоголем, курение, избыточная масса тела, возраст старше 50 лет, избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки, наличие аллергических реакций.

У 73% пациентов с алкогольным и у 65% с билиарнозависимым ХП с помощью водородного дыхательного теста выявлено избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки.

По данным гистологического исследования, в период обострения заболевания у 68,4% пациентов с алкогольным ХП и 65% пациентов с билиарнозависимым ХП отмечены морфологические признаки дуоденита различной интенсивности. Степень выявленной лимфоплазматической инфильтрации слизистой оболочки ДПК, согласно морфологической классификации дуоденитов, у больных обеих групп в среднем соответствовала умеренно выраженному воспалению (43,6%). Атрофия слизистой оболочки ДПК выявлялась у 10 (52,6%) пациентов с АХП и у 5 (25%) пациентов с БХП.

Морфометрический анализ биоптатов слизистой оболочки ДПК показал увеличение общего количества тучных клеток и их дегранулированных форм, коэффициента дегрануляции тучных клеток у больных обеих групп, преимущественно у лиц с АХП. Интенсивность лимфоплазматической инфильтрации, напротив, была несколько выше у пациентов с БХП.

У 72,2% пациентов с билиарнозависимым и у 23% с алкогольным ХП обнаруживался дефицит sIgA, который сочетался с избыточным микробным ростом в тонкой кишке у 83% пациентов с билиарнозависимым и у 60% с алкогольным ХП, повышением коэффициента дегрануляции тучных клеток у 75% пациентов с билиарнозависимым и у 71,4% с алкогольным ХП.

У больных с атопией показатели местной иммунной защиты слизистой оболочки ДПК более значимы по сравнению с пациентами без атопии. Отмечалось статистически достоверное увеличение коэффициента дегрануляции тучных клеток у лиц с АХП и степени лимфоплазматической инфильтрации при БХП.

Включение в алгоритм обследования пациентов с ХП морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки ДПК, определения бактериального обсеменения тонкой кишки, а также оценку местного иммунитета позволяет оптимизировать диагностику, обосновать рациональную тактику лечения, определить прогноз течения заболевания.

Применение ферментного препарата Креон 25 000 ЕД и синбиотики Нормофлорин Д способствует уменьшению антигенной нагрузки на слизистую оболочку ДПК и, как следствие, снижению числа случаев и степени выраженности дуоденита, а также нормализации местного иммунного ответа – уменьшению количества тучных клеток

и их дегранулированных форм, снижению коэффициента дегрануляции тучных клеток, нормализации уровня sIgA в дуоденальном аспирате больших ХП.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрова».

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор **И.Д. Лоранская**, доктор медицинских наук **О.А. Субботина**.

Дата защиты: 26.02.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 при ГОУ ДПО РМАПО Росздрова.

С.П. Федоров – Фармакокинетика и фармакодинамика рабепразола.

S.P. Fedorov – **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rabeprazole**
(The theses for MD degree)

Цель исследования – изучить фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность применения рабепразола у пациентов с *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК)*, в том числе перенесших оперативное вмешательство (дистальную резекцию желудка, селективную проксимальную или стволовую ваготомию), и у больных с *бронхиальной астмой (БА)*, ассоциированной с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)*.

В исследовании фармакокинетики рабепразола (Париет, «Eisai Co., Ltd» для «Janssen Pharmaceutica N.V.», Бельгия, кишечнорастворимые таблетки по 20 мг) участвовали 10 здоровых добровольцев и 10 пациентов с ЯБ ДПК в фазе неполной ремиссии (не более 2 мес с момента обнаружения язвы; противоязвенная терапия прекращалась не менее чем за 2 нед до включения в исследование). Образцы крови отбирали до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10 ч после приема 1 таблетки препарата. Концентрации рабепразола в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Рассчитывались параметры: C_{max} , T_{max} , AUC, Cl_r , MRT, $T_{1/2}$, V_z , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ (как характеристика скорости всасывания), биодоступность f , относительная степень всасывания f^I и отношение максимальных концентраций f^{II} препарата у больных с ЯБ ДПК по сравнению со здоровыми лицами (по средним значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} соответственно).

