

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology

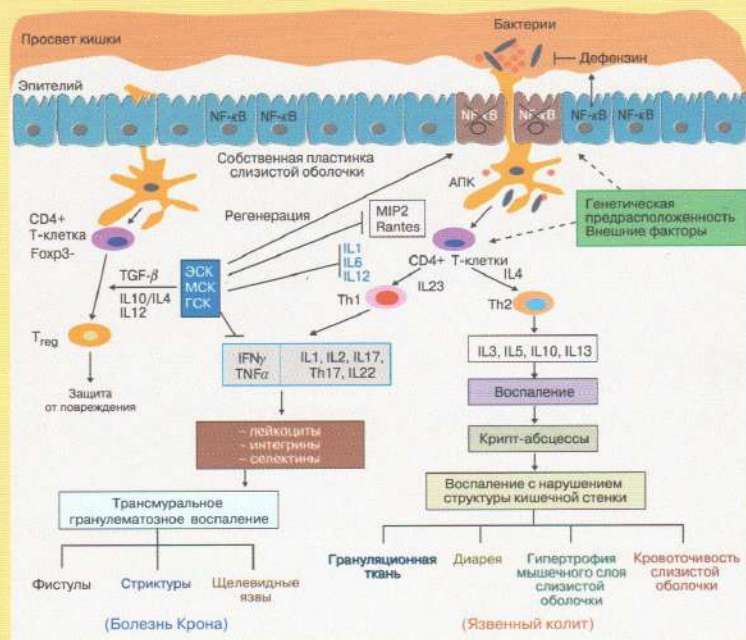


Схема патогенеза воспалительных заболеваний кишечника
и потенциальной роли стволовых клеток в их лечении.
Пояснения на с. 4–11

Редакционная

- А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин
Перспективы и проблемы применения стволовых клеток в гастроэнтерологии 4

Оригинальные исследования

- В.А. Ступин, С.В. Силуянов, М.Б. Сохикян, Р.Ю. Тронин, Р.Ш. Сардаров
Повторные гастроскопии при угрозе рецидива кровотечения
из гастродуоденальных язв 12
- О.К. Ботвиньев, А.В. Еремеева, Али Мохамед Гамал Эльдин Мансур, В.Б. Ляликова
Особенности нервной системы у детей с синдромом раздраженного кишечника 19
- С.И. Эрδες, Б.О. Мацукатова, С.А. Ревякина, Е.В. Касанаве
Эффективность осмотического слабительного полиэтиленгликоля 4000
в лечении запоров у детей..... 23

Гепатология

- И.И. Комкова, М.С. Жаркова, М.В. Маевская
Новые направления в изучении алкогольной болезни печени 33
- С.И. Павлович, Т.М. Брызгина, Н.В. Макогон, Л.И. Алексюк,
Т.В. Мартынова, Р.И. Янчий, И.Н. Алексеева
Инфильтрация печени клетками иннатного и адаптивного иммунитета
и их гибель в динамике экспериментального иммунного
конканавалин-А-индуцированного гепатита 42
- В.Е. Сюткин, В.П. Чуланов, И.В. Карандашова, В.А. Долгин, А.О. Чугунов
Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV
у больных, получающих противовирусную терапию после ортотопической
трансплантации печени 49
- Т.А. Деева, Е.Н. Герман, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин
Алгоритм ведения пациента с острым холестатическим гепатитом
(Клиническое наблюдение)..... 56

Новости колопроктологии

- Ю.А. Шельгин, В.Н. Кашиников, К.В. Болихов, А.В. Варданян, И.Л. Халиф
Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки
с перианальными поражениями..... 64
- А.С. Акопян, Э.В. Манукян, Т.Г. Багдасарян, А.Ф. Абрамян, А.А. Акопян
Количественная характеристика морфо-структурных изменений
в отключенных отделах толстой кишки..... 69

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, А.Г. Бениашвили
Взаимодействие гастроэнтеролога и психиатра при ведении пациентов
с функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта 74

Обмен опытом

- Е.Л. Буланова, А.Ю. Буланов, Д.С. Гацולהва
Тромбоэластография как метод обследования гемостаза у пациента
с циррозом печени (Клиническое наблюдение) 82

Информация

- Резюме диссертаций: информация из ВАК России 86
- Перечень статей, опубликованных в 2011 г. 88
- Список авторов..... 91

Editorial

- A.O. Buyeverov, V.T. Ivashkin*
Stem cells in gastroenterology: prospects and problems 4

Original investigations

- V.A. Stupin, S.V. Siluyanov, M.B. Sokhikyan, R.Yu. Tronin, R.Sh. Sardarov*
Repeated gastroscopies at impendent relapse of bleeding from gastroduodenal ulcers 12
- O.K. Botvin'yev, A.V. Yeremeyeva, Ali Mohamed Gamal Eldin Mansur, V.B. Lyalikova*
Features of nervous system in children with irritable bowel syndrome 19
- S.I. Erdes, B.O. Matsukatova, S.A. Revyakina, Ye.V. Casanave*
Efficacy of osmotic laxative polyethylene glycol 4000 in treatment of constipation in pediatrics 23

Gepatology

- I.I. Komkova, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya*
Recent trends in studying of alcohol-induced liver disease 33
- S.I. Pavlovich, T.M. Bryzgina, N.V. Makogon, L.I. Aleksyuk, T.V. Martynova, R.I. Yanchy, I.N. Alekseyeva*
Infiltration of the liver by cells of innate and adaptive immunity and their destruction in development of experimental immune concanavalin-A-induced hepatitis 42
- V.Ye. Syutkin, V.P. Chulanov, I.V. Karandashova, V.A. Dolgin, A.O. Chugunov*
Effect of interleukin 28B polymorphism on early kinetics of HCV in the patients at antiviral therapy after orthotopic liver transplantation 49
- T.A. Deyeva, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin*
Algorithm of management of patients with acute cholestatic hepatitis (Clinical case presentation) 56

News of coloproctology

- Yu.A. Shelygin, V.N. Kashnikov, K.V. Bolikhov, A.V. Vardanyan, I.L. Khalif*
Efficacy of ileostomy in Crohn's disease of the large intestine with perianal involvement 64
- A.S. Akopyan, E.V. Manukyan, T.G. Bagdasaryan, A.F. Abramyan, A.A. Akopyan*
The quantitative characteristic of morphological and structural changes in the diverted regions of the large intestine 69

National college of gastroenterologists, hepatologists

- V.T. Ivashkin, Ye.A. Poluyektova, A.G. Beniashvili*
Interaction of the gastroenterologist and psychiatrist at management of patient with functional disorder of gastro-intestinal tract 74

Exchange of experience

- Ye.L. Bulanova, A.Yu. Bulanov, D.S. Gatsolayeva*
Investigation of hemostasis by thromboelastography in the patient with liver cirrhosis (Clinical case) 82

Information

- Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission 86
- The list of articles published in 2011 88
- The list of authors 91

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.Буюверов

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

(зам. главного редактора)

П.В.Царьков

С.А.Черныкевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

О.С.Шифрин

Редакционный совет

С.А.Алексеев

О.Я.Бабак

Э.И.Белобородова

Э.Г.Григорян

А.Р.Златкина

Г.Ф.Коротько

С.А.Курилович

В.А.Максимов

С.Н.Маммаев

Ю.Х.Мараховский

Г.А.Минасян

О.Н.Минушкин

И.А.Морозов

Ю.Г.Мухина

А.И.Пальцев

Л.К.Пархоменко

В.Д.Пасечников

С.Д.Подымова

Г.В.Римарчук

В.И.Симоненков

А.В.Ткачев

Е.Д.Федоров

И.Л.Халиф

Г.В.Цодиков

А.В.Шапошников

Хабаровск

Харьков

Томск

Ереван

Москва

Краснодар

Новосибирск

Москва

Махачкала

Минск

Ереван

Москва

Москва

Москва

Новосибирск

Харьков

Ставрополь

Москва

Москва

Санкт-Петербург

Ростов-на-Дону

Москва

Москва

Москва

Ростов-на-Дону

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

(deputy editor-in-chief)

P.V.Tzar'kov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

O.S.Shifrin

Editorial council

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

A.R.Zlatkina

G.F.Korot'ko

S.A.Kurilovich

V.A.Maximov

S.N.Mammaev

Yu.Kh.Marakhovsky

G.A.Minasyan

O.N.Minushkin

I.A.Morozov

Yu.G.Mukhina

A.I.Pal'tsev

L.K.Parkhomenko

V.D.Pasychnikov

S.D.Podymova

G.V.Rimarchuk

V.I.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

Moscow

Krasnodar

Novosibirsk

Moscow

Machachkala

Minsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Moscow

Novosibirsk

Kharkov

Stavropol

Moscow

Moscow

Saint-Petersburg

Rostov-on-Don

Moscow

Moscow

Moscow

Rostov-on-Don

УДК 616.33/34-085.36

Перспективы и проблемы применения стволовых клеток в гастроэнтерологии

А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин

(Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития РФ)

Stem cells in gastroenterology: prospects and problems

A.O. Buyeverov, V.T. Ivashkin

Цель обзора. Обобщить накопленные сведения о роли *стволовых клеток* (СК) в лечении заболеваний гастроэнтерологического профиля.

Основные положения. Клеточная терапия – относительно новое и, вероятно, многообещающее направление в лечении многих тяжелых заболеваний, при которых традиционными методами не удается достичь должных результатов. В терапевтическом аспекте патологии желудочно-кишечного тракта и печени наиболее перспективными на данном этапе представляются воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак и декомпенсированный цирроз печени.

Вместе с тем клиническое применение СК сопряжено с рядом серьезных проблем: иммунное отторжение и реакция «трансплантат против хозяина», трансформация в опухолевые клетки, а также этические и религиозные ограничения.

Заключение. Применение СК в клинической гастроэнтерологии на сегодняшний день преждевременно. Их эффективность и безопасность требует подтверждения в мультицентровых рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: стволовые клетки, воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак, цирроз печени, лечение.

The aim of review. To generalize cumulative data on the role of *stem cells* (SC) in treatment of gastroenterological diseases.

Original positions. Cell-based treatment is rather new and, probably, promising trend in treatment of many severe diseases in which traditional methods fail to achieve due results. In therapeutic aspect of gastrointestinal and liver diseases inflammatory bowel diseases, colorectal cancer and decompensated liver cirrhosis seem to be most perspective at the present stage.

At the same time clinical application of SC is associated to array of serious problems: immune rejection and «graft-versus-host» response, neoplastic transformation as well as ethical and religious restrictions.

Conclusion. Application SC in clinical gastroenterology is premature today. Their efficacy and safety requires confirmation in multicenter randomized trials.

Key words: stem cells, inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, liver cirrhosis, treatment.

Буеверов Алексей Олегович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной группы НИЦ при кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: bcl72@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Термин «стволовые клетки» (СК) употребляется по отношению к весьма разнородной группе клеточных популяций, в первую очередь ввиду отсутствия общепринятого протокола их изоляции и идентификации.

С биологической точки зрения СК отличаются способностью к самообновлению, характеризуются, *во-первых*, регулярным нелимитированным делением, *во-вторых*, образованием наряду с более дифференцированным потомством новых СК посредством асимметричного митоза. Последний представляет собой процесс, приводящий к появлению двух различных по генотипу дочерних клеток. В ходе асимметричного митоза образуется клетка, подобная материнской (самовоспроизведение), а также новая клетка, которая способна дифференцироваться [24].

СК демонстрируют высокую пластичность, т. е. способность выходить за пределы свойств клеточной линии и адаптировать функциональный фенотип к клеткам, типичным для другой ткани. Такая пластичность может являться результатом прямой или не прямой трансдифференцировки либо слияния. Под трансдифференцировкой понимают изменение фенотипа посредством экспрессии генетической структуры другой ткани или трансформации в более примитивную форму с последующей дифференцировкой в иной тип клеток. Первый вариант обозначается термином прямая трансдифференцировка, второй — не прямая, или дедифференцировка. В случае слияния с клеткой другой тканевой принадлежности клетка приобретает способность экспрессировать ген и приобретать другой фенотипический элемент.

С морфологической точки зрения строение СК, как правило, проще, чем дифференцированной клетки той же линии. Ядерно-цитоплазматическое отношение обычно высокое, что отражает повышенную синтетическую активность. Описано несколько специфических для СК маркёров, хотя некоторые из них, например щелочная фосфатаза, типичны для многих клеточных популяций.

С физиологической позиции постнатальная, или «взрослая», СК частично дифференцирована, в связи с чем может участвовать в поддержании тканевого гомеостаза. В дальнейшем такие клетки дифференцируются в клетки-предшественники и в зрелые клетки, формирующие паренхиму, при этом получены доказательства, что трансдифференцировка вовлечена в процессы репарации тканей отдаленных органов и систем [17]. Эмбриональные СК, напротив, плюрипотентны и, следовательно, могут дифференцироваться в любой тип клеток. Способность к экспансии и дифферен-

цировке фетальных СК выше таковой у постнатальных.

Миграция, дифференцировка и рост ткани определяются ее типом, тяжестью повреждения и типом вовлеченных СК. Поврежденная ткань выделяет вещества, индуцирующие хоуминг СК. Стромальные клетки, экстрацеллюлярный матрикс, циркулирующие медиаторы запускают активацию генов и функциональную реакцию со стороны СК, проявляющуюся миграцией в область повреждения, дифференцировкой в определенный тип или локальной концентрацией. С другой стороны, все перечисленные факторы могут нарушать экспрессию генов при заселении СК новой ткани [6].

Типы стволовых клеток

Подразделение СК на основные типы базируется, в первую очередь, на их главной особенности — способности к самовоспроизведению и дифференцировке в различные клеточные популяции (рис. 1).

В ходе первых нескольких делений зиготы млекопитающих бластомеры обладают свойствами *тотипотентной* СК, названной так благодаря способности к формированию целого организма. *Плюрипотентная* клетка, например эмбриональная СК, может служить источником любой эмбриональной ткани (энтодерма, мезодерма, эктодерма). *Постнатальная* СК, относящаяся к *мультипотентным*, дает начало ограниченному числу клеточных линий. Другая классификация основана на стадии развития организма, на которой получены эмбриональные, фетальные, постнатальные СК.

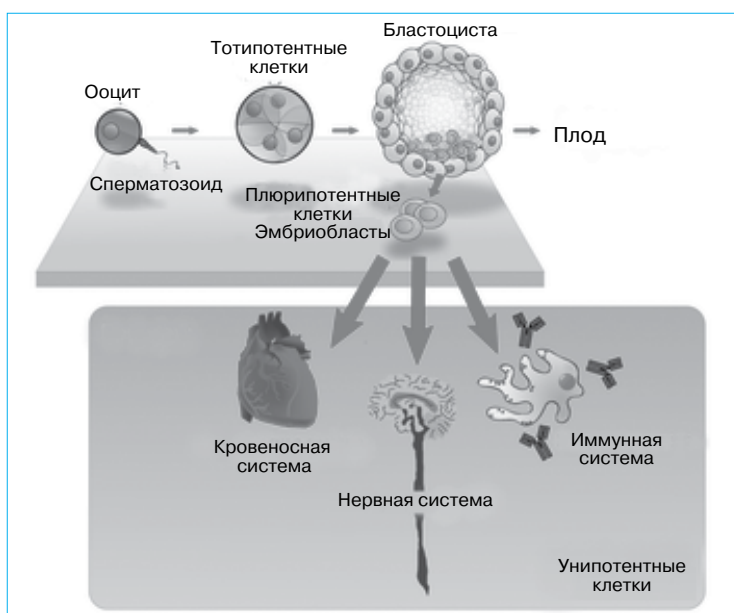


Рис. 1. Схема дифференцировки стволовых клеток в онтогенезе

Эмбриональные СК могут поддерживаться в жизнеспособном состоянии в течение длительного времени (1–2 года с делением каждые 36–48 ч) с сохранением недифференцированного фенотипа и неизменных свойств [30, 36]. Изоляция эмбриональных СК осуществляется путем физической микродиссекции или комплемент-опосредованной иммунной диссекции. Их сохранение требует быстрой заморозки или витрификации во избежание запуска процесса естественной дифференцировки.

В отличие от эмбриональных мезенхимальные СК имеют ограниченное число репликативных циклов, зависящее от типа клеток, особенностей и возраста донора, при этом последний цикл тесно связан с теломеразной активностью [43]. Теломераза — фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках. Теломеразная активность снижается по мере дифференцировки клеток: будучи наиболее высокой в эмбриональных СК, она значительно ниже в гематopoэтических СК и почти отсутствует в соматических клетках.

Фетальные СК представляют собой мультипотентные клетки, локализующиеся в тканях плода с функциональными свойствами, аналогичными постнатальным СК. Пул фетальных СК подразделяется на: 1) гематopoэтические, обнаруживаемые в крови, печени, костном мозге; 2) мезенхимальные — в крови, печени, костном мозге, легких, печени, поджелудочной железе; 3) эндотелиальные — в костном мозге и плаценте; 4) эпителиальные — в печени и поджелудочной железе и 5) невральные — в головном и спинном мозге [24, 29, 46]. Очевидно, что единственным доступным и безопасным для плода источником фетальных СК служит пуповинная кровь.

Постнатальные СК относятся к частично дифференцированным СК, локализующимся в специфических стромальных нишах. Они могут быть выделены из тканей мезодермального происхождения, таких как костный мозг, мышцы, жировая ткань, синовиальные оболочки, надкостница, а также эндодермального — тонкая кишка и эктодермального — кожа, молочные зубы, нервная ткань [12, 24]. Постнатальные СК образуются в процессе онтогенеза и в отсутствие факторов, стимулирующих их рекрутирование и миграцию. Эти клетки пребывают в покоящемся состоянии.

Среди постнатальных СК наиболее хорошо охарактеризованы *гематopoэтические СК*. Их основной источник — костный мозг, дополнительные — эндост, эндотелий синусоидов и периферическая кровь. Традиционно гематopoэтическая СК рассматривается в качестве предшественника всех клеток крови и иммунной системы. Собственно

именно в этом понимании термин «СК» был введен в научный обиход русским патологом, начальником кафедры гистологии Военно-медицинской академии Александром Максимовым на заседании Гематологического общества в Берлине в 1909 г. Позже у этого типа СК была обнаружена способность давать начало нескольким другим тканям негемолимфатического происхождения [19]. Характерным поверхностным маркером, отличающим их от других гематopoэтических клеток, является CD34.

Мезенхимальные СК в основном образуются в костном мозге, однако выделены и из многих других тканей. Чаще всего они рестриктированы по формированию клеток мезодермального происхождения, таких как адипоциты, остеобласты, миоциты, хондроциты, но некоторые могут дифференцироваться в клетки всех трех зародышевых листков [39]. В частности, их способность дифференцироваться в эндотелиоциты, по-видимому, играет важную роль в ревазуляризации тканей после ишемического повреждения [7]. Ряд исследований продемонстрировал секрецию культивируемыми мезенхимальными СК биоактивных веществ, обладающих антиапоптотическими, иммуномодулирующими, ангиогенными, антифибротическими и хемоаттрактантными свойствами, что создает базу для реализации регенераторных процессов *in vivo* [27].

СК, выделенные из пуповины, могут происходить как из пуповинного эпителия, так и из пуповинной крови. Первые экспрессируют преимущественно цитокератины и способны к формированию многослойного эпителия. Вторые представлены двумя типами — гематopoэтическими и мезенхимальными СК. По сравнению с постнатальными клетки из пуповинной крови характеризуются более высокой иммунотолерантностью [37].

Клиническое применение стволовых клеток

В настоящее время научные исследования сосредоточены на расшифровке межклеточных взаимодействий с вовлечением СК. С практической точки зрения, терапевтическое применение СК представляется перспективным главным образом при дегенеративных патологических состояниях, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, хорея Гентингтона, рассеянный склероз, сахарный диабет, атрофия зрительного нерва, аутоиммунные заболевания, цирроз печени, болезни легких, а также при злокачественных опухолях [4, 5, 11, 23, 24, 26, 27, 34, 38, 44].

Первоначальный энтузиазм по поводу терапевтических перспектив использования СК вскоре сменился обоснованным скептицизмом, обусловленным необходимостью преодоления весьма

вероятных нежелательных эффектов такого лечения.

1. Пластичность и способность к самовоспроизведению — эти свойства характерны и для злокачественных клеток, в связи с чем остро встает проблема возможной потери контроля над трансплантированными СК с последующей их малигнизацией [18, 42].

2. Трансплантация аллогенных СК в ряде случаев вызывает их иммунное отторжение и развитие *реакции трансплантат против хозяина* (РТПХ), что требует медикаментозной иммуносупрессии, ведущей, в свою очередь, к возникновению ожидаемых побочных эффектов, прежде всего инфекции [35]. Другие клинически важные, нередко фатальные последствия, имеющие общие патогенетические звенья с РТПХ, — облитерирующий бронхиолит и веноокклюзионная болезнь [8, 22].

3. Клиническое применение эмбриональных СК сопряжено с этическими и религиозными проблемами, обусловленными способом их экстракции [45].

Трансплантация аллогенных эмбриональных клеток закономерно ведет к иммунному отторжению, для предотвращения которого предложено несколько методик. Они включают: энуклеацию донорских ооцитов с последующей ренуклеацией ядрами соматических клеток пациента; находящуюся в стадии разработки генную терапию и некоторые другие. Генетическая нестабильность эмбриональных СК обуславливает высокий риск злокачественной трансформации, продемонстрированной на экспериментальных моделях. Считается, что предварительная дифференцировка перед имплантацией существенно снижает этот риск [23].

Можно констатировать: на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства эффективности и безопасности терапии СК, позволяющие рекомендовать широкое ее внедрение в клиническую практику [2, 24, 33]. Исключение составляют некоторые онкогематологические заболевания и врожденные иммунодефицитные синдромы. Вместе с тем клеточная терапия может рассматриваться в качестве перспективного способа лечения больных с тяжелыми патологическими состояниями, резистентных к традиционным терапевтическим методам. В гастроэнтерологии наибольшее количество исследований по эффективности и безопасности клеточной терапии выполнено при патологии кишечника и печени.