Одновременно проводилась внутрижелудочная рН-метрия с помощью телерадио-рН-

метра («Телефункен», Германия) и радиокапсул («Heidelberg», «Сименс-Элема», Швеция). Уровень пристеночного рН записывали до приема рабепразола и через каждые 30 мин в течение 12 ч и однократно через 24 ч после приема препарата.

В сравнительном исследовании клинической эффективности рабепразола и омепразола при обострении ЯБ ДПК участвовали 100 пациентов, которые после рандомизации на протяжении 4 нед получали рабепразол 20 мг/сут (группа А: 16 мужчин и 18 женщин в возрасте $32,8 \pm 8,0$ года), омепразол 20 мг/сут (группа В: 16 мужчин и 16 женщин в возрасте $30,6 \pm 8,7$ года) или омепразол 40 мг/сут (группа С: включено 34 пациента, больная 42 лет исключена из-за появления болей в животе и диареи – исследование выполнено у 18 мужчин и 15 женщин в возрасте $32,2 \pm 7,0$ года). При выявлении *H. pylori* в дальнейшем назначалась 7-дневная терапия, включавшая тот же препарат, 0,5 г кларитромицина и 1 г амоксициллина 2 раза в сутки. Контрольное гистологическое исследование биоптатов из антрального отдела, тела желудка и быстрый уреазный тест (ХЕЛПИЛ® тест, ООО «АМА», Санкт-Петербург) проводились через 4 нед.

Эффективность терапии оценивали по динамике жалоб, результатам гастроскопии (через 2 нед и при необходимости спустя 4 нед после начала лечения), по данным опросника SF-36 (их сравнивали с аналогичными данными группы 30 практически здоровых лиц, аналогичной по полу и возрасту). До и через 1, 2, 4 нед после начала лечения пациенты оценивали самочувствие по 10-балльной визуально-аналоговой шкале.

Антисекреторную активность рабепразола (20 мг) у больных гастритом с высокой интенсивностью внутрижелудочной кислотопродукции и с различным индивидуальным преобладающим типом рецепции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка изучали методом телерадиорН-метрии. Исследование проведено у 40 больных (12 женщин и 28 мужчин в возрасте $33,3 \pm 6,7$ года) с гистологически подтвержденным гастритом. Определение *индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка* (ИТРОКЖ) проводилось по методике Е.В. Селиной (1988). При повторной (через 2 дня) рН-метрии после приема 1 таблетки рабепразола рН измеряли через каждые 0,5 ч в течение 12 ч. Спустя 24 ч оценивали базальный уровень рН₂₄ и стимулированный (мясной бульон) рН_{стимул.р.24}.

Оценка клинической эффективности рабепразола проведена также у 20 больных, перенесших резекцию желудка (27 мужчин, 5 женщин в возрасте $52,4 \pm 5,9$ года; сроки после операции – $5,7 \pm 3,8$ года), у 15 больных, перенесших селективную проксимальную или стволовую ваготомию (25 мужчин, 4 женщины в возрасте $50,9 \pm 7,1$ года; сроки после операции – $4,5 \pm 4,3$ года). Из-за проблем с представленной медицинской документацией не были дифференцированы данные пациентов в зависимости от вида ваготомии, наличия и вида дренирующей желудок операции. У включенных в исследование больных сохранялась высокая интенсивность желудочной кислотопродукции и имелись жалобы, характерные для состояния гиперацидности.

Больным с Н₂-гистаминергическим или М-холинергическим типом рецепции в течение недели в первом случае назначался пирензепин по 50 мг 2 раза в сутки, во втором случае – фамотидин по 40 мг 2 раза в сутки. При неуточненном типе рецепции назначались фамотидин в течение недели, затем пирензепин также в течение недели. После этого все пациенты получали рабепразол (20 мг/сут). Эффективность терапии оценивали по динамике болевых ощущений в эпигастральной области. Через 7 дней применения каждого из препаратов больные оценивали самочувствие по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. До начала лечения и через 4 нед приема рабепразола оценивалось качество жизни с помощью опросника SF-36 (результаты сравнивались с данными группы неоперированных больных ЯБ).