Воспалительные заболевания кишечника

Болезнь Крона с патогенетической точки зрения представляет аутоиммунное заболевание, в основе развития которого лежит потеря толерантности к гастроинтестинальным антигенам с доминированием активности Th1 звена адаптивного

иммунитета. Напротив, в патогенезе язвенного колита преобладает Th2 звено иммунного ответа, индуцирующего продукцию соответствующих антигенов. В связи с этим в роли оптимального средства патогенетической терапии могут рассматриваться агенты с иммуномодулирующими свойствами, к которым с определенными допущениями могут быть отнесены СК (рис. 2).

В части исследований показано, что трансплантация аллогенных СК обладает иммуномодулирующим эффектом: увеличивается, в частности, исходно сниженная продукция иммуноглобулинов и ряда цитокинов (TNF α , IFN γ , IL-1, 4, 10), а также снижается образование аутоантител к нейтрофилам. Недавно установлено, что мезенхимальные СК способствуют образованию регуляторных Т-клеток и индуцируют антигензависимую пролиферацию последних [38].

Первое исследование клеточной терапии при *воспалительных заболеваниях кишечника* (ВЗК) было ретроспективным и включало 10 пациентов с опухолями кроветворной системы, по поводу которых выполнялась трансплантация аллогенных СК с предварительной миелоабляцией. У 6 из них диагностирована болезнь Крона, у 4 — язвенный колит. Во всех 10 случаях достигнута полная ремиссия после трансплантации (период наблюдения составил от 3 до 117 мес). У 1 больного развилось легкое обострение болезни Крона, купированное самостоятельно. У 1 реципиента после неродственной трансплантации СК манифестировал цитомегаловирусный энтерит с последующим летальным исходом от грибковой инфекции [13]. В более позднем исследовании после трансплантации аутологичных СК длительная ремиссия констатирована у 11 из 12 пациентов с болезнью Крона, рефрактерных к проводимой терапии [31]. В ряде исследований трансплантация аутологичных гематopoэтических СК при болезни Крона продемонстрировала безопасность наряду с весьма высокой эффективностью: у большинства пациентов, рефрактерных к традиционным методам лечения, удалось индуцировать и поддерживать ремиссию [11, 14]. R.K. Burt и соавт. установили, что комбинация клеточной терапии с циклофосфамидом также обуславливала индукцию ремиссии с прекращением диареи, уменьшением абдоминальной боли, а также улучшением лабораторных показателей и гистологической картины, свидетельствующих об уменьшении активности патологического процесса. [9].

Исследованием Л.Б. Лазебника и соавт. [1] выявлено статистически значимое снижение клинической и морфологической активности язвенного колита у 34 из 44 больных, получавших лечение мезенхимальными СК. У большинства пациентов с гормонозависимой и гормонорезистентной формами болезни клеточная терапия позволила либо снизить дозу кортикостероидов до

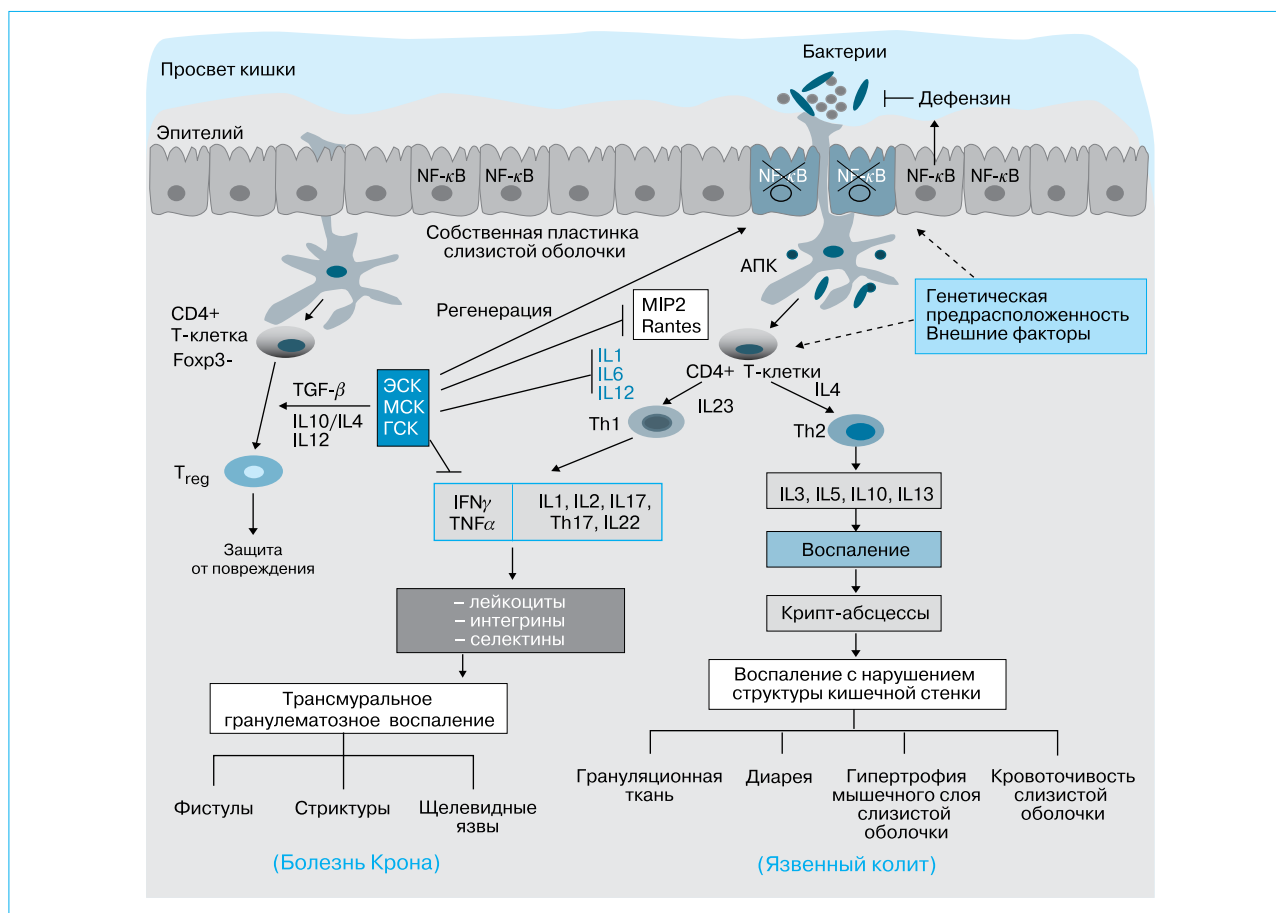


Рис. 2. Схема патогенеза воспалительных заболеваний кишечника и потенциальной роли стволовых клеток в их лечении.

АПК — антигенпрезентирующая клетка, ЭСК — эмбриональная стволовая клетка, МСК — мезенхимальная стволовая клетка, ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка, IL — интерлейкин, TGF — трансформирующий фактор роста, MIP — макрофагальный белок воспаления, TNF — фактор некроза опухоли, IFN — интерферон.

Комментарий. Под воздействием внешних факторов, в том числе бактериальных антигенов, у генетически предрасположенных лиц развивается иммунное воспаление. При болезни Крона преобладает Th1-иммунный ответ, в то время как при язвенном колите — Th2-иммунный ответ. Th1-иммунный ответ ведет к более глубокому поражению кишки с формированием свищей, щелевидных язв и стриктур. Стволовые клетки продуцируют цитокины, стимулирующие регуляторные T-лимфоциты (Treg), подавляют секрецию провоспалительных цитокинов (TNF, IFN, IL1, 6, 12) и хемокинов (MIP2, Rantes). Предполагается, что они также могут непосредственно участвовать в регенерации тканей, трансформируясь в унипотентные клетки

поддерживающей, либо отменить их. Авторы констатируют, что эффективность клеточной терапии сопоставима с таковой у инфликсимаба.

Но имеющиеся на сегодняшний день публикации не дают ответа на вопрос о показаниях, оптимальных сроках и режиме введения СК при ВЗК. Кроме того, отсутствуют четкие показания к назначению клеточной терапии, впрочем, как и противопоказания к ней. Наконец, еще предстоит оценить отдаленные последствия лечения с использованием СК — как положительные, так и негативные.

Колоректальный рак

Установленный факт, что желудочно-кишечный тракт выступает одной из мишеней РТПХ, послужил основанием для применения аллогенных

СК в лечении колоректального рака. К 2011 г. описаны 4 наблюдения терапии метастатического колоректального рака путем трансплантации СК с низкоинтенсивным режимом кондиционирования (RIST-терапия). Переносимость лечения была хорошей — во всех случаях отмечено уменьшение активности опухолевого процесса. Хотя трое пациентов умерли впоследствии из-за прогрессирования опухоли, однако при аутопсии у каждого было констатировано исчезновение макроскопических метастазов.

В качестве патогенетического обоснования RIST-терапии при колоректальном раке рассматривается индуцированная аллогенными клетками реакция «трансплантат против опухоли», проявляющаяся образованием антинеопластических T-лимфоцитов [3, 10, 21]. Вместе с тем в

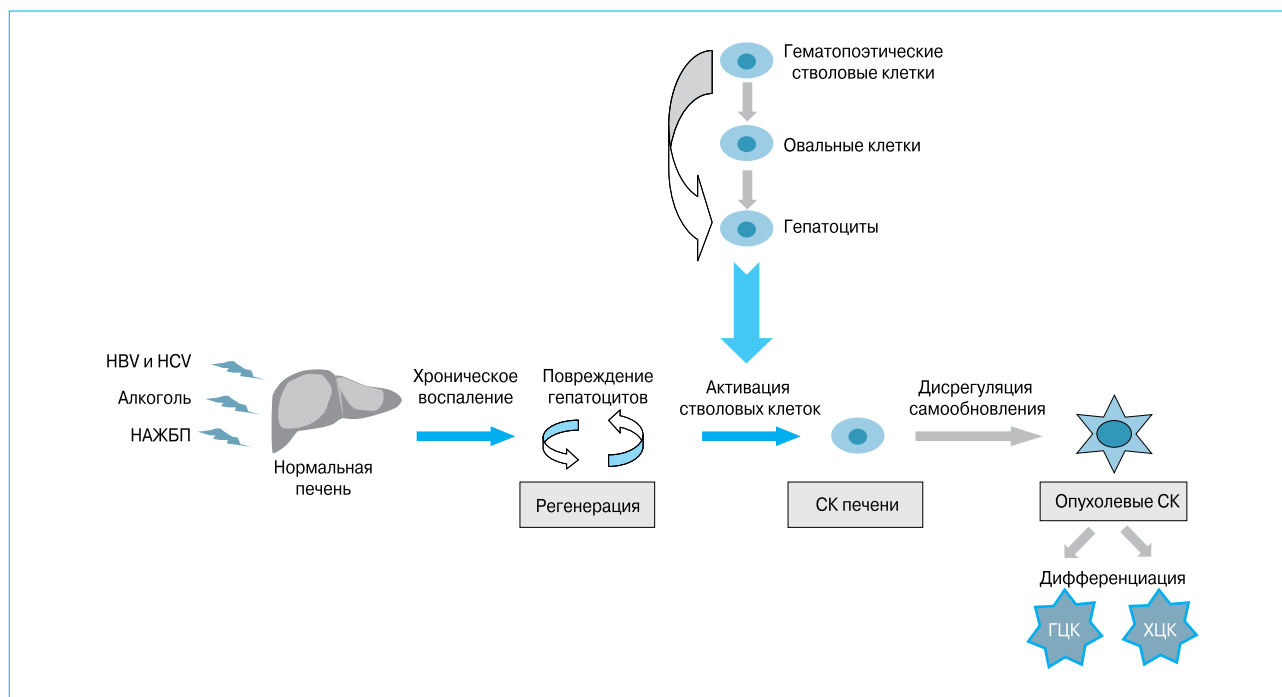


Рис. 3. Стволовые клетки при патологии печени — источник регенерации и канцерогенеза. HBV — вирус гепатита В, HCV — вирус гепатита С, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СК — стволовые клетки, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ХЦК — холангиоцеллюлярная карцинома

последние годы большее внимание исследователей привлекают собственно опухолевые СК как одна из важнейших причин резистентности к химиотерапии [16]. Так, например, обнаружено, что CD133-позитивные СК колоректального рака активно продуцируют ИЛ4, выступающий в роли аутокринного ростового фактора опухоли [41]. Обработка опухолевой ткани антителами к ИЛ4 ведет к существенному усилению антипролиферативного эффекта 5-фторурацила и оксалиплатина.

Болезни печени

Некоторыми авторами высказывается предположение, что лечение СК может выступать в роли альтернативы трансплантации печени при циррозе. Однако даже с теоретической точки зрения это утверждение вызывает ряд вопросов. *Во-первых*, не вполне понятно, следует ли ускорять регенерацию гепатоцитов при циррозе и не приведет ли это лишь к более интенсивному образованию узлов-регенератов. *Во-вторых*, для мезенхимальных СК более естественной представляется дифференцировка в фибробласты — клетки мезенхимального происхождения — нежели в гепатоциты [2]. *В-третьих*, весьма остро встает уже обсуждавшийся вопрос о возможной индукции злокачественной трансформации (рис. 3).

Результаты нескольких клинических исследований демонстрируют снижение активности трансаминаз, уровня билирубина и повышение сывороточной концентрации альбумина после инфузии аутологичных гематопозитических СК [25, 26, 32].

В пилотном исследовании М.У. Gordon и соавт. у 4 из 5 пациентов с циррозом положительные сдвиги в синтетической функции печени сохранялись на протяжении 12 мес после введения СК костномозгового происхождения [20]. Между тем в другом исследовании 1-й фазы из 4 больных, подвергшихся инфузии CD34-позитивных костномозговых СК, у 1 развился гепаторенальный синдром с летальным исходом, а у остальных течение болезни не претерпело изменений [28].

Кроме того, клеточная терапия ведет к повышению таких показателей пролиферации, как альфа-фетопротеин и ядерный антиген пролиферирующих клеток, что указывает на интенсификацию регенерации печеночной ткани [15]. Экспериментальные работы посвящены также стимуляции регенераторных процессов путем введения мезенхимальных и эндотелиальных СК [4]. При этом остается не вполне понятным, выступают СК в роли либо предшественников зрелых гепатоцитов, либо продуцентов гуморальных факторов — стимуляторов регенерации и фибролиза (в частности, матриксных металлопротеиназ). Серьезных побочных эффектов клеточной терапии зарегистрировано не было [40].

Что можно ожидать от клеточной терапии в ближайшие годы?

Клеточная терапия — относительно новое и, вероятно, многообещающее направление в лечении больных с многими тяжелыми заболеваниями, при которых традиционными методами не удается

достичь должных результатов. В терапевтическом аспекте патологии желудочно-кишечного тракта и печени наиболее перспективными на сегодняшний день представляются воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак и декомпенсированный цирроз печени. Трансплантация СК может найти свое место также в лечении больных с аутоиммунными заболеваниями печени ввиду накопленных доказательств индукции СК иммуносупрессии и подавления аллореактивных и аутореактивных Т-лимфоцитов. Определенные перспективы применения СК с лечебной целью, базирующиеся на изучении межклеточных взаимодействий и на данных экспериментальных исследований, прослеживаются для гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, болезни Гиршпрунга.

Следует констатировать, что обойти обозначенные выше «острые углы» клеточной терапии весьма непросто, и всесторонняя оценка эффективности СК требует проведения хорошо спланированных доклинических и клинических исследований. Не исключено, что в недалеком будущем

обнадеживающих результатов можно ожидать от применения индуцированных плюрипотентных СК (iPSC) — метода, находящегося на стыке клеточной и генной терапии. iPSC искусственно создаются из соматических клеток посредством индукции усиленной экспрессии специфических генов, осуществляемой путем геномной модификации, включения белков или химической обработки [44]. Однако гиперэкспрессия транскрипционных факторов имеет место также при канцерогенезе, что обуславливает необходимость взвешенного подхода к их внедрению в практику. Предварительные результаты клинических исследований указывают на высокую эффективность и безопасность использования iPSC.

Таким образом, за энтузиазмом, вызванным перспективами победы над неизлечимыми или трудно излечимыми болезнями путем клеточной терапии, должна стоять серьезная научная и клиническая база. Бесконтрольному коммерческому применению СК, как и любому другому новому методу лечения, нет места в обществе, считающем себя цивилизованным.

Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Конопляников А.Г. и др. Аллогенные мезенхимальные стромальные клетки в лечении больных язвенным колитом: два года наблюдения // Клини. эксперимент. гастроэнтерол. — 2010. — № 11. — С. 3–15.
2. Яргин С.В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 11. — С. 918–920.
3. Aglietta M., Barkholt L., Schianca F.C. et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in metastatic colorectal cancer as a novel adoptive cell therapy approach. The European group for blood and marrow transplantation experience // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2009. — Vol. 15. — P. 326–335.
4. Almeida-Porada G., Zanjani E.D., Porada C.D. Bone marrow stem cells and liver regeneration // Exp. Hematol. — 2010. — Vol. 38. — P. 574–580.
5. Barry F.P., Murphy J.M. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2004. — Vol. 36. — P. 568–584.
6. Blau H.M., Brazelton T.R., Weimann J.M. The evolving concept of a stem cell: entity or function? // Cell. — 2001. — Vol. 105. — P. 829–841.
7. Boquest A.C., Noer A., Collas P. Epigenetic programming of mesenchymal stem cells from human adipose tissue // Stem Cell Rev. — 2006. — Vol. 2. — P. 319–329.
8. Bryant D.H. Obliterative bronchiolitis in haematopoietic stem cell transplantation: can it be treated? // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 402–404.
9. Burt R.K., Traynor A., Oyama Y., Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 2064–2066.
10. Carnevale-Schianca F., Cignetti A., Capaldi A. et al. Allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation in metastatic colon cancer: tumor-specific T cells directed to a tumor-associated antigen are generated in vivo during GVHD // Blood. — 2006. — Vol. 107. — P. 3795–3803.
11. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 211–217.
12. Deasy B.M., Li Y., Huard J. Tissue engineering with muscle-derived stem cells // Curr. Opin. Biotechnol. — 2004. — Vol. 15. — P. 419–423.
13. Ditchkowski M., Einsele H., Schwerdtfeger R. et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation // Transplantation. — 2003. — Vol. 75. — P. 1745–1747.
14. Dryden G.W. Overview of stem cell therapy for Crohn disease // Expert. Opin. Biol. Ther. — 2009. — Vol. 9. — P. 841–847.
15. Esch J.S., Knoefel W.T., Klein M. et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration // Stem Cells. — 2005. — Vol. 23. — P. 463–470.
16. Fabrizi E., di Martino S., Pelacchi F., Ricci-Vitiani L. Therapeutic implications of colon cancer stem cells // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 21. — P. 3871–3877.
17. Fang T.C., Alison M.R., Wright N.A., Poulson R. Adult stem cell plasticity: will engineered tissues be rejected? // Int. J. Exp. Pathol. — 2004. — Vol. 85. — P. 115–124.
18. Filip S., Mokry J., Horacek J., English D. Stem cells and the phenomena of plasticity and diversity: a limiting property of carcinogenesis // Stem Cells Dev. — 2008. — Vol. 17. — P. 1031–1038.
19. Fortier L.A. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications // Vet. Surg. — 2005. — Vol. 34. — P. 415–423.
20. Gordon M.Y., Leivicar N., Pai M. et al. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor // Stem Cells. — 2006. — Vol. 24. — P. 822–830.
21. Hashino S., Kobayashi S., Takahata M. et al. Graft-versus-tumor effect after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with advanced colon cancer // Int. J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 13. — P. 176–180.
22. Lee S.H., Yoo K.H., Sung K.W. et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell

- transplantation: incidence, risk factors, and outcome // Bone Marrow Transplant. — 2010. — Vol. 45. — P. 1287–1293.
23. Lindvall O., Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders // Nature. — 2006. — Vol. 441. — P. 1094–1096.
 24. Lodi D., Iannitti T., Palmieri B. Stem cells in clinical practice: applications and warnings // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 2011. — Vol. 30. — P. 9–20.
 25. Lyra A.C., Soares M.B., da Silva L.F. et al. Feasibility and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 7. — P. 1067–1073.
 26. Lyra A.C., Soares M.B., da Silva L.F. et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 22, N 1. — P. 33–42.
 27. Meirelles Lda S., Nardi N.B. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells // Front Biosci. — 2009. — Vol. 14. — P. 4281–4298.
 28. Mohamadnejad M., Namiri M., Bagheri M. et al. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 3359–3363.
 29. O'Donoghue K., Fisk N.M. Fetal stem cells // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2004. — Vol. 18. — P. 853–875.
 30. Odorico J.S., Kaufman D.S., Thomson J.A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines // Stem Cells. — 2001. — Vol. 19. — P. 193–204.
 31. Oyama Y., Craig R.M., Traynor A.E. et al. Autologous hematopoietic stem cells transplantation in patients with refractory Crohn's disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 552–563.
 32. Pai M., Zacharoulis D., Milicevic M.N. et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 1952–1958.
 33. Pepper M.S. Cell-based therapy — navigating troubled waters // S. Afr. Med. J. — 2010. — Vol. 100. — P. 286–288.
 34. Pittenger M.F., Martin B.J. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics // Circ. Res. — 2004. — Vol. 95. — P. 9–20.
 35. Reddy P., Arora M., Guimond M., Mackall C.L. GVHD: a continuing barrier to the safety of allogeneic transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2009. — Vol. 15 (suppl. 1). — P. 162–168.
 36. Rosler E.S., Fisk G.J., Ares X. et al. Long-term culture of human embryonic stem cells in feeder-free conditions // Dev. Dyn. — 2004. — Vol. 229. — P. 259–274.
 37. Ruetze M., Gallinat S., Lim I.J. et al. Common features of umbilical cord epithelial cells and epidermal keratinocytes // J. Dermatol. Sci. — 2008. — Vol. 50. — P. 227–231.
 38. Singh U.P., Singh N.P., Singh B. et al. Stem cells as potential therapeutic targets for inflammatory bowel disease // Front Biosci. — 2010. — Vol. 1. — P. 993–1008.
 39. Tan S.C., Pan W.X., Ma G. et al. Viscoelastic behaviour of human mesenchymal stem cells // BMC Cell Biol. — 2008. — Vol. 9. — P. 40.
 40. Terai S., Ishikawa T., Omori K. et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy // Stem Cells. — 2006. — Vol. 24. — P. 2292–2298.
 41. Todaro M., Alea M.P., Di Stefano A.B. et al. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4 // Cell Stem Cell. — 2007. — Vol. 1. — P. 389–402.
 42. Vicente-Duenas C., Gutierrez de Diego J., Rodriguez F.D. et al. The role of cellular plasticity in cancer development. — Curr. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16. — P. 3676–3685.
 43. Wright W.E., Shay J.W. Historical claims and current interpretations of replicative aging // Nat. Biotechnol. — 2002. — Vol. 20. — P. 682–688.
 44. Yamashita J.K. ES and iPS cell research for cardiovascular regeneration // Exp. Cell Res. — 2010. — Vol. 316. — P. 2555–2559.
 45. Zarzeczny A., Caulfield T. Emerging ethical, legal and social issues associated with stem cell research & the current role of the moral status of the embryo // Stem Cell Rev. — 2009. — Vol. 5. — P. 96–101.
 46. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // Tissue Eng. — 2001. — Vol. 7. — P. 211–228.