Исследовались клиническая эффективность, влияние 4-месячной терапии рабепразолом (20 мг/сут) на качество жизни, уровень контроля за течением заболевания у больных БА, сопровождающейся симптомами ГЭРБ. В исследовании участвовали 28 пациентов основной (средний возраст 49 ± 14 лет) и 25 – контрольной группы (средний возраст 46 ± 12 лет) с диагнозом «Бронхиальная астма» (критерии GINA, 2002): продолжительность

заболевания соответственно $11,5 \pm 4,8$ и $11,7 \pm 3,6$ года, частота появления симптомов не реже 1 раза в неделю, средняя величина пиковой скорости выдоха $66,1 \pm 11,3$ (основная группа) и $64,8 \pm 9,2$ (контрольная группа) – % от должного значения, прием ингаляционных глюкокортикостероидов и средняя потребность в ингаляционных бронхолитиках $2,9 \pm 1,1$ /сут и $2,8 \pm 0,9$ /сут.

По результатам исследования, у больных ЯБ в фазе неполной ремиссии по сравнению со здоровыми лицами имеет место умеренное снижение биодоступности рабепразола. Изменения фармакокинетики препарата не приводят к значимому уменьшению продолжительности его основного фармакодинамического эффекта – блокады внутрижелудочной кислотопродукции.

У пациентов с обострением ЯБ ДПК клиническая эффективность рабепразола, назначаемого в стандартной суточной дозе (20 мг/сут), выше, чем омепразола, назначаемого в стандартной дозе 20 мг/сут, и не отличается от таковой при увеличении суточной дозы омепразола в 2 раза; четырехнедельная монотерапия рабепразолом (20 мг/сут) и омепразолом (20 или 40 мг/сут) одинаково улучшает качество жизни данной категории больных.

Семидневная терапия, включающая 20 мг рабепразола или омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксицилина 2 раза в сутки, приводит к эрадикации *H. pylori* в 62,5–69,7% случаев (по данным гистологического исследования) и исчезновению уреазной активности в 78,1–84,8% случаев (по результатам применения быстрого уреазного теста).

На фоне однократного приема стандартной дозы (20 мг) рабепразола подавление внутрижелудочной кислотопродукции является более выраженным и продолжительным, чем при приеме стандартных доз омепразола (20 мг) и лансопразола (30 мг); антисекреторный эффект препаратов не зависит от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка.

У большинства пациентов с гастродуоденитом (80%) преобладающим является Н₂-гистаминергический ИТРОКЖ, М-холинергический и неуточненный тип встречается у 15 и 5% пациентов соответственно. У больных ЯБ ДПК, у которых сохраняется высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции после резекции желудка, преобладает (75%) М-холинергический ИТРОКЖ, неуточненный тип встречается в 25% случаев; после ваготомии преобладает Н₂-гистаминергический ИТРОКЖ (63%), неуточненный тип встречается в 34%, а наличие у некоторых пациентов (3%) М-холинергического ИТРОКЖ, вероятно, объясняется неполной ваготомией.

У пациентов с ЯБ ДПК, у которых сохраняются симптомы, обусловленные повышенной внутрижелудочной кислотопродукцией после дистальной резекции желудка, применение фамотицина

неэффективно, после ваготомии не дает желаемых результатов назначение пирензепина; при наличии у этих больных неуточненного ИТРОКЖ неэффективно назначение обоих препаратов. Для данной категории пациентов рабепразол является препаратом, высокая клиническая эффективность которого не зависит от ИТРОКЖ.

Применение рабепразола у больных БА, сопровождающейся симптомами ГЭРБ, приводит к увеличению пиковой скорости выдоха, снижению потребности в ингаляциях бронхолитиков, улучшению контроля за течением БА, повышению качества жизни, уменьшению частоты обострений БА, симптомов, связанных с рефлюксом, количес-

тва обращений за медицинской помощью, пропусков работы или учебы из-за болезни.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в филиале «Клиническая фармакология» Научного центра биомедицинских технологий РАМН.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор **А.Н. Богданов**, кандидат медицинских наук **С.Ю. Сереброва**.

Дата защиты: 20.10.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «**Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» является «загрузка» через сайт журнала www.gastro-j.ru. Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международной номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляются:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

– оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,
– лекции и обзоры – до 20 страниц,
– обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения.

7. **Обязательно указание информации о всех авторах в тексте подаваемой статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подать статью»:**

– фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и ученое звание;

– название учреждения, в котором работает данный автор;

– контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристаежный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу – admin@gastro-j.ru

Адрес редакции: 119146, Москва, а/я 31, ГАСТРО «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»; эл. почта editorial@gastro-j.ru