УДК 616.33/34-002.44-005.1-072.1

Повторные гастроскопии при угрозе рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв

В.А. Ступин¹, С.В. Силуянов¹, М.Б. Сохикиан², Р.Ю. Тронин², Р.Ш. Сардаров²*(¹Кафедра госпитальной хирургии № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,**²Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы)*

Repeated gastroscopies at impendent relapse of bleeding from gastroduodenal ulcers

V.A. Stupin, S.V. Siluyanov, M.B. Sokhikyan, R.Yu. Tronin, R.Sh. Sardarov

Цель исследования. Оценить необходимость и возможности динамической эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при успешном первичном гемостазе у больных с высоким риском рецидива кровотечения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ карт 332 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу кровотечения из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Оценку результатов у 122 больных с повторными ЭГДС проводили с учетом причин неэффективности предшествующих исследований.

Результаты. Причинами повторных гастроскопий послужили: рецидив кровотечения – у 21 (17,2%) больного, из них в 81% случаев он состоялся в течение первых 3 сут от первичного осмотра, неинформативная первая ЭГДС – у 12 (9,8%), контрольная гастроскопия в динамике – у 89 (73%).

Часто рецидив кровотечения в ранние сроки развивался вследствие неэффективного эндоскопического гемостаза при активных кровотечениях или отсутствия профилактики при высоком риске рецидива (Forrest IIA–IIB) во время предыдущей гастроскопии.

Aim of investigation. To estimate necessity and potentials of dynamic esophagogastroduodenoscopies (EGDS) at successful primary hemostasis in patients with high risk of relapse of bleeding.

Material and methods. Retrospective analysis of case records of 332 patients hospitalized for bleeding from chronic stomach and duodenum ulcers was carried out. Evaluation of results in 122 patients after repeated EGDSs was carried out with account to causes of inefficiency of previous investigations.

Results. Repeated gastroscopies were caused by: relapse of bleeding – in 21 (17,2%) patient, of them in 81% of cases it developed within first 3 days after primary examination, non-informative initial EGDS – in 12 (9,8%), control gastroscopy in dynamics – in 89 (73%).

Frequently the bleeding relapses in early terms educed due to ineffective endoscopic hemostasis at active bleedings or absence of prophylaxis at high risk of relapse (Forrest IIA–IIB) at previous gastroscopy.

Control gastroscopies in 55 (62%) patients were performed in 1 day after primary investigation that allowed in 6 patients with high risk of bleeding relapse to reveal active recurrent bleeding before its clinical manifestation. In 39 (32 %) patients further required repeated

Ступин Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация для переписки: 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23
Силуянов Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация для переписки: sylserg@yandex.ru; 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Сохикиан Марине Бабкеновна – врач-хирург Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация для переписки: sokhikyanm@yandex.ru

Тронин Ростислав Юрьевич – заведующий отделением эндоскопии Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация для переписки: 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Сардаров Рафаэль Шахмиевич – врач-хирург Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация для переписки: dr.raf@rambler.ru; 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Контрольные динамические гастроскопии у 55 (62%) пациентов выполнялись в 1-е сутки после первичного исследования, что позволило у 6 больных с высоким риском рецидива кровотечения выявить активное рецидивное кровотечение до его клинической манифестации. У 39 (32%) пациентов в дальнейшем потребовалось выполнение повторных гастроскопий, 17 (14%) больных оперированы в экстренном порядке в связи с неэффективным эндоскопическим гемостазом или высоким риском рецидива кровотечения при повторных ЭГДС. Из общего количества больных с повторными гастропатиями летальный исход наступил у 19 (15,6%), из них у 5 в послеоперационном периоде.

Выводы. Основными причинами повторных гастроскопий являются рецидивы кровотечения в ранние сроки после первичного гемостаза и нерезультативные исследования. Рецидивы язвенного кровотечения возникают максимально в первые 3 сут после первичного гемостаза.

При клинически значимых рецидивах повторная гастроскопия с выполнением противорецидивных мероприятий обоснована у пациентов с высоким операционным риском по сопутствующей патологии (4–5 баллов по шкале ASA). Повторные эндоскопические исследования не оказывают значимого влияния на клинические результаты лечения язвенных кровотечений, частоту рецидивов, операционную активность, летальность.

Ключевые слова: язвенное гастродуоденальное кровотечение, риск рецидива кровотечения, динамические гастроскопии.

gastrosopies, 17 (14%) patients were urgently operated in relation to ineffective endoscopic hemostasis or high risk of bleeding relapse at repeated EGDs. Of all patients 19 died (15,6%), of them 5 – in postoperative period.

Conclusions. Principal causes of repeated gastrosopies were relapses of bleeding in early period after primary hemostasis and ineffective investigations. Relapses of ulcerative bleeding develop mostly in the first 3 days after primary hemostasis.

At clinically significant relapses repeated gastrosopy with preventive actions is proven in patients with high operational risk on concomitant diseases (4–5 points by ASA scale). Repeated endoscopic investigations have no significant effect on clinical results of treatment of ulcerative bleedings, frequency of relapses, operative activity, mortality.

Key words: ulcerative gastroduodenal bleeding, risk of bleeding relapse, dynamic gastrosopies.

В последние годы в мире отмечается тенденция к увеличению осложнений *язвенной болезни* (ЯБ), в частности кровотечений, на общем фоне снижения неосложненных форм последней [1]. Основным способом остановки кровотечения и профилактики его рецидивов является эндоскопическое лечение. Рецидивы кровотечения, по данным RUGBE и N. Namoui, наблюдаются у 14,1–23,7% пациентов [5, 7]. После проведения эндоскопического гемостаза (независимо от степени риска) снижается частота рецидивов, хирургических вмешательств и летальных исходов [6, 10]. M. Bardou и соавт. [2, 3] показали, что при сравнении с фармакотерапией эндоскопическое лечение позволяет статистически достоверно снизить число повторных кровотечений, оперативных вмешательств и летальность.

Однако, по данным мета-анализов и отдельных рандомизированных исследований, имеющих I категорию доказательности с оценкой «Е» по методике Дельфи, повторная *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) при выполнении гемостаза или профилактических процедур однозначно не рекомендуется [4, 8, 9, 11–13]. Авторы не отметили разницы в эффективности программируемых эндоскопических вмешательств и тех, которые

выполняются в экстренном порядке при развитии рецидива кровотечения, а также не обнаружили положительного влияния повторных эндоскопий на отдаленные результаты. Единственным абсолютным показанием к повторной эндоскопии является незавершенное первичное эндоскопическое исследование из-за выраженного кровотечения [2].

По наблюдениям в нашей клинике, складывается впечатление о необходимости выполнения программируемых повторных гастроскопий, особенно в группах пациентов с высоким риском рецидива кровотечения и высоким операционным риском. Поэтому мы решили провести анализ результативности динамических эндоскопий и оценить их роль в профилактике рецидивов кровотечения.

Материал и методы исследования

За 2006–2007 гг. в Городской клинической больнице № 15 им. О.М. Филатова пролечено 332 больных *язвенной болезнью* (ЯБ), осложненной *желудочно-кишечным кровотечением* (ЖКК). Больные поступали в стационар от 3 ч до 77 ч с момента появления клинических симптомов ЖКК. Всем поступившим в экстренном поряд-

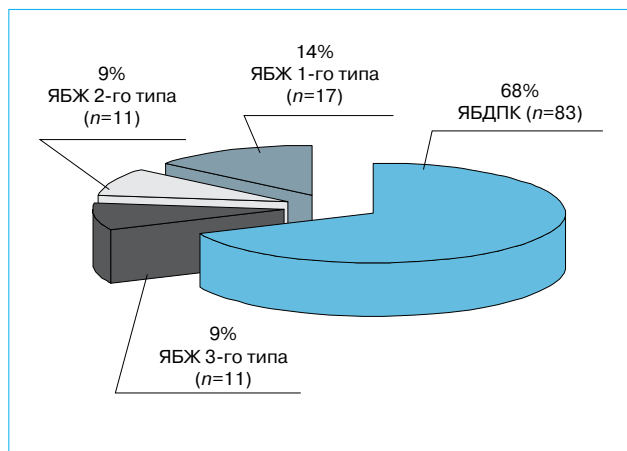


Рис. 1. Распределение больных по типу язвенной болезни

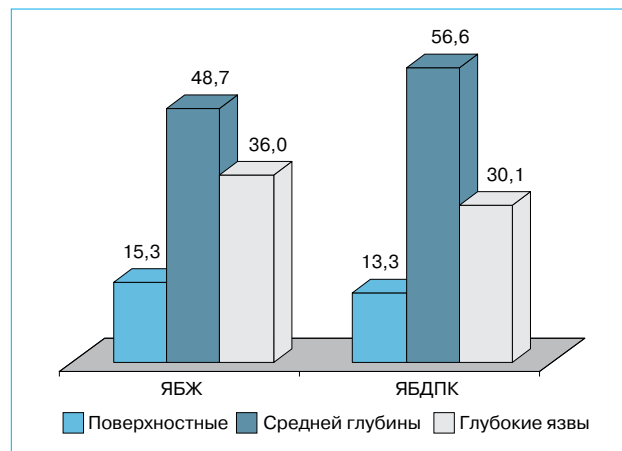


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от глубины язвенного поражения, %

ке выполнялось эндоскопическое исследование. Эндоскопический гемостаз и профилактика рецидивного кровотечения выполнены у большинства пациентов с высоким риском его возникновения. В дальнейшем назначалась противоязвенная и гемостатическая терапия.

У 122 (36,7%) больных в ближайшие 10 сут от момента поступления была выполнена повторная ЭГДС. Среди них было 89 мужчин и 33 женщины в возрасте от 15 до 88 лет (средний 53 ± 19).

У 63 (51,6%) больных выявлена сопутствующая патология, в том числе у 47 сочетание нескольких заболеваний, наиболее часто ишемической болезни сердца с артериальной гипертензией и цереброваскулярной болезнью, а также цирроз печени и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Сопутствующая патология на фоне кровотечения повышает операционный риск и неблагоприятный исход у таких пациентов.

В анализируемой группе наблюдались все варианты ЯБ: *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК), *язвенная болезнь желудка* (ЯБЖ) 1, 2 и 3-го типов по Джонсону (рис. 1). Среди источников кровотечения преобладали язвы луковицы ДПК — у 83 (68%) больных. При ЯБЖ чаще встречались язвы 1-го типа — 17 (14%) паци-

ентов, число больных с язвенной болезнью 2-го и 3-го типов было одинаковым.

У 41 пациента язвенная болезнь имела в анамнезе (у 33 — двенадцатиперстной кишки, у 8 — желудка).

Прогноз риска рецидива ЖКК строился с учетом степени тяжести кровопотери по критериям А.И. Горбашко (1974), характера сопутствующей патологии и эндоскопических критериев по Forrest. В табл. 1 представлены группы пациентов с угрозой рецидива ЖКК по данным первичной ЭГДС.

Размеры язв определяли по их площади, рассчитанной по формуле с учетом визуальных размеров и формы язвенного дефекта. При круглой форме язвы это соответствует площади круга — πR^2 . При неправильной или щелевидной форме использовалась формула площади неправильной фигуры — $(\pi \times \text{размер 1} \times \text{размер 2})/4$. Размеры площади язв при ЯБДПК варьировали от 7,1 до 314 мм², при ЯБЖ — от 12,6 до 1767,7 мм².

Распределение больных по глубине язвенного поражения представлено на рис. 2, на котором видно, что большинство язв имели среднюю глубину. Глубокие язвы чаще наблюдались при ЯБЖ и достоверно отличались по глубине от дуоденальных ($p < 0,001$).

Таблица 1

Формирование групп по риску рецидива кровотечения

Эндоскопические критерии Forrest	Количество пациентов	Степень тяжести кровопотери по А.И. Горбашко		
		легкая	средняя	тяжелая
F IA	4	1	2	1
F IB	26	5	9	12
F IIA	43	6	21	16
F IIB	24	8	6	10
F IIC	19	9	5	5
F III	6	3	1	2
Всего ...	122	32	44	46

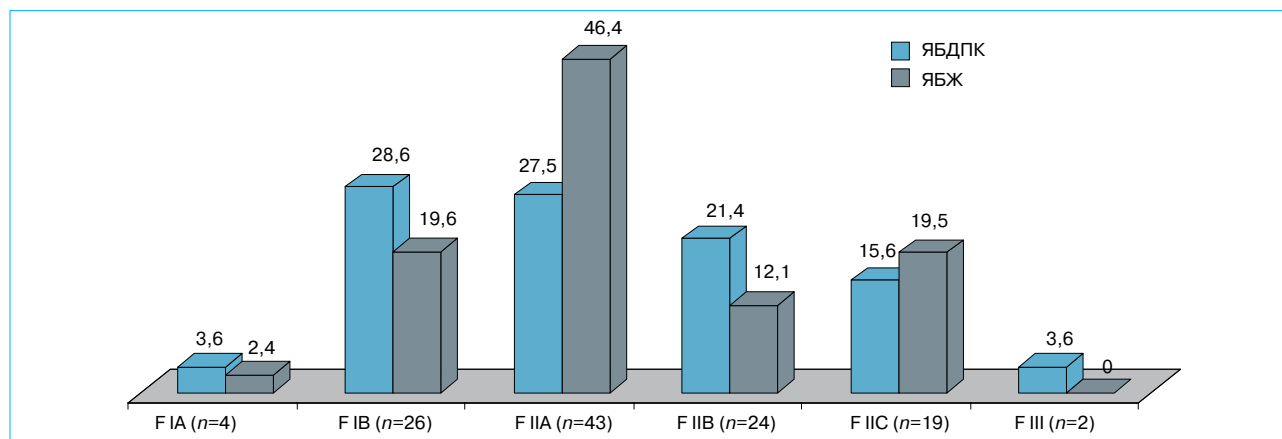


Рис. 3. Эндоскопическая характеристика язв по риску рецидива кровотечения при первичной ЭГДС — по классификации Forrest, %

При первичной ЭГДС оценивался риск развития рецидива кровотечения по классификации Forrest (рис. 3). Количество больных, поступивших в стационар с активным кровотечением F IA–B, составило 24,6%. У 70,5% имелись эндоскопические признаки состоявшегося кровотечения F IIA–C. У 4,9% при наличии клинических признаков кровотечения во время первичной гастроскопии источник не был найден, однако при ее повторном проведении выявлены хронические язвы.

Нами не обнаружено значимой корреляции между степенью тяжести кровотечения и классом Forrest. В группу высокого риска рецидива ЖКК по клиническим и эндоскопическим данным отнесены пациенты со среднетяжелым и тяжелым кровотечением и классами F IA–B и F IIA–B. Больные с легкой степенью кровотечения и F IIC, F III были включены в анализируемую группу, так как у них выполнялись повторные ЭГДС по поводу в основном рецидивов ЖКК или неинформативного первого осмотра. В группу высокого риска по клинко-эндоскопическим критериям попало 77 (63%) анализируемых пациентов. Таким образом, группа для повторных ЭГДС формировалась из пациентов, имеющих один из признаков высокого риска рецидива кровотечения.

При выявлении во время исследования активного кровотечения (F IA–B) проводился эндоскопический гемостаз. Термические способы, такие как электрокоагуляция, микроволновая коагуляция «Surgitron», использованы у 8 пациентов, инъекционные способы — у 7, их сочетание — у 15.

Для профилактики рецидива кровотечения при высоком эндоскопическом риске (F IIA–B) у 21 больного применялись инъекционные способы, у 16 — термические, у 18 сочетание различных методов гемостаза. В 12 случаях высокого эндоскопического риска при первичной ЭГДС профилактические мероприятия не выполнялись. При обнаружении рыхлого сгустка крови, прикрывающего язвенный дефект F IIB, проводилось отмывание сгустка с

повторной классификацией категории язвы. В 4 случаях при отмывании возник рецидив кровотечения, остановленный электрокоагуляцией.

Результаты исследования и их обсуждение

Причинами неадекватной первичной ЭГДС в группе больных с повторными гастроскопиями (n=51) послужили: у 12 — неадекватная подготовка больного к исследованию, у 3 — неадекватное поведение в ходе процедуры (исследование выполнялось без анестезиологического пособия), у 36 — исследование без профилактики рецидива. Полноценная первичная гастроскопия выполнена у 55,2% пациентов.

При удачной первичной гастроскопии больные получали стандартные схемы противоязвенной тройной и квадротерапии, гемостатическую терапию, восполнение кровопотери в случаях выраженной анемии. В первые 3–5 сут назначались инъекционные формы блокаторов желудочной секреции с последующим переводом на пероральные ингибиторы желудочной секреции: квамател® (65), ацилок (32), лосек® (17), некسيوم® (8). При кровопотерях тяжелой и средней степени тяжести проводилась инфузионная терапия с переливанием компонентов крови.

Результаты ЭГДС оценивали с учетом причин неэффективности предшествующих исследований.

- Рецидивы кровотечения в стационаре после первой ЭГДС обнаружены в 21 (17,2%) случае во время последующих гастроскопий. У некоторых пациентов наблюдалось по несколько рецидивов. Срок их развития колебался от 1,5 ч до 21 сут от первичной остановки ЖКК. У 12 больных рецидивы отмечались в 1-е сутки после первичного эндоскопического гемостаза.

- Имела место неадекватная подготовка к исследованию (5 случаев), в желудке были сгустки крови или содержимое при первичной ЭГДС.

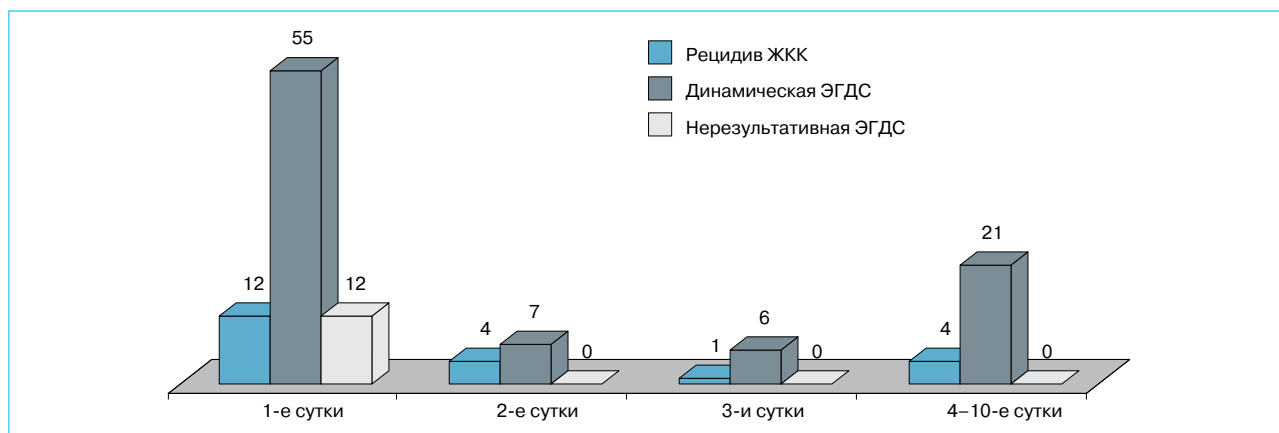


Рис. 4. Показания и сроки выполнения повторной гастроскопии у больных, абс. число

- У 5 человек наблюдалась неадекватная реакция на исследования, которые выполнялись под местным обезболиванием либо в состоянии алкогольного опьянения пациента. В 4 случаях ЭГДС выполняли без анестезии, одна пациентка категорически отказалась от повторного исследования и оперативного лечения и умерла от продолжающегося кровотечения.

- У 2 больных зарегистрированы ошибки в выявлении источника кровотечения.

Три последних причины выполнения динамической ЭГДС в 12 случаях объединены нами в группу нерезультативных исследований, требующих обязательного повторения. Сроки и причины повторных ЭГДС показаны на рис. 4.

Причинами проведения повторной ЭГДС являлись рецидив кровотечения, неинформативная первая гастроскопия, необходимость контроля в динамике. Контрольные динамические гастроскопии большей частью (55 больных) выполнялись в 1-е сутки после первичного исследования. У 21 пациента (17,2%) причиной повторного исследования послужил рецидив кровотечения, из них у 17 возникшего в первые 3 сут от первичного осмотра. У 8 (38%) больных причиной явилась невыполненная эндоскопическая профилактика рецидива кровотечения при первичной ЭГДС (у 4 при первом исследовании был выявлен Forrest IIC). У 3 пациентов причиной рецидива послужила пропущенная патология при первичном осмотре.

У 10 человек клинически отмечалась тяжелая кровопотеря при наличии у них во время первичной ЭГДС активного кровотечения (6) и нестабильности гемостаза Forrest IIA–B (4). При рецидиве кровотечения 16 больным удалось выполнить повторный эндоскопический гемостаз.

В ходе повторной динамической гастроскопии в 1-е сутки от предыдущего исследования у 6 пациентов выявлено активное рецидивное кровотечение до появления его клинико-лабораторных признаков. Всем им выполнен эндоскопический гемостаз.

После повторной ЭГДС оперированы 12 (9,8%) из 122 больных: в одном случае в плановом порядке по поводу частых обострений язвенной болезни, сопровождающихся гастродуоденальными кровотечениями, в 11 — в экстренном порядке (5 больным в связи с неэффективным эндоскопическим гемостазом при Forrest IA–B и 6 в связи с угрозой рецидива при высоком риске).

У 39 (32%) больных в дальнейшем по разным причинам проведены повторные гастроскопии (табл. 2).

У 39 (32%) пациентов, которым была проведена 3-я ЭГДС, в 13 случаях причиной исследования послужил клинически манифестировавший рецидив кровотечения — в 4 выявлено активное кровотечение, в 8 имелись признаки состоявшегося кровотечения и в одном источник не обнаружен, в связи с чем больной был осмотрен повторно.

Таблица 2

Причины многократных динамических гастродуоденоскопий

ЭГДС	Количество больных	Причина повторного исследования		
		рецидив кровотечения	контрольная программная гастроскопия	неадекватно выполненная предыдущая гастроскопия
3-я	39	13	22	4
4-я	16	5	11	0
5-я	6	2	3	1
6-я	3	1	2	0

Из 4 больных с активным рецидивным кровотечением трое оперированы в экстренном порядке вследствие неэффективности эндоскопического гемостаза. Всем пациентам с высоким риском кровотечения выполнена профилактика его рецидива. В одном случае рецидив произошел в поздние сроки при переводе больного на пероральный прием блокаторов.

У 22 больных проведены программированные гастроскопии в связи с высоким риском рецидива кровотечения по данным предыдущего исследования. По результатам исследования F ПА диагностирован у 7 пациентов, у всех осуществлена необходимая профилактика, однако у одного в дальнейшем кровотечение возобновилось. F ПС выявлен у 15 больных, у 9 из них выполнена профилактика рецидива, у 6 — не выполнена (у одного больного из этой группы в последующем развился рецидив кровотечения).

В 4 случаях исследование выполнялось по причине неадекватной предыдущей ЭГДС (в 3 не был выявлен источник кровотечения, в одном имела место неадекватная подготовка больного к предыдущему исследованию).

У 16 (13,1%) пациентов потребовалось выполнение 4-й по счету ЭГДС. У 5 из них возник рецидив кровотечения: у одного из-за неадекватной подготовки к исследованию, в связи с чем ему в дальнейшем проведена повторная ЭГДС, у одного обнаружено активное кровотечение F IB — выполнен эндоскопический гемостаз, у одного выявлен F IIB — больной был оперирован в экстренном порядке в связи с повторным рецидивом кровотечения, в 2 случаях рецидив произошел в поздние сроки при переводе больных на пероральный прием блокаторов (в обоих случаях осуществлен эндоскопический гемостаз). У 11 пациентов выполнено программированное повторное исследование. В 2 случаях исследование проведено по причине неадекватной предыдущей ЭГДС, в 3 — из-за высокого риска рецидива кровотечения.

У 6 (5%) человек выполнена 5-я гастроскопия. У 2 из них в связи с клинически манифестировавшим рецидивом кровотечения (в обоих случаях выявлен F ПА, профилактика рецидива осуществлена у одного пациента). У больного с невыполненным гемостазом через 5 ч от исследования возник рецидив ЖКК. С целью оценки эффективности эндоскопического гемостаза при высоком риске рецидива кровотечения динамическая ЭГДС проведена 3 больным. В одном случае гастроскопия выполнена в связи с неинформативной предыдущей ЭГДС.

Выполнение 6-й ЭГДС потребовалось 3 (2,5%) пациентам. У одного из них исследование проводилось по причине рецидива кровотечения — был выполнен эндоскопический гемостаз. Однако в дальнейшем у больного развилось еще 2 рецидива в ранние сроки после предыдущего исследования

(в экстренном порядке он был прооперирован). В 2 случаях проведена эндоскопическая профилактика рецидива в связи с высоким риском его возникновения.

У 19 (15,6%) больных выполнено оперативное лечение. В экстренном порядке из-за неэффективного эндоскопического гемостаза при повторных ЭГДС оно проведено у 7 из них. Нестабильный гемостаз в связи с высоким риском рецидива кровотечения явился показанием к операции у 10 человек. Двое больных оперированы в плановом порядке по поводу рецидивирующей язвенной болезни, осложненной кровотечениями. Трункулярная ваготомия с пилоропластикой выполнена у 6 пациентов, трункулярная ваготомия с резекцией антрального отдела — у 5, резекция антрального отдела — у одного больного, резекция $2/3$ желудка — еще у одного. У 6 пациентов выполнен минимальный объем оперативного вмешательства в связи с высоким анестезиологическим риском (4–5 баллов по шкале ASA): у 3 — пилоропластика с прошиванием язвы, у 3 — гастродуоденотомия с прошиванием кровоточащей язвы.

Из общего количества больных с повторными гастропатиями летальный исход наступил у 19 (15,6%), средний возраст умерших составил $72,6 \pm 10$ лет. Из них у 11 были эпизоды рецидива кровотечения. Причиной смерти у 6 человек явилось профузное рецидивное кровотечение из гастродуоденальных язв, у 8 — декомпенсация сопутствующей патологии на фоне гастродуоденального кровотечения тяжелой и средней степени тяжести. У 5 пациентов на фоне ЖКК возникло острое нарушение мозгового кровообращения. В послеоперационном периоде умерли 5 больных, у 2 причиной смерти послужили рецидивные ЖКК из острых язв желудка, у 3 — декомпенсация сопутствующей патологии.

Выводы

Вопросы повторных эндоскопических исследований в случаях язвенных кровотечений являются актуальными при нестабильном гемостазе, рецидивах кровотечения, отсутствии полноценной информации о его источнике во время первого исследования, в группах больных с выраженной патологией, когда отказываются от операции по тяжести состояния [4, 12]. Поэтому динамическая ЭГДС служит неотъемлемой частью принципов индивидуально-дифференцированной тактики лечения при кровотечениях из гастродуоденальных язв.

Согласно полученным данным, абсолютным показанием для проведения повторной ЭГДС является неинформативность первичного исследования. При высоком риске рецидива кровотечения динамическая гастроскопия через 24 ч после предыдущего исследования позволила выявить

активное рецидивное кровотечение до его клинической манифестации у 6 больных.

Частой причиной рецидива в ранние сроки был неэффективный эндоскопический гемостаз при активных кровотечениях или отсутствие надлежащей профилактики в случаях его высокого риска (Forrest IIА–IIВ) при предыдущей гастроскопии. Рецидивы кровотечений в поздние сроки у 7 больных после 5-х суток от первичного гемостаза/профилактики были связаны чаще всего с переводом больных с инъекционных форм блокаторов желудочной секреции на средне-терапевтические дозы пероральных блокаторов.

Особое значение придается повторным ЭГДС при рецидивах кровотечения на фоне тяжелой соматической патологии. Возможности и надежность эндоскопического гемостаза у таких боль-

ных зависят от локализации и размеров язвы. Неуверенность в осуществлении надежного гемостаза или профилактики является показанием к активной хирургической тактике. У соматически тяжелых пациентов, когда риск хирургического гемостаза очень высок (4–5 баллов по шкале ASA), при выполнении повторной ЭГДС обосновано применение эндоскопических методов профилактики рецидива.

В проведенном ретроспективном исследовании нами не обнаружено значимых влияний повторных гастроскопий на клинические результаты, уменьшение числа рецидивов, снижение операционной активности и летальности в группе пациентов с многократными эндоскопическими исследованиями.

Список литературы

1. Шапошников А.В. Язвенная болезнь. Статистические наблюдения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. (Материалы Тринадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели 22–24 октября 2007 г., Москва). – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 39.
2. Bardou M., Toubouti Y., Benhabrou-Brun D. et al. High dose proton pump inhibition decrease both re-bleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. A series of meta-analyses // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 123. – P. 625.
3. Bardou M., Youssef M., Toubouti Y. et al. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 123. – P. 239.
4. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K. Managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Ann. Med. – 2003. – Vol. 139, N 10. – P. 843–857.
5. Barkun A.N., Chiba N., Enns R. et al. Use of a national endoscopic database to determine the adoption of emerging pharmacological and endoscopic technologies in the everyday care of patients with upper GI bleeding: the RUGBE initiative // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 261.
6. Cook D.J., Guyatt G.H., Salena B.J., Laine L.A. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 139–148.
7. Hamoui N., Docherty S.D., Crookes P.F. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete? // Emerg. Med. Clin. North. Am. – 2003. – Vol. 21, N 4. – P. 1017–1056.
8. Messmann H., Schaller P., Andus T. et al. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective, randomized controlled trial // Endoscopy. – 1998. – Vol. 30. – P. 583–589.
9. Rutgeerts P., Rauws E., Wara P. et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 692–696.
10. Sacks H.S., Chalmers T.C., Blum A.L. et al. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers // JAMA. – 1990. – Vol. 264. – P. 494–499.
11. Saeed Z.A., Cole R.A., Ramirez F.C. et al. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial // Endoscopy. – 1996. – Vol. 28. – P. 288–294.
12. Tsoi K., Chan H., Chiu P. et al. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: A meta-analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25. – P. 8–13.
13. Villanueva C., Balanzo J., Torras X. et al. Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial // Gastrointest. Endosc. – 1994. – Vol. 40. – P. 34–39.

УДК 616.36-002.2-022:578.891]-08:061.3

Особенности нервной системы у детей с синдромом раздраженного кишечника

О.К. Ботвиньев, А.В. Еремеева,
Али Мохамед Гамал Эльдин Мансур, В.Б. Ляликова
(ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

Features of nervous system in children with irritable bowel syndrome

O.K. Botvin'yev, A.V. Yeremeyeva, Ali Mohamed Gamal Eldin Mansur, V.B. Lyalikova

Цель исследования. Выявить особенности нервной системы у детей при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. В исследование включено 125 пациентов с СРК в возрасте от 3 до 17 лет. Изучены особенности ante- и постнатального анамнеза, проанализированы триггерные факторы, способствующие дебюту или обострению данной патологии. Выполнено исследование исходного вегетативного тонуса с применением электроэнцефалографии и кардиоинтервалографии (КИГ).

Результаты. Исследование состояния вегетативной нервной системы у детей с СРК, проведенное с помощью КИГ, объективно показало нарушение вегетативного обеспечения организма при моторно-эвакуаторной дисфункции желудочно-кишечного тракта (запор, диарея).

Выводы. Объективно установлено нарушение вегетативного обеспечения организма при различных клинических вариантах СРК у детей.

Ключевые слова: дети, синдром раздраженного кишечника, вегетативная и центральная нервная система.

Aim of investigation. To reveal features of nervous system in children with various variants of *irritable bowel syndrome* (IBS).

Material and methods. Overall 125 patients with IBS in the age of 3 to 17 years were included in original study. Features of pre- and postnatal past history were investigated, trigger factors promoting onset or relapse of this disease were analyzed. Assessment of initial state of autonomous nervous system by electroencephalography and *heart rate variability measurement* (HRV) was carried out.

Results. Investigation of the state of autonomous nervous system in children with IBS, was carried out by HRV, objectively demonstrated disorder of autonomous body supply in motor and evacuatory dysfunction of gastro-intestinal tract (constipation, diarrhea).

Conclusions. Disorder of autonomous function of the body is objectively detected at various clinical variants of IBS at children.

Key words: children, irritable bowel syndrome, autonomous and central nervous system.

Ботвиньев Олег Константинович — доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Еремеева Алина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ляликова Вера Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Али Мохамед Гамал Эльдин Мансур — аспирант кафедры педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация для переписки: alinaeremeeva@yandex.ru; 119991, Москва, ул.Трубецкая, д. 8, стр. 2, кафедра педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Актуальность изучения *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) у детей определяется его достаточно частым выявлением в детском возрасте и сохранением симптомов заболевания у взрослых. СРК до сих пор остается недостаточно изученной патологией.

Концепция СРК как биопсихосоциального страдания предполагает, что в развитии симптомокомплекса заболевания важным является взаимодействие психологических факторов, вегетативных дисфункций и моторных нарушений различных отделов желудочно-кишечного тракта [1–3].

Вегетативная нервная система (ВНС) – часть нервной системы, деятельность которой направлена на регуляцию жизненно важных функций организма. Повреждение и раздражение структур ВНС в различных органах или системах приводят к возникновению морфологических перестроек (спазмам сосудов, дистрофии), связанных с выделением медиаторов (адреналина, серотонина, ацетилхолина), гормонов коры надпочечников, ряда биологически активных веществ (полипептидов, простагландинов). Эти гуморальные изменения, в свою очередь, усугубляют вегетативный дисбаланс и провоцируют развитие в организме биохимических и иммунологических сдвигов, при длительном сохранении которых у ребенка создаются все условия для формирования психосоматического заболевания [4–6].

Роль ВНС в генезе СРК, ее участие в формировании висцеральной чувствительности и нарушений моторики толстой кишки при этом синдроме у детей изучена еще недостаточно [7–11].

Реализация дезинтеграции облегчается при наличии конституционально обусловленной или врожденной дисфункции лимбико-гипоталамо-гипофизарных образований мозга в сочетании с определенной структурой личности [5, 8, 9, 12–14]. Изучение функционального состояния ВНС и оценка ее влияния на течение и прогноз различных заболеваний весьма перспективны [5].

Цель нашего исследования – выявить особенности нервной системы у детей при различных вариантах СРК.

Материал и методы исследования

В исследование включено 125 детей, находившихся в отделении гастроэнтерологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, которым после полного клинического, лабораторного и инструментального обследования в условиях стационара был установлен диагноз СРК в соответствии с Римскими критериями III. В результате обследования у пациентов были исключены инфекционные, органические, врожденные и наследственные заболевания кишечника. Критериями исключения служили: лихорадка, немотивированное похудание, дисфагия, рвота с кровью или мелена, появление

алой крови в кале, анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Возраст детей колебался от 3 до 17 лет (средний 9,5 года), мальчиков было 54, девочек – 71. Наименьшее количество больных было в дошкольной группе от 3 до 6 лет – 24 ребенка (19,2%), группе школьников в возрасте от 12 до 17 лет – 33 (24,6%), а наибольшую группу составили младшие школьники в возрасте от 7 до 11 лет – 68 (54,4%).

На основании особенностей клинической картины заболевания все обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я – с преобладанием запоров ($n=77$), 2-я – с преобладанием диареи ($n=13$), 3-я – со смешанными нарушениями моторно-эвакуаторной функции кишечника ($n=35$).

Проведена оценка исходного вегетативного тонуса с помощью разработанной А.М. Вейном таблицы признаков, модифицированных для детей (Н.А. Белоконов, 1987). С целью определения функциональной активности головного мозга всем детям выполнено *электроэнцефалографическое* (ЭЭГ) исследование. Для характеристики исходного вегетативного тонуса проведена *кардиоинтервалография* (КИГ). Был оценен *индекс напряжения* (ИН) в *условных единицах* (УЕ). ИН – суммарный показатель, наиболее полно отражающий степень напряжения регуляторных механизмов организма. Установленные в ходе исследования величины сравнивали с нормальными значениями и результатами, полученными у здоровых детей указанных выше возрастных групп [10]. ИН менее 30 УЕ рассматривался как ваготония, от 30 до 90 УЕ – как эйтония, от 91 до 120 УЕ интерпретировался как симпатикотония, а выше 120 УЕ – как гиперсимпатикотония.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что дети с СРК, как правило, рождались от патологически протекавших беременности и родов – 72,0%, в том числе токсикоз регистрировался в 60,0% случаев, угроза прерывания беременности – в 32,0%, анемия – в 18,4%, гестозы – в 12,8%, слабость родовой деятельности – в 21,6% и преждевременные роды – в 15,2%. Из анамнеза известно, что в постнатальном периоде у обследованных детей выявлены следующие особенности *центральной нервной системы* (ЦНС): повышенная возбудимость, тремор, выраженные кишечные колики, синдром срыгивания и рвоты, которые трактовались как ранние проявления вегетовисцеральных дисфункций. В группе с преобладанием запоров перинатальная патология и вегетовисцеральная дисфункция в анамнезе отмечены в 55,4% случаев, что гораздо выше ($p<0,05$), чем у детей с преобладанием диареи и смешанным типом течения СРК – 8,9 и 2,7% соответственно.

Начало болезни или ее обострение чаще всего было связано со стрессовыми воздействиями на ребенка (70,4%) и нарушением образа жизни (18,4%). Значительно реже среди психотравмирующих ситуаций встречались: неопределенность перспектив учебы и трудоустройства, страх не соответствовать ожиданиям окружающих, неудовлетворенность материальным положением семьи. Нарушения взаимоотношений со сверстниками приводило к провокации заболевания у 14,4% детей, ухудшение отношений с сотрудниками дошкольно-школьных учреждений вызывало появление симптомов СРК только в 7,2% случаев. Конфликты с родителями сопровождалась обострением СРК у 20,8% детей, а развод или ухудшение взаимоотношений между родителями — у 28%, в то время как при изменении образа жизни (большое количество дополнительных обучающих программ, длительные поездки, «сухомытка», редкие приемы пищи и т. д.) эти цифры составляли 18,4%.

Необходимо отметить, что у всех обследованных отсутствовали клинические проявления болезни в ночное время. Но если у ребенка был нарушен сон, то после пробуждения у него могли появляться характерные для СРК жалобы.

Расстройства психоэмоциональной сферы (повышенная эмоциональная чувствительность, депрессия, тревога, враждебность) отмечались более чем в 80% случаев. Из детей школьного возраста у 64,8% имелись признаки школьной дезадаптации (повышенная утомляемость, сниженная работоспособность, импульсивность, расторможенность/заторможенность, негативное отношение к школе).

Анализ данных ЭЭГ выявил у 86 (68,8%) детей признаки усиления активности диэнцефального уровня на фоне умеренного диффузного нарушения корковой ритмики. Указанные изменения чаще встречались у больных, страдающих запорами, — 74,4% ($p < 0,05$), и реже у пациентов со смешанным вариантом СРК (16,8%) и с диареей (8,8%).

У большинства детей (53,6%) при исследовании исходного вегетативного тонуса обнаружены признаки преобладания симпатического отдела ВНС. Преобладание парасимпатического отдела было у 28% больных. Эйтония диагностирована у 18,4% обследованных.

По данным КИГ выявлено, что в группе детей с жалобами на запоры преобладала симпатикотония — ИН составил $103,9 \pm 0,97$ УЕ, в группе с диареей обнаружены проявления вагусной вегетативной дисфункции — ИН был равен $22,7 \pm 1,54$ УЕ, при смешанном течении СРК отмечалась эйтония — ИН $64,2 \pm 2,08$ УЕ (см. рисунок).

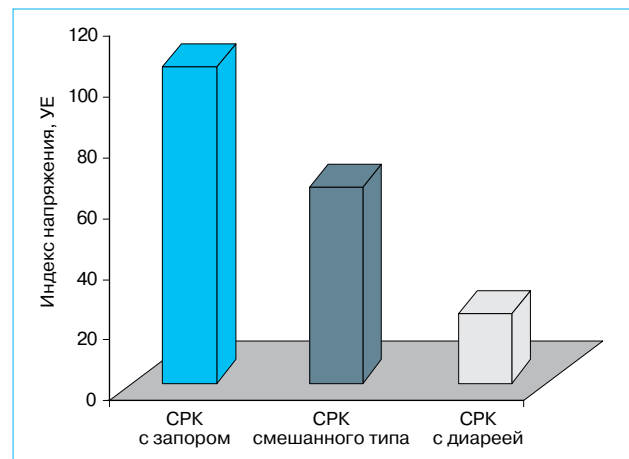
Нами изучены изменения ИН у детей с одинаковым клиническим вариантом СРК в зависимости от возраста. Как видно из таблицы, характеристика исходного вегетативного тонуса

в различных возрастных группах соответствовала клиническим формам заболевания. При обследовании детей, страдающих запорами, отмечено, что у дошкольников ИН выше ($p < 0,05$), чем у младших и старших школьников. Вероятно, это можно объяснить созреванием нервной системы ребенка и увеличением влияния парасимпатической системы, однако когда общий уровень еще остается с преобладающим влиянием симпатического отдела ВНС. У детей, жалующихся на диарею, с увеличением возраста также выявлена достоверная динамика ($p < 0,05$) по усилению ваготонического влияния. При смешанном типе течения СРК не найдено достоверных изменений ИН в зависимости от возраста.

Установлено, что с возрастом уменьшается влияние симпатического отдела ВНС, чем можно объяснить наибольшее количество случаев СРК с диареей у дошкольников с постепенным снижением данной клинической формы заболевания к подростковому периоду и нарастанием количества больных с преобладанием запоров. К подростковому периоду выявляются четкие различия по ИН в сравнении с контролем.

Известно, что повышение тонического состояния и возбуждение перистальтики толстой кишки относятся к функции парасимпатической нервной системы, а понижение тонуса толстой кишки и торможение перистальтики и пропульсии — к функции симпатической нервной системы [Вейн А.М., 1981; Altomare C., Pilot M., Scott M., 1992].

Анализ результатов исследования и сведений литературы позволяет предполагать, что различные типы вегетативного обеспечения с преобладанием симпатического или парасимпатического отдела ВНС проявляются с периода новорожденности различными неспецифическими признаками вегетовисцеральных нарушений. Наши наблюдения согласуются с мнением ряда исследователей о том, что у детей раннего возраста с перинатальной



Распределение индекса напряжения по данным КИГ у детей с различным типом течения СРК

Особенности показателей индекса напряжения (УЕ) у детей
в зависимости от возраста и типа течения СРК ($M \pm m$)

Клинический вариант СРК	1-я группа 3–6 лет	2-я группа 7–11 лет	3-я группа 12–17 лет	Р
А – с запором	114,5±1,8	101,3±0,9*	99,0±1,1*	$P_{1-2,3} < 0,05$
В – смешанного типа	62,5±4,5*	62,8±3,2	65,6±3,0*	$P_{1-2,3} > 0,05$
С – с диареей	28,7±1,3*	20,0±1,4*	21,3±1,2*	$P_{1-2,3} < 0,05$
Контроль	94,0±15,0	57,0±11,0	39,0±6,6	—
Р	$P_{A-B,C} < 0,05$	$P_{A-B,C} < 0,05$	$P_{A-B,C} < 0,05$	—

* $p < 0,05$ – при сравнении групп А, В, С с контролем.

патологией ЦНС часто выявляются нарушения корково-подкорковых взаимоотношений и функций подкорковых структур, приводящие к дисбалансу ВНС [14, 15]. Можно сделать вывод, что указанные особенности нервной системы у больных с СРК являются врожденными. У данной группы детей можно предполагать преобладание в ЦНС процессов возбуждения, при этом специфика клинической картины заболевания будет обусловлена функциональными особенностями периферических отделов ВНС.

В дальнейшем у таких детей можно выявить определенные поведенческие особенности, неспецифические изменения на ЭЭГ. Вероятно, при изменении соотношения влияния симпатического и парасимпатического отделов ВНС нарушаются темпы созревания различных ее отделов, снижаются компенсаторно-приспособительные возможности организма и создаются все условия для формирования у детей психосоматического заболевания – синдрома раздраженного кишечника. А возбуждение ЦНС при стрессовых воздействиях, изменении стереотипа жизни, нарушении режима дня приводит к реализации симптомов болезни. Сказанное косвенно подтверждается отсутствием клинических симптомов в ночное время.

Исследования состояния ВНС при СРК с помощью КИГ объективно показало нарушение вегетативного обеспечения организма детей при вариантах течения заболевания с моторно-эвакуаторными дисфункциями (запор, диарея). Таким образом, учитывая взаимосвязь вегетативных нарушений с клинической картиной СРК, детям с рассматриваемой патологией необходимо проводить обследование не только желудочно-кишечного тракта, но и вегетативной нервной системы. Состояние вегетативного статуса и наличие синдрома вегетативной дисфункции могут являться прогностическими показателями течения синдрома раздраженного кишечника и влиять на выбор терапии.

Выводы

На основании результатов клинко-инструментального исследования состояния нервной системы при синдроме раздраженного кишечника у детей объективно выявлены нарушения на уровне регуляции исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, а также вегетативного обеспечения соматических функций организма, особенно выраженных у больных с клиническим вариантом СРК с запором.

Список литературы

1. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1377–1390.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: Медпресс, 2001. – 82 с.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2000 – 135 с.
4. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
5. Жуков Н.А., Сорокина Е.А., Ахмедов В.А., Березнякова Т.Н. Дисфункция вегетативной нервной системы в формировании синдрома раздраженного кишечника и принципы ее коррекции // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2004. – Т. 14, № 5. – С. 35–41.
6. Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина // Практическое руководство по детским болезням / Под ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцевой. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 249–266.
7. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 752 с.
8. Кубергер М.Б., Зарочинцев А.В., Капустин А.В. Состояние вегетативной нервной системы при психоэмоциональной нагрузке у детей с неинфекционной желудочно-кишечной патологией // *Вопр. охраны мат. детства*. – 1989. – Т. 34, № 8. – С. 15–17.
9. Вейн А.М., Погромов А.П. и др. Психовегетативные аспекты у больных гастроэзофагельной рефлюксной болезнью и функциональные расстройства пищевода // *Клин. мед.* – 2005. – Т. 83, № 12. – С. 41–44.
10. Кубергер М.Б., Белоконов Н.А., Соболева Е.А. и др. Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей: Методические рекомендации. – М., 1985. – 15с.
11. Алиева Э.И., Филин В.А., Халиф И.Л. Синдром раздраженного кишечника у детей // *Педиатрия*. – 2001. – № 5. – С. 69–74.
12. Белоконов Н.А., Шварков С.Б., Осокина Г.Г. Подходы к диагностике синдрома вегетосудистой дистонии у детей // *Педиатрия*. – 1986. – № 1. – С. 37–41.
13. Вейн А.М. Синдром вегетативной дистонии // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 1989. – № 10. – С. 13–19.
14. Копилова Е.Б., Петрова О.А., Шильев Р.Р. и др. Вегетативные дисфункции у грудных детей с гастроинтестинальными нарушениями на фоне перинатального поражения ЦНС // *Педиатрия*. – 2004. – № 2. – С. 19–22.
15. Крайцов Ю.И., Аминов Ф.И. Вегетативное обеспечение новорожденных по данным кардиоинтервалографии // *Педиатрия*. – 1990. – № 4. – С. 41–45.

УДК 616.34-009.11-053.2-085.246.4

Эффективность осмотического слабительного полиэтиленгликоля 4000 в лечении запоров у детей

С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова, С.А. Ревякина, Е.В. Касанаве

(ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

Efficacy of osmotic laxative polyethylene glycol 4000 in treatment of constipation in pediatrics

S.I. Erdes, B.O. Matsukatova, S.A. Revyakina, Ye.V. Casanave

Цель исследования. Оценить динамику клинических проявлений запоров у детей и показателей периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ) на фоне лечения осмотическим слабительным полиэтиленгликолем 4000 (ПЭГ).

Материал и методы. С целью лечения запоров 15 детям в возрасте от 5 до 17 лет (средний $9,9 \pm 3,9$ года) назначался 14-дневный курс приема осмотического слабительного ПЭГ (Форлак[®], «Бофур Ипсен Фарма», Франция). Препарат назначался по следующей схеме: детям в возрасте до 8 лет – 1 пакет (4 г) 2 раза в сутки (8 г/сут), старше 8 лет – 1 пакет (10 г) 2 раза в сутки (20 г/сут) в течение 14 дней. С помощью специально разработанной анкеты оценивалась динамика клинических проявлений запора, а также динамика показателей электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) методом ПЭГЭГ. Результаты обрабатывались с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и Statistika 7.0

Результаты. Жалобами до начала лечения были задержка стула (93%), затруднение опорожнения кишечника (93%) и натуживание при дефекации (87%). Всех детей беспокоил жесткий стул. Жалобы на длительное пребывание в туалете (67%) и «овечий стул» (60%) предьявляли около половины обследуемых. Выявлялись также симптомы, свидетельствующие об осложнении заболевания, такие как спастические боли в животе (80%), вздутие живота (87%) и болезненность заднего прохода (73%).

Aim of investigation. To evaluate the dynamics of clinical symptoms of constipation at children and parameters of peripheral electrogastroenterography (PEGEG) on treatment with osmotic laxative polyethylene glycol 4000 (PEGs).

Material and methods. For treatment of constipation in 15 children aged 5 to 17 years (average – $9,9 \pm 3,9$ year) 14-day's course of intake of osmotic laxative PEG (Forlax[®], «Beaufour Ipsen Pharma», France) was prescribed. The drug was prescribed under following mode: to children under 8 years of age - 1 sachet (4 g) bid (8 g/day), over 8 years – 1 sachet (10 g) 2 times day (20 g/day) for 14 days. With the help of specifically designed original questionnaire dynamics of clinical symptoms of constipation, and changes of scores of electrical activity of various regions of gastro-intestinal tract (GIT) by PEGEG was estimated. Results were processed by computer programs Microsoft Excel and Statistika 7.0 software.

Results. Complaints prior to the treatment onset included constipation (93%), difficulty of defecation (93%) and straining at defecation (87%). All children complained of hard stool. Complaints of long time spent in lavatory (67%) and «scybalous stool» (60%) had about half of all patients in the study. The symptoms testifying complication of disease, such as spastic abdominal pain (80%), flatulence (87%) and anal painfulness (73%) were revealed as well.

As a result of treatment in all patients normalization of defecation act frequency, and resolution or

Эрдес Светлана Ильинична – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: erdes@mmascience.ru; 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, Клиника детских болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития

В результате лечения у всех пациентов отмечены нормализация частоты стула, а также исчезновение или значительное уменьшение других клинических проявлений запора. Динамика показателей ПЭГЭГ, а именно электрической активности (Pi/Ps) каждого из отделов ЖКТ до и после лечения, коэффициента соотношения различных отделов пищеварительного тракта, а также коэффициента ритмичности (Kritm) в целом, свидетельствовала о наличии сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ, выраженных дисфункциональных нарушениях. В то же время показатели, характеризующие электрическую активность толстой кишки, оставались ниже нормы как до, так и после курса терапии. Ни у одного из пациентов побочных действий препарата не наблюдалось.

Выводы. Осмотическое слабительное средство полиэтиленгликоль 4000 обладает выраженным клиническим эффектом в лечении запоров у детей.

Ключевые слова: запор, дети, полиэтиленгликоль 4000, периферическая электрогастроэнтерография.

significant decrease of other clinical symptoms of constipation are marked. Dynamics of PEGEG parameters, namely electrical activity (Pi/Ps) of every region of GIT before treatment, quotient of various gut regions interrelation, and rhythmicity quotient (Kritm) in general, proved presence of concomitant pathology of the upper parts of GIT, severe dysfunctional disorders. At the same time scores representing electrical activity of the large intestine, remained subnormal both prior and after course of treatment. In no patients drug side effects were not observed.

Conclusions. The osmotic laxative polyethylene glycol 4000 has high clinical effect at treatment of constipation in children.

Key words: constipation, children, polyethylene glycol 4000, peripheral electrogastroenterography.

Запоры у детей — одна из проблем, с которой практикующие врачи сталкиваются ежедневно. Однако истинный удельный вес данной патологии в педиатрической практике установить сложно вследствие отсутствия единых критериев постановки диагноза. Различия в показателях частоты запоров обусловлены, с одной стороны, вариабельностью частоты дефекаций в детском возрасте, с другой, использованием различных критериев при установлении диагноза. По сведениям литературы, распространенность запоров среди детей варьирует от 3 до 49% [1–13]. По информации Университета системы здравоохранения Мичигана (University of Michigan Health System, UMHS), запорами страдают от 16 до 37% детей школьного возраста, а по данным Британского национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) — 5–30% [14–16]. Более чем у трети детей симптоматика приобретает характер хронического заболевания. У 4% дошкольников и 1–2% детей школьного возраста, страдающих запорами, наблюдаются энкопрез и каломазание [15].

Статистически значимых гендерных и возрастных различий в частоте регистрации запоров в детской популяции не отмечается. У 95% детей они носят характер функционального расстройства при отсутствии каких-либо сопутствующих хронических заболеваний, органических причин или пороков развития. В соответствии с рекомендациями, опубликованными UMHS, срок между появлением симптомов запора и установлением диагноза составляет от 1 года до 5 лет [14]. Длительный период, предшествующий обращению родителей к врачу и соответственно

установлению диагноза, предопределяет плохой долгосрочный прогноз с развитием энкопреза и каломазания. Но независимо от того, сопровождается запор какими-либо осложнениями или нет, он является серьезной проблемой для ребенка и его семьи.

В последние годы было проведено достаточное количество популяционных исследований запоров у детей. Так, V. Loening-Baucke в течение 6 мес наблюдал 482 ребенка от 4 до 17 лет [4]. Выявлено, что 22,6% из них страдают запорами и у 4,4% отмечается каломазание.

В исследовании M. Saps и соавт. частота запора составила 18% среди детей 9–11 лет [5]. D. Yong и соавт. в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Великобритании, были выявлены 34% детей от 4 до 7 лет, страдающих запорами [6]. В Швеции J.F. Ludvigsson провел обследование 8000 детей в возрасте 2,5 лет с целью установления связи заболевания с социально-экономическим статусом семьи. Определено, что запорами страдают 6,5% из числа обследованных [7]. По данным популяционного исследования, проведенного среди детей 8–10 лет в Бразилии, частота запоров составила 28% [8]. Известны результаты недавнего исследования, проведенного в Шри-Ланке, в ходе которого S. Rajindrajith и соавт. выявлены 10,4% детей и подростков, страдающих запорами [9]. Согласно данным российских ученых, частота запоров составляет 21–25% [10, 11].

Запоры у детей встречаются значительно чаще, чем диагностируются. Поэтому полноценная диагностика возможна при расширенном обследовании, включая анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

В числе международных согласительных рекомендаций по запорам у детей, опубликованных в последнее время, следует упомянуть рекомендации UMHS (2003), NASPGHAN (2006) и NICE (2010) [14, 15]. Внимание практикующих врачей в них обращается на важность учета данных анамнеза и клинического обследования с целью своевременной диагностики врожденных, генетически детерминированных заболеваний, а также пороков развития, одним из проявлений которых могут быть запоры.

Первичная оценка состояния больного с хроническим запором предусматривает сбор анамнеза, физикальное обследование, включая тщательный осмотр промежности и перианальной области. Рекомендуется как минимум однократное пальцевое ректальное обследование [15]. При аноректальном обследовании оценивают перианальную чувствительность, тонус анального сфинктера, размеры прямой кишки, количество и консистенцию каловых масс, а также их локализацию в прямой кишке. В согласительных рекомендациях подчеркивается значение пальцевого ректального обследования у детей младше 1 года с идиопатическим запором в случае отсутствия ответа на адекватную медикаментозную терапию в течение 4 нед — для выявления возможных анатомических нарушений или болезни Гиршпрунга [14]. Всем детям с запорами, равно как всем детям с болями в животе, отставанием в развитии, интермиттирующей диареей, указаниями в семейном анамнезе на рак или полипы кишечника рекомендован тест на скрытую кровь.

Как правило, данные анамнеза и полноценного физикального обследования позволяют решить, нуждается ли ребенок в дальнейших диагностических мероприятиях или запор носит функциональный характер. В случае отсутствия «красных флагов тревоги» обследование далее не проводится и назначается стартовая терапия. При этом обращается внимание на то, что даже стартовая терапия не должна ограничиваться рекомендациями принимать достаточное количество жидкости и волокон [14].

При подозрении на вторичную природу запора и неэффективности стартовой медикаментозной терапии проводятся дополнительные диагностические мероприятия: определение уровней тиреоидных гормонов и кальция, тесты на целиакию. Во всех зарубежных руководствах по ведению детей, страдающих запорами, приоритет отдается неинвазивным методам диагностики — исследованию времени кишечного транзита, аноректальной манометрии и др. [14, 15].

Существуют различные варианты функциональных методов обследования — сфинктерометрия, баллонография, манометрия, миография [16–18]. Сфинктерометрия позволяет определить силу запирающего аппарата. С применением баллонографического метода исследуется двига-

тельная активность дистальных отделов толстой кишки. Этот метод используется для качественной и количественной оценки кинетики толстой кишки, что имеет существенное значение при функциональных нарушениях. Кроме того, с его помощью изучаются тонус кишечной стенки, внутрипросветное давление, характер двигательных волн. Определяются сегментарные, перистальтические, пропульсивные волны. Тип фоновой моторики может быть охарактеризован как нормо-, гипо- и гиперкинетический.

Электроманометрия проводится с целью оценки работы сфинктерного аппарата прямой кишки, его деятельности в покое, при произвольных сокращениях и рефлекторных реакциях. Принцип методики заключается в определении зависимости нарастания внутрикишечного давления от степени увеличения объема раздражающего баллона, введенного в просвет кишки. Получает распространение система исследования двигательных функций толстой кишки на основе компьютеризированной многоканальной манометрии. Электромиография выполняется для изучения биоэлектрических свойств мышечных волокон сфинктерного аппарата.

В диагностике запоров используются и радионуклидные методы, которые продолжают совершенствоваться и находят все более широкое применение в клинической практике [2, 3, 5, 9]. К перспективным можно отнести электроколо-сцинтиграфию (исследование транзита содержимого по подвздошной и ободочной кишке, или радиологический пассаж), сцинтидефекографию (исследование эвакуаторной функции прямой кишки) и дефекографию. Для определения времени толстокишечного транзита применяются рентгеноконтрастные маркеры.

В последние годы стало использоваться УЗИ толстой кишки. Этот метод позволяет с высокой точностью определить размеры просвета дистального отдела кишки (прямой и части сигмовидной), толщину и послойное строение стенки, выраженность складчатости слизистой оболочки, выявить нарушение гаустр, установить расположение и состояние зон непостоянных сфинктеров. УЗИ кишечника дает возможность осмотреть и косвенно оценить состояние стенки толстой кишки вплоть до серозной оболочки, а также близлежащих органов и структур малого таза.

Ректороманоскопия у детей с хроническими запорами проводится с целью определения состояния слизистой оболочки толстой кишки. По показаниям выполняется гистологическое исследование взятых биоптатов (тест на холинэстеразу при подозрении на болезнь Гиршпрунга).

Периферическая электрогастроэнтерография (ПЭГЭГ) — метод диагностики моторной и эвакуаторной функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) путем регистрации электрической

активности с поверхности тела — брюшной стенки или конечностей. В основе электрофизиологии ЖКТ лежит учение о синцитивности гладкомышечной ткани, вследствие которой определенные зоны пищеварительной системы действуют как электрические водители ритма — пейсмейкеры, от них волна деполяризации распространяется на другие отделы кишечной трубки. Именно это свойство гладкомышечной ткани лежит в основе моторно-эвакуаторной функции. Таким образом, регистрация электрических потенциалов ЖКТ позволяет оценить данную функцию [19–22].

В исследовании, проведенном В.М. Маховым и соавт. [23], была проанализирована клиническая картина хронического запора при *синдроме раздраженной кишки* (СРК) и *функциональном запоре* (ФЗ) у 135 больных. Комплексное обследование пациентов включало в том числе применение ПЭГЭГ. У пациентов с запорами электрическая активность желудка, *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), тощей и подвздошной кишки была достоверно выше, чем в контрольной группе, электрическая же активность и коэффициент ритмичности толстой кишки при хроническом запоре — значительно ниже нормы и достоверно ниже, чем в контрольной группе. У пациентов с запорами отмечена также электрическая дискоординация на участке ДПК/тощая кишка и подвздошная/толстая кишка. Снижение базальной электрической активности толстой кишки встречалось во всех возрастных группах и может быть использовано в качестве одного из критериев запора.

Компьютерная электрогастроэнтерография выявила также во всех возрастных группах неадекватный ответ на пищевую нагрузку всех исследуемых отделов ЖКТ.

С целью оценки моторно-эвакуаторных нарушений О.Б. Яновой была выполнена периферическая электрогастроэнтерография 32 больным, страдающим *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) и функциональным запором [24]. В отличие от пациентов с ГЭРБ без ФЗ у больных с сопутствующим функциональным запором выявлены снижение более чем в 2 раза электрической активности толстой кишки ($27,18 \pm 18,54\%$), дискоординация моторики подвздошной и толстой кишки (увеличение коэффициента соотношения до $0,65 \pm 0,37$ мВ). У этих больных отмечалось также базальное снижение коэффициента ритмичности толстой кишки ($7,86 \pm 11,42$) относительно условной нормы ($22,85$) — при $p < 0,05$.

Г.О. Смирновой для изучения функциональных нарушений сократительной активности нижних отделов ЖКТ были обследованы 54 пациента с функциональной патологией тонкой и толстой кишки [25]. Признаки функциональных нарушений при ПЭГЭГ были выявлены у всех 54 пациентов. Отмечено повышение в 2–3 раза электрической активности (P_i/P_s) на частотах тощей и

подвздошной кишки и снижение в 1,8–2 раза данного показателя на частотах толстой кишки при пищевой стимуляции. Снижение электрической активности указывает на функциональные нарушения эвакуации по толстой кишке. Длительное повышение электрической активности на частотах тонкой кишки является признаком дискинезии последней по гипертоническому варианту и соответствует проявлениям СРК.

Таким образом, применение современных неинвазивных методов в комплексном обследовании пациентов с запорами дает врачу дополнительную информацию для уточнения патофизиологических механизмов запора и способствует выбору наиболее эффективных средств и режимов терапии.

Материал и методы наблюдения

Группу наблюдения составили 15 детей (8 мальчиков и 7 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет (средний $9,9 \pm 3,9$ года), страдающих хроническими запорами. Оценку клинических проявлений заболевания в динамике проводили с помощью специально разработанной анкеты, содержащей вопросы по выявлению запора с учетом критериев Римского консенсуса III, определению выраженности симптомов, наследственности, применяемых средств лечения.

В соответствии с Римским консенсусом III критериями функциональных запоров являются:

- менее 3 дефекаций в неделю,
- затруднение при $>1/4$ дефекаций,
- вздутие живота или твердый кал при $>1/4$ дефекаций,
- ощущение незавершенной эвакуации при $>1/4$ дефекаций,
- чувство аноректальной обструкции/блокады при $>1/4$ дефекаций,
- мануальная помощь при осуществлении $>1/4$ дефекаций,
- отсутствие метаболических и эндокринных расстройств.

Помимо предъявляемых жалоб, у детей отмечались симптомы, свидетельствующие об осложнении заболевания, такие как спастические боли в животе (80%), вздутие живота (87%) и болезненность заднего прохода (73%). Изучение анамнеза показало, что с целью борьбы с запорами наибольшее число детей и их родителей изменяли режим и характер питания (73%), примерно половина принимала лекарственные препараты (53%) и растительные масла (53%).

При изучении семейного анамнеза установлено, что более чем у половины детей (53%) близкие родственники страдали хроническим запором.

По результатам проведенного в стационаре обследования была выявлена патология желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит — у 14 детей (93,3%), хронический дуоденит — у 11

(73,3%), эзофагит — у 6 (40,0%), в том числе у одного ребенка эрозивный, функциональные нарушения желчевыводящих путей и поджелудочной железы — у 13 (86,7%), хронический колит — у 3 (20,0%), проктосигмоидит — у 7 (46,7%). Сопутствующая аллергическая патология в виде атопического дерматита имела место у 4 пациентов (26,7%), бронхиальная астма — у 2 (13,3%).

До и после курса лечения, кроме оценки динамики клинических проявлений, осуществляли регистрацию электрической активности различных отделов пищеварительной системы. Для регистрации показателей ПЭГЭГ использовали прибор гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ», созданный НПП «Исток-система» (Фрязино). Мониторинг электрической активности ЖКТ проводили в течение 24 ч. Электроды располагали на передней брюшной стенке в зонах локализации пейсмекерных водителей ритма — один электрод в зоне антродуоденального водителя ритма, два — в зоне илеоцекального отдела, три — слева в пояснично-подвздошной области. Такое расположение электродов позволяло пациентам вести обычный образ жизни [2]. Сигнал обрабатывался программой с использованием алгоритмов быстрого преобразования Фурье и Вейвлет-анализа.

Анализировались следующие показатели:

- P_s — суммарный уровень электрической активности (характеризует общий суммарный уровень электрической активности всех отделов ЖКТ за все время исследования),
- P_i — электрическая активность по отделам ЖКТ,
- P_i/P_s (%) — процентный вклад отдельного органа в общий суммарный уровень электрической активности всего ЖКТ,

• K_{ritm} — коэффициент ритмичности (отношение длины огибающей спектра обследуемого органа к ширине спектрального участка данного отдела),

• P_i/P_{i+1} (%) — коэффициент соотношения (отношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему).

A_i/A_s (%) — относительная амплитуда сигнала в каждом отделе ЖКТ (представляет собой отношение абсолютных значений амплитуды сигнала в каждом отделе ЖКТ — A_i к суммарной амплитуде сигнала — A_s) [1–4, 7].

Исследование проводили до и после окончания курса лечения осмотическим слабительным ПЭГ (Форлак^с, «Бюфур Ипсен Фарма», Франция). Препарат назначался по следующей схеме: детям в возрасте до 6 лет — 1 пакет (4 г) 2 раза в сутки (8 г/сут), старше 6 лет — 1 пакет (10 г) 2 раза в сутки (20 г/сут) в течение 14 дней.

Результаты наблюдения

Как видно на рис. 1, наиболее частыми жалобами у детей до начала лечения были задержка стула (93%), затруднение акта дефекации (93%) и натуживание при опорожнении кишечника (87%). Всех детей беспокоил жесткий стул. Жалобы на длительное пребывание в туалете (67%) и «овечий стул» (60%) предъявляли около половины детей. После курса лечения с применением ПЭГ 4000 исчезли почти все клинические проявления запора. Лишь у 2 детей (13%) осталось каломазание. Различия в частоте жалоб были статистически недостоверны.

Оценка мощности электрической активности до и после лечения выявила недостоверное повы-

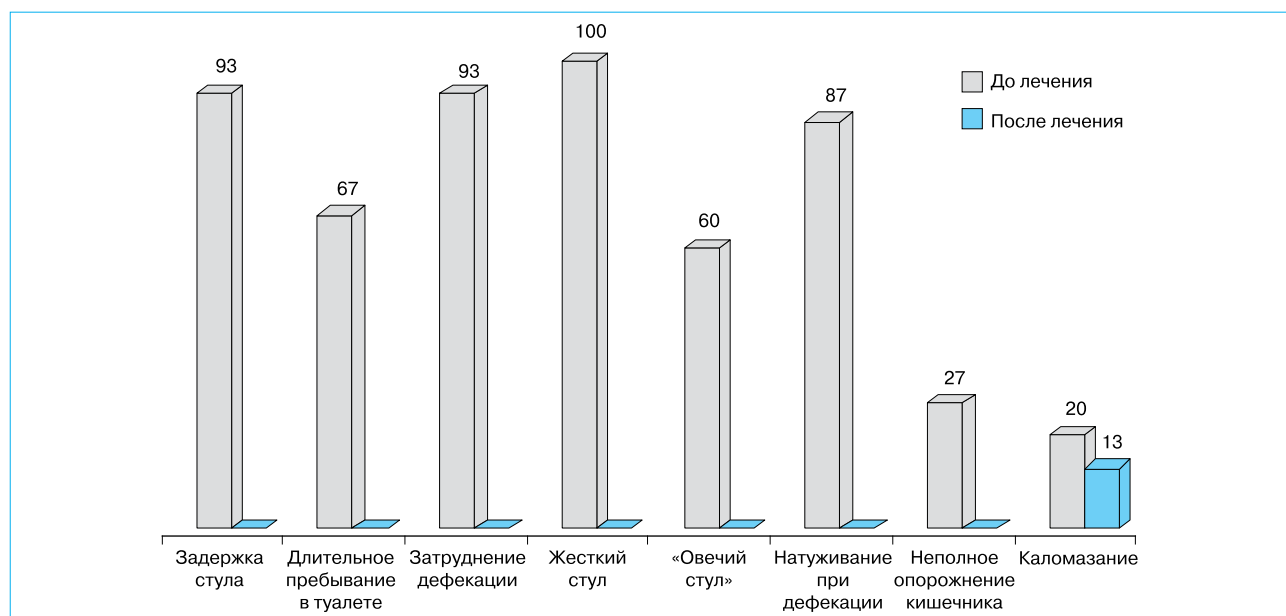


Рис. 1. Динамика клинических проявлений запора у детей, %

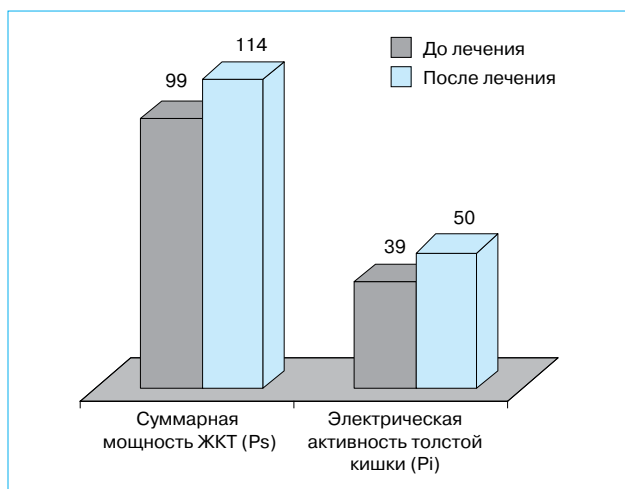


Рис. 2. Динамика мощности электрического сигнала с ЖКТ, мВ

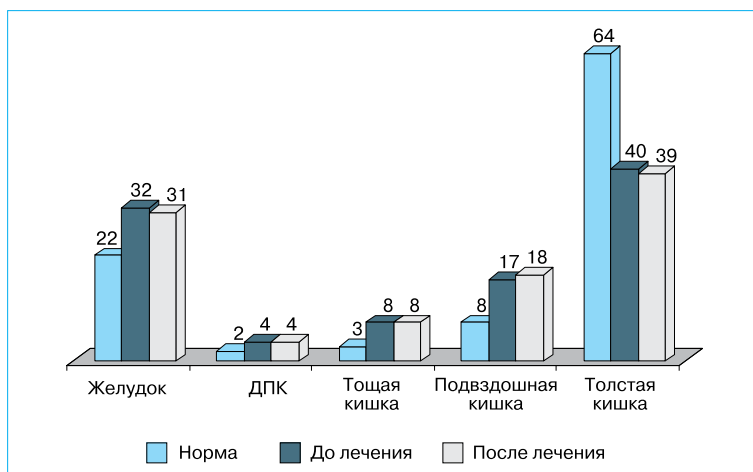


Рис. 3. Динамика электрической активности различных отделов ЖКТ (P_i/P_s), %

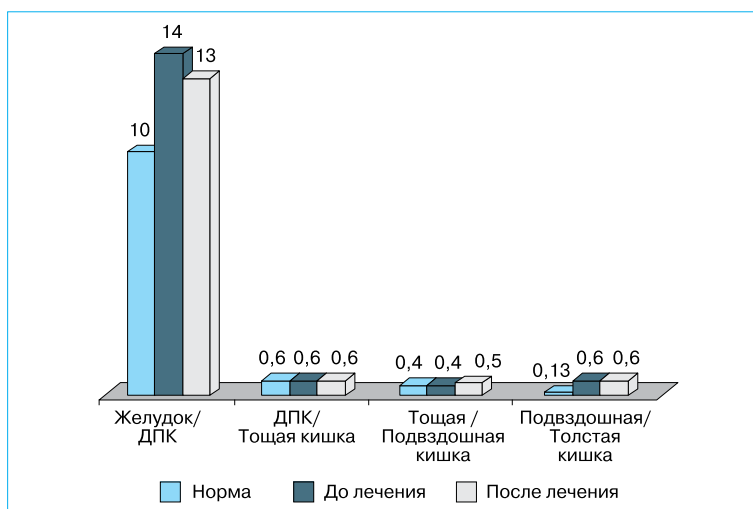


Рис. 4. Динамика коэффициента соотношения различных отделов ЖКТ (P_i/P_{i+1})

шение электрической активности как всего ЖКТ (Ps), так и толстой кишки (Pi) – рис. 2.

На рис. 3 изображена динамика электрической активности (P_i/P_s) каждого из отделов ЖКТ до и после лечения в сравнении с нормой. Электрическая активность только ДПК приближается к норме, а желудка, тощей и подвздошной кишки превышает норму как до лечения, так и после него. Это может указывать на наличие у обследованных детей помимо хронического запора патологии верхних отделов ЖКТ. Что касается электрической активности толстой кишки, то она была ниже нормы как до, так и после лечения.

Как видно на рис. 4, коэффициенты соотношения показателей электрической активности ДПК/тощая кишка и тощая/подвздошная кишка соответствуют нормальным показателям как до, так и после лечения. Это свидетельствует о скоординированной двигательной активности и сокращениях соответствующих отделов ЖКТ. Напротив, соотношение электрической активности желудка и ДПК, а также подвздошной и толстой кишки у обследованных детей было выше нормы и в результате лечения не изменялось. Это говорит о дискоординированной моторике этих отделов и наличии возможной патологии.

Клинический пример

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение пациентки Валерии П. 9 лет. С 7-месячного возраста девочка страдает запорами, для лечения которых получала различные слабительные средства, пре- и пробиотики с кратковременным положительным эффектом. В декабре 2010 г. в ходе стационарного обследования установлен диагноз: запор, функциональные нарушения кишечника. Назначены диета, лактулоза, тримебутин. Ежедневного стула на фоне проводимой терапии добиться не удалось. В течение последнего полугодия отмечались задержка опорожнения кишечника до 3 дней, затрудненная, болезненная дефекация, периодические схваткообразные боли в области пупка при длительной задержке стула. При эзофагогастродуоденоскопии установлено наличие терминального эзофагита, антрального гастрита, бульбита. По результатам фиброректороманоскопии патологии не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости визуализируется восходящая ободочная кишка с содержимым (в норме не видна). Средние значе-

Показатели ПЭГЭГ пациентки Валерии П.

Показатель	Отдел ЖКТ	Норма	Среднее значение	
			до лечения	после лечения
Суммарная мощность Ps			150,050	183,363
Мощность в отделе ЖКТ Pi	Желудок		43,972	51,810
	ДПК		4,090	4,835
	Тощая кишка		8,904	11,367
	Подвздошная кишка		25,353	30,968
	Толстая кишка		67,730	84,382
Отношение мощностей Pi/Ps, %	Желудок	22,41	29,260	28,888
	ДПК	2,10	3,001	2,444
	Тощая кишка	3,35	6,437	6,288
	Подвздошная кишка	8,08	17,136	16,832
	Толстая кишка	64,04	44,166	45,548
Коэффициент сравнения Pi/Pi + 1	Желудок/ДПК	10,70	12,688	19,797
	ДПК/Тощая кишка	0,60	0,523	0,446
	Тощая/Подвздошная кишка	0,40	0,388	0,401
	Подвздошная/Толстая кишка	0,13	0,460	0,485
Коэффициент ритмичности Krim	Желудок	0,00	17,917	18,141
	ДПК	0,00	4,235	4,016
	Тощая кишка	0,00	6,840	7,205
	Подвздошная кишка	0,00	10,8098	11,105
	Толстая кишка	0,00	28,894	30,055

ния показателей ПЭГЭГ у обследованной больной приведены в таблице.

Суммарный уровень электрической активности (Ps) органов ЖКТ после лечения повысился, в том числе за счет возросшей электрической активности (Pi) толстой кишки. Электрическая активность (Pi/Ps) на частотах толстой кишки была меньше условной нормы как до, так и после лечения (снижение электрической активности указывает на функциональные нарушения эвакуации по толстой кишке), однако этот показатель после лечения был несколько выше, что говорит о положительной динамике. На частотах толстой кишки после лечения несколько возрос и такой показатель, как коэффициент ритмичности (Krim). И до, и после он был выше условной нормы ($12,6 \pm 4,4$). В то же время электрическая активность оставалась ниже условной нормы. Это может указывать на наличие непропульсивных сокращений, так как в случае пропульсивных должны одновременно повышаться ритмичность и электрическая активность. Обращает внимание также повышение коэффициента соотношения (Pi/Pi+1) как до, так и после лечения на уровне подвздошной/толстой кишки, что свидетельствует о дискоординации моторики ЖКТ в этих отделах. Динамика показателей ПЭГЭГ представлена на рис. 5–8.

Обсуждение результатов наблюдения

При применении ПЭГ 4000 (Форлак[®], «Бофур Ипсен Фарма», Франция) в течение 14 дней отмечена нормализация частоты стула у всех пациентов, а также исчезновение или значительное уменьшение других клинических проявлений запора. Оценка в динамике показателей ПЭГЭГ до и после лечения выявила недостоверное повышение электрической активности как всего ЖКТ (Ps), так и толстой кишки (Pi). Электрическая активность (Pi/Ps) желудка, тощей и подвздошной кишки превышала нормативные показатели как до, так и после лечения. Это может указывать на наличие у обследованных детей помимо хронического запора патологии верхних отделов ЖКТ.

Обращает внимание, что показатели электрической активности толстой кишки имели значения ниже нормы как до, так и после приема препарата. Это свидетельствует, с одной стороны, о необходимости обследования с помощью метода ПЭГЭГ более репрезентативной группы пациентов, а с другой, о целесообразности проведения в соответствии с имеющимися рекомендациями более длительного (до 3 мес) курса лечения ПЭГ 4000 [26].

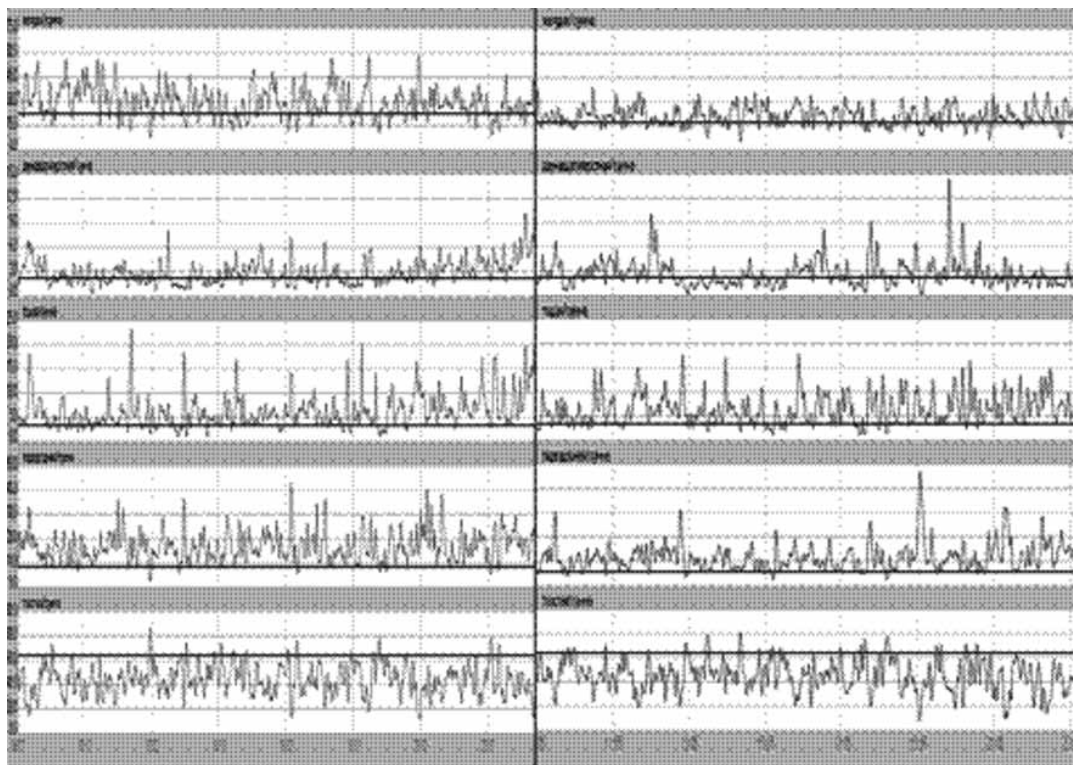


Рис. 5. Кривая P_i/P_s (%) до и после лечения, длительный мониторинг

На частотах толстой кишки показатель снижен как до, так и после лечения, однако отмечается тенденция к его росту, отражение чего находим в данных таблицы. Электрическая активность желудка и тонкой кишки значительно повышена, что может говорить о моторно-эвакуаторных нарушениях в этих отделах. После лечения данные показатели немного снижались. Отмечена положительная динамика

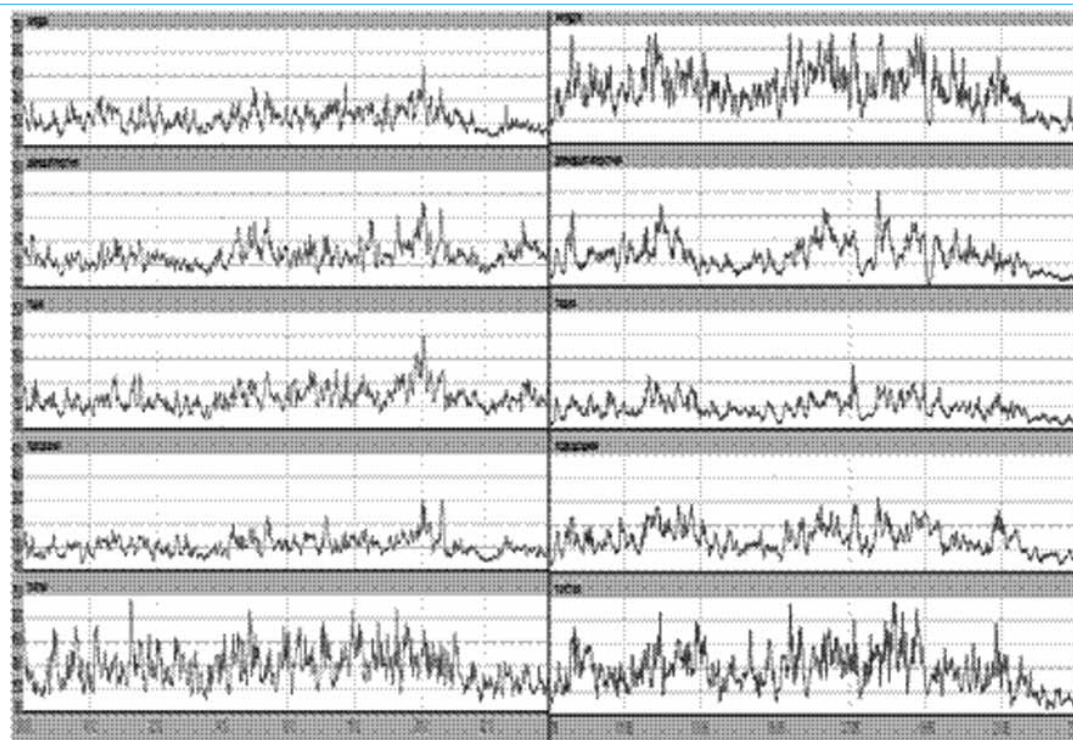


Рис. 6. Кривая Kритm до и после лечения, длительный мониторинг

Коэффициент ритмичности по каждому отделу выше условной нормы, особенно заметно его увеличение на частотах желудка и толстой кишки. После лечения показатель возрос на частотах желудка, тонкой и толстой кишки

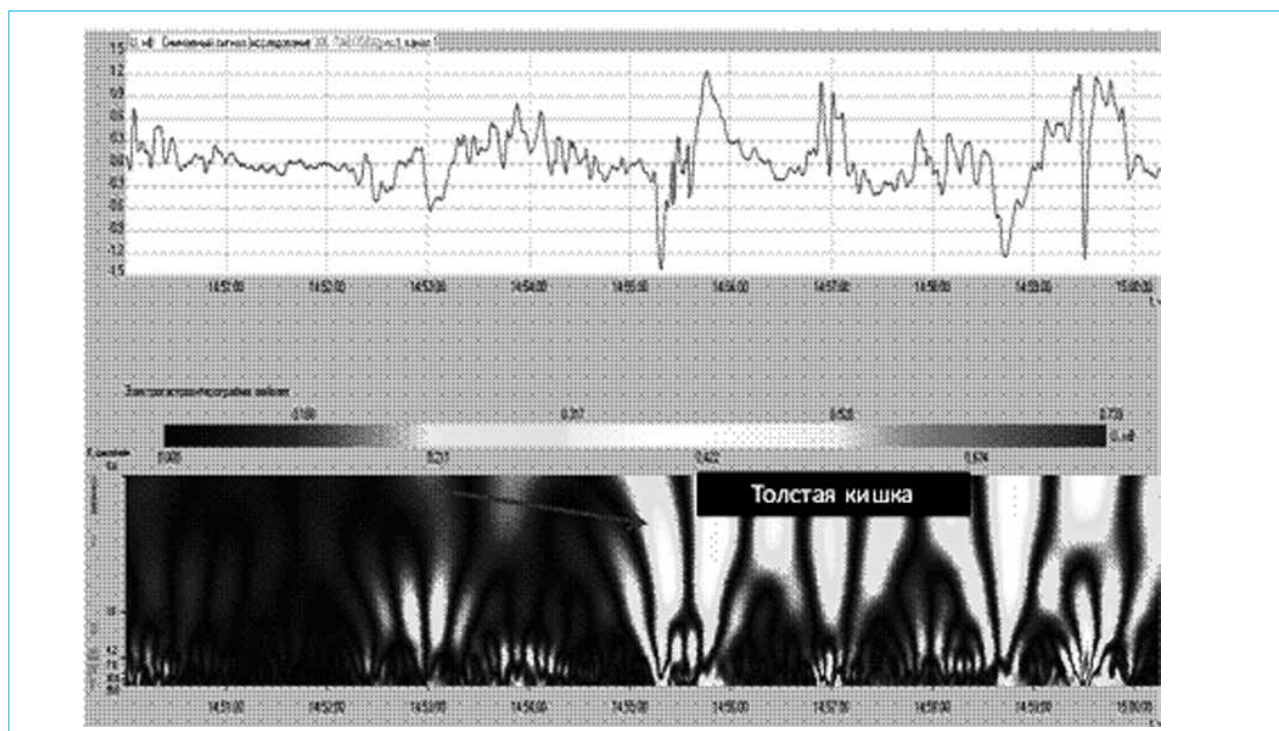


Рис. 7. Вейвлет-анализ. Период вне пищевой активности, дневное время
Стрелкой обозначены всплески вне пищевой активности на частотах толстой кишки, что может свидетельствовать о нарушении ее опорожнения (запор). Имеет значение также цветовая амплитуда сигнала — в данном случае она низкая, что подтверждает функциональный характер имеющихся нарушений

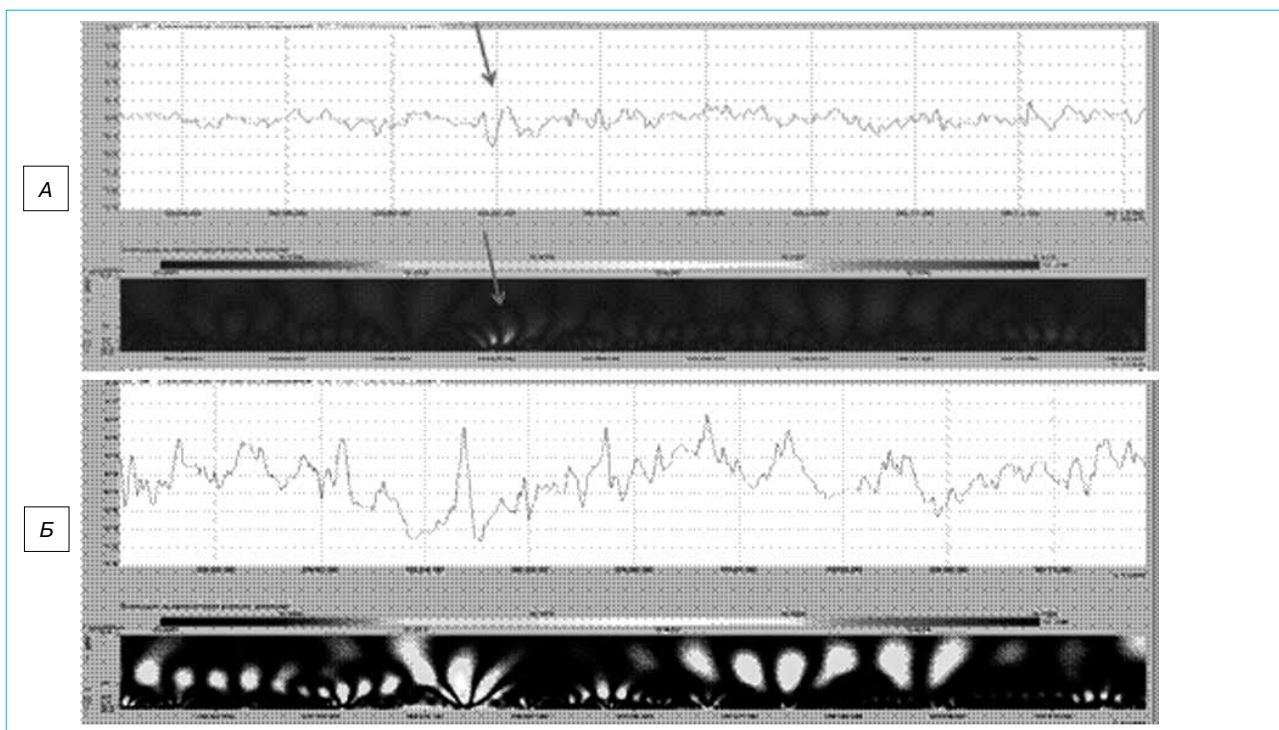


Рис. 8. А — Вейвлет-анализ. Моторная функция ЖКТ в ночное время вне пищевой активности
Стрелкой отмечен всплеск электрической активности, соответствующий ММК (мигрирующий миоэлектрический комплекс). Амплитуда всплесков снижена, они более редкие, чем в дневное время. Это норма для ночного времени.

Б — период пищеварительной активности. Ответ по желудку и гастроколический рефлюкс
После пищевой стимуляции отмечается амплитудный всплеск на частотах желудка и ДПК, затем через несколько минут на частотах толстой кишки (по продолжительности около 4 мин) — 1-я фаза гастроколического рефлюкса

Выводы

Большая молекулярная масса полиэтиленгликоля 4000 обусловлена длинными линейными полимерами, которые удерживают молекулы воды посредством водородных связей. В результате после перорального приема препарата увеличивается объем кишечного содержимого. Очевидно,

слабительное действие раствора поддерживается благодаря большому объему неабсорбированной жидкости, находящейся в просвете кишечника. С этой точки зрения представляется целесообразным обсуждение более продолжительных курсов лечения запоров препаратом осмотического действия с позиции формирования регулярного рефлекса на дефекацию и соответствующего стереотипа.

Список литературы

1. Felt B., Brown P., Coran A. et al. Functional constipation and soiling in children // Clin. Farm. Pract. — 2004. — N 6. — P. 709–730.
2. Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study // Dig. Liver Dis. — 2005. — Vol. 37. — P. 432–438.
3. Miele E., Simeone D., Marino A. et al. Functional gastrointestinal disorders in children: an Italian prospective survey // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P. 73–78.
4. Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence // Arch. Dis. Child. — 2007. — Vol. 92, N 6. — P. 486–489.
5. Saps M., Szteinberg M., di Lorenzo C. A prospective community-based study of gastroenterological symptoms in school-age children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2006. — Vol. 43, N 4. — P. 477–482.
6. Yong D., Beattie R.M. Normal bowel habit and prevalence of constipation in primary-school children // Ambulatory Child Health. — 1998. — Vol. 4. — P. 277–282.
7. Ludvigsson J.F. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children // Acta Paediatrica. — 2006. — Vol. 95, N 5. — P. 573–580.
8. De Araujo Sant Anna A.M., Calcado A.C. Constipation in school-aged children at public schools in Rio de Janeiro // Brazil J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1999. — Vol. 29, N 2. — P. 190–193.
9. Rajindrajith S., Devanarayana N.M., Mettananda S. et al. Constipation and functional faecal retention in a group of school children in a district in Sri Lanka // Sri Lanka J. Child Health. — 2009. — Vol. 38. — P. 60–64.
10. Садовничая Т.А. Особенности клинической картины хронических запоров у детей дошкольного возраста города Ставрополя: Материалы XII конгресса детских гастроэнтерологов России, 2005 г.
11. Комарова Е.В., Петрова А.В., Помапов А.С. и др. Нарушение моторики толстой кишки при хронических запорах у детей // Рос. педиатр. журн. — 2007. — № 4. — С. 28–30.
12. Tamini J., Benninga M. Pediatric clinical research will benefit from Rome III [Session IV: The Rome Criteria] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005. — Vol. 41 (suppl. 1). — P. 30–31.
13. Poenaru D., Roblin M., Duce S. et al. The pediatric bowel management clinic: Initial results of a multidisciplinary approach of functional constipation in children // J. Pediatr. Surg. — 1997. — Vol. 32, N 6. — P. 843–848.
14. Constipation in children and young people. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE clinical guideline 99. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, London, 2010
15. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // JPGN. — 2006. — Vol. 43. — P. 1–13.
16. Кабанова И.Н. Клиническое значение радионуклидных исследований в диагностике хронических запоров: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 234 с.
17. Минеева О.Д., Араблинский В.М. и др. Радионуклидное исследование эвакуаторной функции толстой кишки: Метод. рек. — М., 1984.
18. Diamant N.E., Kamm M.A., Wald A. et al. American Gastroenterologic Association technical review on anorectal testing techniques // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 735–60.
19. Смирнова Г.О., Силуянов С.В. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: Пособие для врачей. — М., 2009. — С. 4–8.
20. Смирнова Г.О., Силуянов С.В. Метод диагностики моторной и эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта: Метод. рек. — М., 2010. — С. 2–11.
21. Пономарёва А.П., Рачкова Н.С., Бельмер С.В., Хавкин А.И. Периферическая электрогастроэнтерография в детской гастроэнтерологии: Метод. аспекты. — М., 2007. — С. 5–19.
22. Дронова О.Б., Третьяков А.А., Казан И.И., Щетинин А.Ф. Периферическая компьютерная электрогастроэнтерография в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. — М., 2011. — С. 12–16.
23. Махов В.М., Береснева Л.А. Системные факторы при хроническом запоре // Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 40–44.
24. Янова О.Б. Особенности течения и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сочетающейся с функциональным запором: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2009. — 25 с.
25. Смирнова Г.О. Нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта у хирургических больных: диагностика, выбор метода лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 2011. — 38 с.
26. Инструкция по применению лекарственного препарата Форлак® (FORLAX®, Бофур Ипсен Фарма, Франция, 28100 Дрё)

УДК 616.36-004.7-07

Новые направления в изучении алкогольной болезни печени

И.И. Комкова, М.С. Жаркова, М.В. Маевская

(ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

Recent trends in studying of alcohol-induced liver disease

I.I. Komkova, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Проанализировать основные эпидемиологические тенденции возникновения алкогольной болезни печени, механизмы ее развития, смертность в данной популяции больных. Рассмотреть возможность использования новых мишеней для терапии заболевания.

Основные положения. Злоупотребление алкоголем является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте. В исследованиях показано, что существует значительная разница в уровне смертности от цирроза печени между странами Европы. К факторам риска заболевания относятся: количество употребляемого алкоголя, его вид, кратность употребления, женский пол, избыточная масса тела. Кроме повреждающего эффекта в ответ на поступление алкоголя запускаются процессы защиты и регенерации печени через активацию рецепторов IL-6, IL-22, системы STAT-белков. Изучен механизм действия TNF α , приводящий к апоптозу гепатоцитов через активацию кислой сфингомиелиназы.

Заключение. В качестве новых мишеней для терапии алкогольной болезни печени возможно использование кислой сфингомиелиназы, воздействие на фенотип клеток Купфера, на каннабиноидные рецепторы. При лечении больных с тяжелым алкогольным гепатитом активно применяются кортикостероиды, значительно увеличивающие 28-дневную выживаемость. Для повышения эффективности лечения острого алкогольного гепатита рассматривается вопрос добавления к стандартной терапии глюкокортикостероидами IL-22.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, IL-6, IL-22, STAT3, поляризация купферовских клеток, CB1, CB2.

The aim of review. To analyze main epidemiologic tendencies of development of alcoholic liver disease, mechanisms of its development, mortality in this population of patients. To discuss an option of new targets for treatment of this disease.

Original positions. Alcohol abuse is the third leading cause of morbidity and mortality in the young age. In the studies it was demonstrated, that there is significant difference in death rate of liver cirrhosis between European countries. Disease risk factors include: amount of taken alcohol, its type, frequency of use, female gender, excessive body weight. Besides damaging effect, in response to admission of alcohol processes of protection and neogenesis of the liver through activation of IL-6, IL-22 receptors, STAT-proteins system are initiated. Mechanism of TNF α action, resulting in apoptosis of hepatocytes through activation of acidic sphingomyelinase is investigated.

Conclusion. Application of acidic sphingomyelinase, influence on Kupffer's cells phenotype, cannabinoids receptors as new targets for treatment of alcoholic liver disease is possible. At treatment of patients with severe alcohol-induced hepatitis corticosteroids considerably increasing 28-day's survival rate are actively applied. To increase efficacy of treatment of acute alcoholic hepatitis the issue of addition to standard treatment by glucocorticosteroids IL-22 is taken into account.

Key words: alcoholic liver disease, IL-6, IL-22, STAT3, Kupffer's cells polarization, CB1, CB2

Комкова Инна Игоревна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Контактная информация для переписки: pushman34@yandex.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, отделение гепатологии

Жаркова Мария Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-терапевт отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Контактная информация для переписки: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, отделение гепатологии

Актуальность проблемы заставляет многих исследователей углубляться в вопросы патогенеза алкогольной болезни печени и искать новые возможности лечения. В декабре 2010 г. в Греции прошла монотематическая конференция, на которой большое внимание уделялось распространенности данного заболевания в странах Восточной и Западной Европы, обсуждались тенденции к росту заболеваемости в одних странах и снижению в других. Несмотря на длительную историю существования болезни, продолжается активное изучение патогенетических механизмов ее развития с целью поиска новых мишеней для терапии.

Злоупотребление алкоголем является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте, уступая лишь табакокурению и гипертонии. Пик смертности, связанной с употреблением алкоголя, в Европе выпадает на возраст 15–29 лет. Одна из 4 смертей среди молодых мужчин приходится на алкоголь, причем чаще всего непосредственной причиной смерти являются ДТП, убийства, насилие. Среди женщин этого возраста 1 из 10 смертей связана с алкогольным опьянением [31].

Существенная медико-социальная значимость алкогольной болезни печени обусловлена еще и тем, что она стоит на втором месте (33%) среди причин трансплантации печени в Европе. Лидирующую позицию занимают вирусные гепатиты (38%). На третьем месте (10%) — первичный билиарный цирроз печени (ЦП) [8].

Исследователи отмечают значительную разницу в уровне смертности от цирроза печени между странами Европы. Более высокие ее показатели в восточных европейских странах по сравнению с западными — преимущественно среди лиц в возрасте до 45 лет [37]. На рис. 1 представлены страны с тенденцией к снижению смертности от ЦП.

В России уровень смертности от цирроза печени к 2010-му году составил 50 человек на 100 тыс. населения. После РФ особую обеспокоенность вызывают страны бывшего Советского Союза — Литва, Эстония, Латвия, которые наряду с Россией относятся к странам с тенденцией к повышению смертности от ЦП (рис. 2). Как следует из доклада Минздравсоцразвития «Состояние и совершенствование наркологической службы РФ» (октябрь 2010 г.), по уровню потребления алкоголя на душу населения наша страна по-прежнему лидирует в мире. Среднедушевое потребление алкогольной продукции в перерасчете на этиловый спирт составляет в России около 15 л на человека в год. Эксперты констатируют некоторую наметившуюся положительную динамику по отношению к 2008-му году в связи со снижением данного показателя с 18 до 15 л. Тем не менее, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, если потребление чистого алкоголя на душу населения превышает 8 л в год, то это уже опасно для здоровья граждан. Каждый добавочный литр сверх предела, установленного ВОЗ, уносит 11 месяцев жизни у мужчин и 4 месяца у женщин.

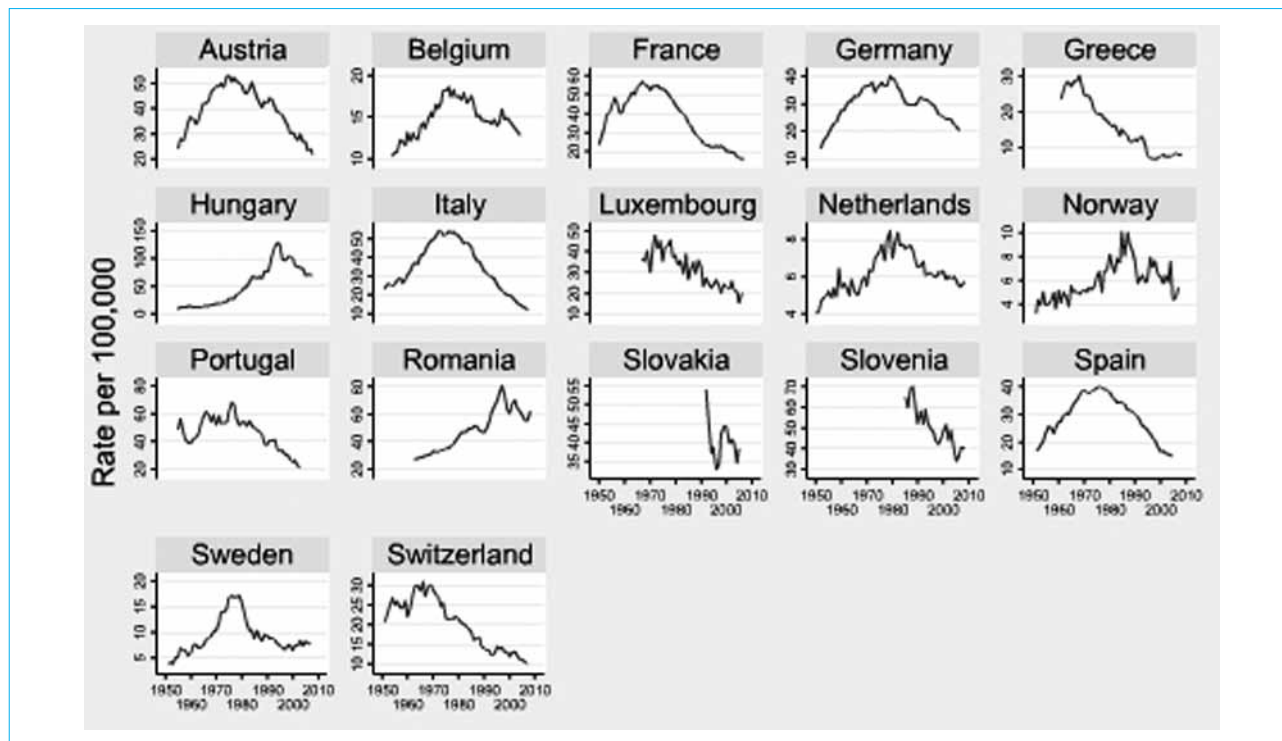


Рис. 1. Страны с тенденцией к снижению смертности от цирроза печени за период с 1950 по 2008 г. (Leon D., EASL Greece, 2010). <http://www.multiwebcast.com/easl/2010/athens>

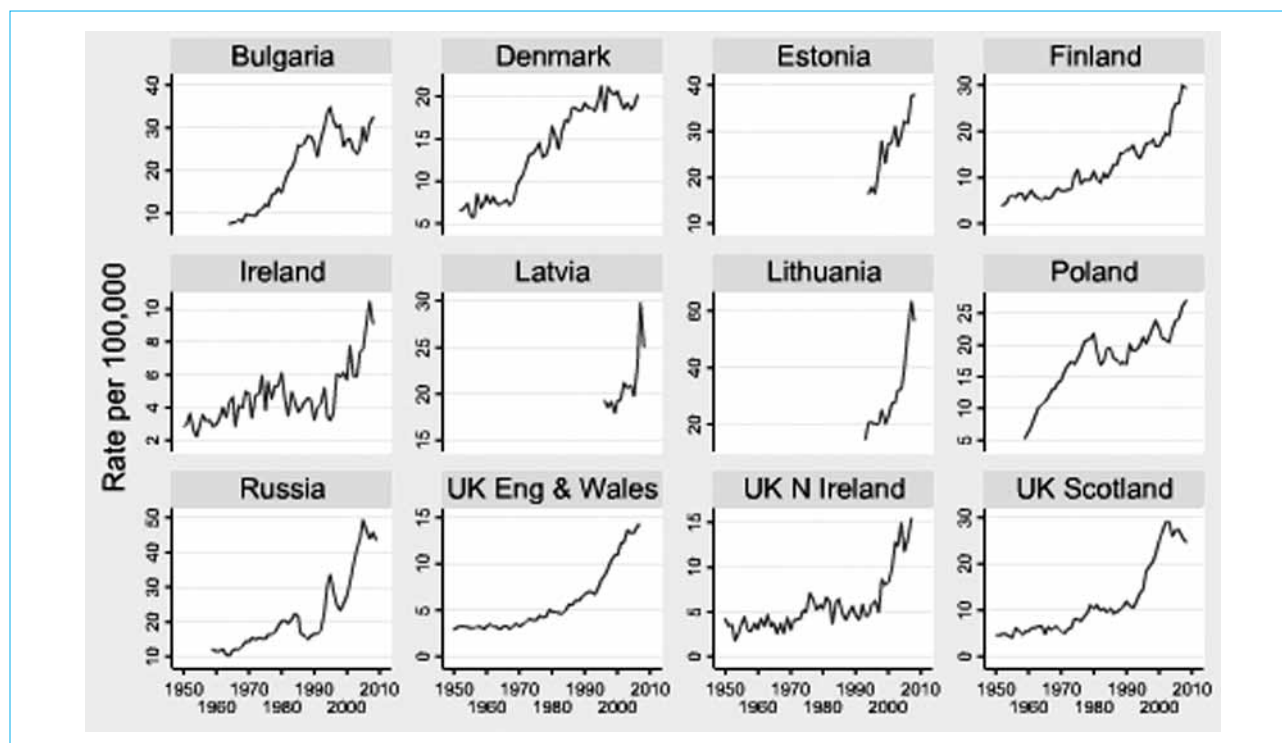


Рис. 2. Страны с тенденцией к повышению смертности от цирроза печени за период с 1950 по 2008 г. (Leon D., EASL Greece, 2010). <http://www.multiwebcast.com/easl/2010/athens>

Факторы, повышающие риск возникновения алкогольной болезни печени

В отличие от многих других гепатотоксинов вероятность развития и прогрессирования алкоголь-индуцированного повреждения печени не носит абсолютно дозозависимый характер, так как болезнь возникает только у части больных. В этом аспекте были выделены определенные факторы риска прогрессирования алкогольной болезни печени. На первый план, конечно, выходит количество употребляемого алкоголя, но и здесь зависимость между дозой алкоголя и развитием повреждения печени не совсем закономерна [3]. Исследователи называют приблизительные дозы этанола, приводящие к развитию цирроза: для мужчин >60 – 80 г алкоголя в день в течение 10 лет и более, для женщин >20 г в день. Тем не менее, употребление алкоголя даже в этих количествах вызывает цирроз печени только у 6–41% людей.

На развитие заболевания печени влияет также и вид употребляемого алкогольного напитка. Проведенное в Дании исследование с участием 30 тыс. человек показало, что употребление пива и других спиртосодержащих напитков по сравнению с вином повышало риск возникновения поражения печени в 2,5 раза [5].

Широко известно и то, что употребление алкоголя вне приемов пищи увеличивает шансы получить алкогольную болезнь печени в 3,4 раза

[6]. Кроме того, доказано, что лица, ежедневно принимающие алкоголь, подвержены развитию заболевания печени в 2,5 раза чаще, нежели выпивающие только по выходным дням [16].

Исследователи акцентируют внимание и на том факте, что женщины в 2 раза более предрасположены к алкоголь-индуцированной гепатотоксичности. У них может развиваться более тяжелое поражение печени при употреблении более низких доз алкоголя и меньшем по продолжительности. Это объясняется разницей в содержании алкогольной дегидрогеназы желудка между мужчинами и женщинами, более высоким распределением жировой ткани у женщин, зависимостью скорости всасывания алкоголя от фазы менструального цикла [4].

Кроме этих факторов, на течение заболевания печени влияет также индекс массы тела (ИМТ). В 2010 г. получены результаты проспективного когортного исследования [22] длительностью 6 лет с включением 1 млн 230 тыс. женщин (средний возраст 56 лет). При обработке результатов учитывались количество употребляемого алкоголя, количество выкуриваемых сигарет, социально-экономический статус и уровень физической активности. Среди женщин с ИМТ от 22,5 до 25 kg/m^2 , принимавших алкоголь в количестве менее 70 г этанола в неделю, абсолютный риск развития ЦП на 1000 женщин в течение 5 лет составил 0,8 (рис. 3). Данный показатель увеличивался до 1,0 в случае ИМТ выше 30. При употреблении более 150 г в неделю такой риск составил 2,7 и

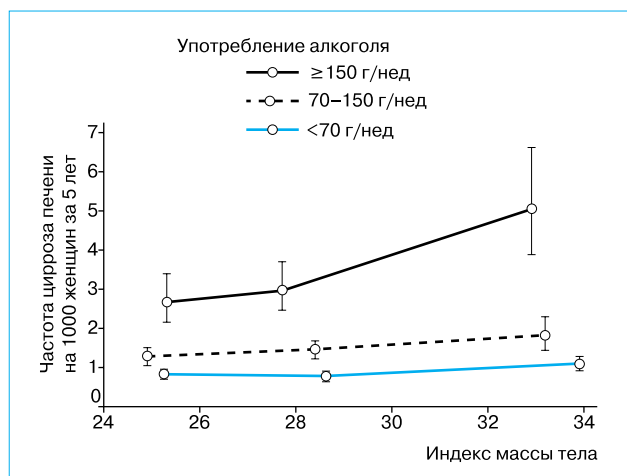


Рис. 3. Индекс массы тела и развитие цирроза печени у женщин, употребляющих алкоголь (Liu B. et al., BMJ, 2010)

5,0 соответственно. Основываясь на полученных данных, авторы пришли к заключению, что избыточная масса тела влияет на развитие цирроза у женщин, употребляющих алкоголь.

Сочетание ожирения и злоупотребления алкоголем отрицательно сказывается и на выживаемости таких больных. Дополнительный риск смертности при наличии избыточной массы тела меньше (1,29) по сравнению с тем же риском (3,66) при злоупотреблении алкоголем — 120 г этанола и более в неделю; значительно повышается этот показатель (9,53) при комбинации указанных факторов [15].

Патогенез алкогольной болезни печени

В патогенезе алкогольной болезни печени можно выделить следующие основные звенья: токсическое действие алкоголя и его метаболитов, окислительный стресс, воспаление и иммунный ответ, фиброгенез.

Наибольший вклад в развитие иммунного воспаления вносит иннатная, или врожденная, иммунная система, реализующая свое действие через фагоцитирующие клетки — нейтрофилы, моноциты, макрофаги (клетки Купфера), лимфоциты (*натуральные киллеры* — NK), а также через гуморальные факторы — комплемент, *интерфероны* (IFN), *паттерн-распознающие рецепторы* (PRRs), *толл-подобные рецепторы* (TLR) [29].

Клиническими доказательствами участия адаптивной иммунной системы в патогенезе алкогольной болезни печени являются обнаружение циркулирующих антител к измененным алкоголем собственным гепатоцитам, поликлональная гиперпродукция γ -глобулинов, выявление в ткани печени CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, продукция

IFN- γ и TNF α в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов [7, 35].

Под действием этанола в клетках печени развивается окислительный стресс, заключающийся в деградации полиненасыщенных жирных кислот реактивными формами кислорода, накоплении продуктов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), в частности *малондиальдегида* (MDA), производных *малондиальдегида* — *ацетальдегида* (MAA) и др. MDA и MAA способны реагировать с ДНК, изменяя структурные белки, вследствие чего последние приобретают антигенные свойства, стимулируя образование антител [27].

При подробном рассмотрении влияния алкоголя на регуляцию иннатной иммунной системы можно отметить, что в ответ на поступление этанола наблюдается избыточный бактериальный рост в кишечнике (преимущественно за счет грам-негативной флоры), увеличивается проницаемость кишечной стенки, в результате чего в систему воротной вены поступает значительное количество *липополисахарида* (LPS). Когда LPS-эндотоксин попадает в кровь портальной вены, он связывается с LPS-связывающим белком. LPS–LPS-связанный протеиновый комплекс связывается с рецептором CD14 клеточной мембраны купферовских клеток печени. Активация клеток Купфера LPS-эндотоксином требует наличия трех клеточных протеинов: CD14 (известный также как антиген дифференцировки моноцитов), toll-подобный рецептор 4 (TLR4), и протеин MD2, который ассоциируется с TLR4 для связывания с LPS–LPS-связанным протеином.

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) способствуют активации, миграции и делению звездчатых клеток печени, увеличивая печеночный фиброз.

В гепатоцитах этанол превращается в ацетальдегид под действием цитозольного фермента *алкогольдегидрогеназы* (ADH) и *микросомального фермента цитохрома P-450 2E1* (CYP2E1). Ацетальдегид превращается в ацетат. Эти реакции производят NADH и тормозят окисление триглицеридов и жирных кислот. Реактивные формы кислорода (ROS), выработанные CYP2E1, вызывают перекисное окисление липидов и образование белковых карбониллов. Продукты ПОЛ могут соединяться с ацетальдегидом и протеинами с образованием неоантигенов, которые способны стимулировать аутоиммунный ответ.

Торможение протеосом уменьшает катаболизм поврежденных белков и может способствовать накоплению цитокератина и образованию телец Мэллори. Уменьшение числа ферментов, превращающих гомоцистеин в метионин, повышает концентрацию гомоцистеина, подвергая стрессу эндоплазматический ретикулум. Активация Fas и *TNF рецептора 1* (TNF-R1) стимулирует каспа-

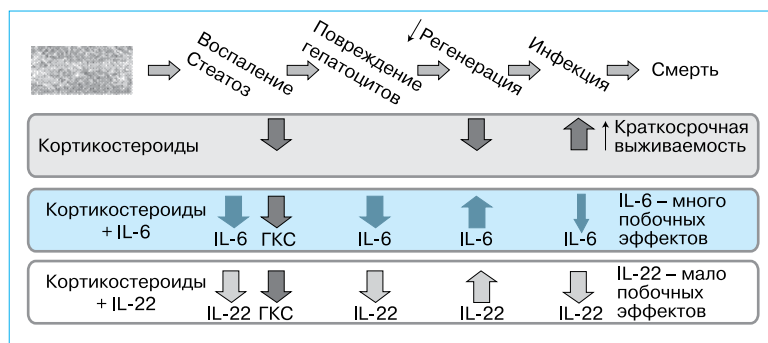


Рис. 4. Лечение алкогольного гепатита

зу 8, вызывая повреждение митохондрий и открытие митохондриальных транспортных пор (МТП), высвобождение цитохрома С и активацию каспаз, которые способствуют апоптозу. Активация TNF-R1 ведет к активации ядерного фактора κB (NF- κB) и экспрессии генов, поддерживающих выживание клеток. Этанол приводит также к активации системы комплемента (преимущественно C3 и C5 его компонентов), препятствует антифибротическому эффекту натуральных киллеров [14, 32, 35].

Кроме повреждающего эффекта в ответ на поступление этанола запускаются процессы защиты и регенерации печени через активацию рецепторов IL-6, системы STAT-белков, что ведет к пролиферации гепатоцитов и оказывает гепатопротективный эффект [33].

У мышей с заблокированным IL-6, как показано в исследованиях В. Gao и соавт., более выражены явления стеатоза печени. При последующем искусственном введении IL-6 таким мышам явления стеатоза регрессируют [37].

Рецепторы к IL-6 присутствуют на мембранах практически всех многоядерных клеток. При соединении IL-6 со специфическим рецептором происходит активация JAK-киназ (фосфотирозинкиназы), в результате чего неактивные мономеры STAT-белков фосфорилируются, преобразуясь в димеры, транслоцируются в ядро клетки, запуская процесс транскрипции кодируемых генов. Таким образом, взаимодействие LPS с рецепторами макрофагов приводит к выбросу цитокинов, в частности TNF α , вследствие чего развиваются воспаление, стеатоз, некроз гепатоцитов. IL-6, взаимодействуя со STAT-белками, тормозит развитие воспалительных процессов и альтерации ткани печени, играя гепатопротективную роль в патогенезе алкогольного повреждения печени [10, 20, 33, 36].

Исходя из сказанного, можно заключить, что эндогенный IL-6 играет ключевую роль в защите печени при алкоголь-индуцированном стеатозе, улучшает регенерацию гепатоцитов и репарацию ДНК.

In vivo курсы терапии с применением IL-6 уменьшают жировую инфильтрацию печени, сни-

жают летальность при алкогольном гепатите. IL-6 вырабатывается практически всеми многоядерными клетками, рецепторы к нему экспрессируются также повсеместно. Таким образом, использование IL-6 в терапии алкогольного гепатита сопряжено с большим количеством побочных эффектов, тогда как IL-22, обладающий сходными с IL-6 свойствами, вырабатывается НК-клетками, активированными Т-клетками, Th17. Рецепторы IL-22 присутствуют преимущественно на гепатоцитах, что позволяет избежать большого количества нежелательных явлений [19].

На рис. 4 представлены схемы лечения алкогольного гепатита тяжелого течения (индекс Мэддрей более 32): стандартная терапия с использованием глюкокортикостероидов (ГКС), комбинации последних с IL-6, IL-22. Видно, что сочетание с IL-22 позволяет увеличить противовоспалительное действие ГКС, препятствует связанному с их применением развитию побочных эффектов (присоединение инфекции, снижение регенераторных способностей гепатоцитов). Кроме того, как говорилось выше, само по себе использование IL-22 не сопряжено с развитием большого количества нежелательных явлений [37].

Остановившись более подробно на развитии оксидативного стресса, можно отметить, что липополисахарид через NADPH-оксидазу активирует NF κB .

NADPH-оксидаза — клеточный мембрано-связанный мультимолекулярный ферментный комплекс, локализующийся на плазматической мембране и в некоторых органеллах. Особенно обогащены им макрофаги (фагоцитирующие клетки). Реакция, катализируемая оксидазой, заключается в окислении NADPH до NADP внутри клетки с переносом электронов на другую сторону клеточной мембраны и в образовании на наружной стороне клетки супероксидного радикала из кислородной среды.

NADPH-оксидаза опосредует продукцию активных форм кислорода, играет ведущую роль в развитии воспалительной активности купферовских клеток. Оксидантная активность клеток Купфера через ядерный фактор κB вызывает повышение продукции TNF α , а он, в свою очередь, индуцирует нейтрофильную инфильтрацию и стимулирует продукцию митохондриями оксидантов в гепатоцитах, что ведет к развитию апоптоза [32, 35].

На рис. 5 подробно изложен механизм действия TNF α , который через активацию кислой сфингомиелиназы (ASMase) приводит к апоптозу гепатоцитов. Кислая сфингомиелиназа является лизосомной фосфодиэстеразой, катализирующей реакцию распада сфингомиелина на церамид и фосфохолин. Сфингомиелин синтезируется

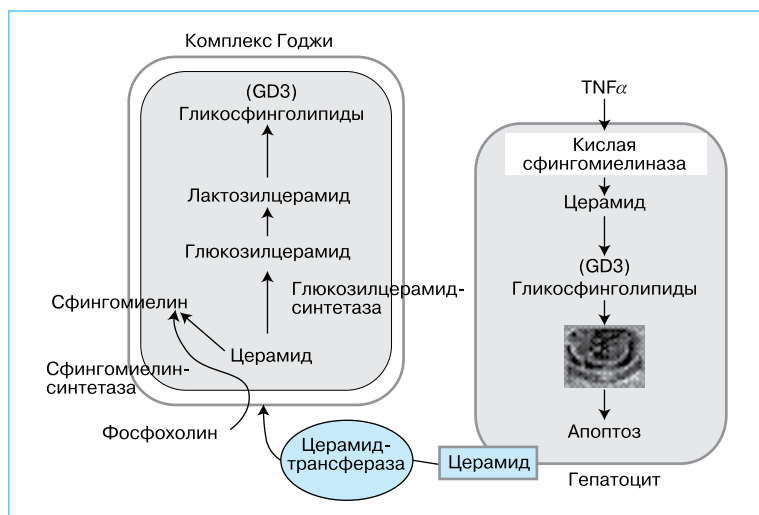


Рис. 5. Механизм действия TNF, приводящий к апоптозу гепатоцитов через активацию кислой сфингомиелиназы

в люменах аппарата Гольджи. Существует пул сфингомиелина, который участвует в апоптозе. Церамиды — важный компонент клеточной мембраны, подкласс липидных молекул, состоящих из сфингозина и жирной кислоты, соединенных амидной связью, ингибирующих клеточную пролиферацию и стимулирующих апоптоз. Гликофинголипиды регулируют рост и апоптоз клеток [12, 14, 28].

В плазматических мембранах клеток всех типов локализованы специфические рецепторы $TNF\alpha$, присоединение к ним молекулы цитокина запускает активацию каскада протеинкиназ, $NF\kappa B$, ASMase. На активность последней влияет уровень окислительных процессов в клетке. Оптимум действия приходится на pH 4,4–4,8.

В то же время при активации ASMase, накоплении церамида снижается содержание естественных антиоксидантов клетки — аденозил-метионинтрансферазы, S-аденозил-L-метионина, глутатиона, что в итоге приводит к гибели клетки [11].

S-аденозил-L-метионин (SAdMe) — активный метаболит аминокислоты метионина. Его молекула включена в биохимические реакции как донор метильной группы (метилирование фосфолипидов в составе липидного слоя клеточных мембран), как непосредственный предшественник физиологических тиоловых соединений — цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А (транссульфирование), как предшественник полиаминов — путресцина, стимулирующего регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов. Роль данной молекулы в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени обсудим ниже.

Апоптоз и повреждение гепатоцитов стимулируют фиброгенетическую активность печеночных миофибробластов. Клетки воспаления (лимфоци-

ты, полиморфноядерные клетки) активируют звездчатые клетки к продукции коллагена.

Показано, что этанол-индуцированный стеатоз печени у мышей с заблокированной кислой сфингомиелиназой представлен аккумуляцией холестерина и сфингомиелина, тогда как у мышей дикого типа преобладают триглицериды и свободные жирные кислоты, принимающие наиболее активное участие в ПОЛ и развитии оксидативного стресса [37].

Кроме того, мыши с заблокированной ASMase резистентны к воздействию LPS. У мышей дикого типа, получавших этанол, при добавлении LPS резко повышается уровень аланиновой трансаминазы, у мышей же с заблокированной кислой сфингомиелиназой отмечается незначительное повышение фермента [37].

Таким образом, ASMase участвует в процессах апоптоза и фиброгенеза, регулирует этанол-индуцированный стеатоз, а также увеличивает чувствительность к LPS. Жировой гепатоз при недостатке ASMase характеризуется аккумуляцией холестерина и сфингомиелина, а уровень свободных жирных кислот и триглицеридов, напротив, снижается [37]. В связи с переносимостью выше предполагается использовать данный фермент в качестве мишени для терапии алкогольной болезни печени.

Метаболизм алкоголя провоцирует печеночный фиброгенез, индуцируя генетическую матрицу миофибробластов путем стимуляции фибронектина, генов коллагена $\alpha 1$ и $\alpha 2$, что приводит к увеличению выработки TGF- β .

На систематическое поступление алкоголя в организм стеллатные клетки отвечают выработкой эндогенного каннабиноида 2-AG (2-арахидонил-глицерина), который, связываясь с CB1 рецепторами в гепатоцитах, провоцирует развитие стеатоза. Показано, что печеночные миофибробласты с заблокированным CB1 рецептором более чувствительны к апоптозу [17].

У мышей с заблокированным CB1 рецептором отмечено уменьшение выраженности фиброза. Инактивация CB1 рецептора ограничивает прогрессирование процесса путем стимуляции апоптоза печеночных миофибробластов [37].

Установлено, что существуют два основных фенотипа купферовских клеток: M1, реализующийся под действием LPS, проявляющийся производством провоспалительных цитокинов, что в результате приводит к фиброзу, и M2, характеризующийся продукцией противовоспалительных цитокинов и ферментов. Таким образом, культура печеночных миофибробластов с M1-поляризованными клетками Купфера приводит к увеличению уровня коллагена, что вносит

вклад в развитие фиброза печени. При ограничении M1-поляризации выраженность фиброза уменьшается [13, 25].

Блокада CB2 рецептора приводит к усилению печеночного фиброгенеза. CB2 рецептор обладает антифибротическими свойствами. Механизм CB2-опосредованных антифибротических эффектов: CB2 экспрессируется на печеночных миофибробластах, вызывая их апоптоз [18]. Он экспрессируется также на клетках Купфера. CB2 рецепторы оказывают благотворное влияние на алкоголь-индуцированное воспаление путем ограничения M1-поляризации купферовских клеток.

Основное свойство CB2 рецепторов — снижение аккумуляции печеночных миофибробластов путем стимуляции их апоптоза. Уменьшение M1-поляризации клеток Купфера и как результат снижение активности воспалительного процесса приводит к уменьшению выраженности фиброза [23, 25].

В основе механизмов этанол-индуцированного фиброза печени лежат взаимодействия паренхиматозных, иммунных, фиброгенетических клеток. Для уменьшения воспалительного ответа в качестве мишени для терапии планируется воздействовать на фенотип клеток Купфера, сдвигая их поляризацию в сторону противовоспалительного M2 фенотипа, а с целью уменьшения фиброза — воздействовать на печеночные миофибробласты, снижая их аккумуляцию путем стимуляции апоптоза.

Тактика лечения тяжелого алкогольного гепатита

Неоспорим тот факт, что фундамент ведения пациентов с алкогольной болезнью печени составляет абстиненция. Во многих клинических исследованиях абстиненция приводила к регрессу гистологических изменений в ткани печени, уменьшала давление в портальной системе, улучшала выживаемость и прогноз на всех стадиях заболевания. Причем у значительной части пациентов улучшение состояния наблюдалось быстро, уже в течение 3 мес.

Другим компонентом лечения является заместительная терапия отдельными витаминами и минералами (витамины А, D, тиамин, пиридоксин, фолаты, цинк). В более тяжелых случаях может потребоваться нутритивная энтеральная поддержка [2]. Правильно подобранное питание улучшает азотистый баланс и способствует нормализации показателей печеночных тестов.

В клинической практике при лечении больных с алкогольным поражением печени широкое применение нашел S-аденозил-L-метионин (SAMe, Гептрал), что вполне закономерно, учитывая свойства и механизм действия данной молекулы [1, 2]. SAMe участвует в реакциях нескольких типов, в том числе трансметилировании и транссульфури-

ровании. Нарушение последней реакции приводит к дефициту глутатиона, который является важным клеточным антиоксидантом. SAMe необходим для уменьшения токсичности свободных радикалов, образующихся при воздействии различных токсинов, включая алкоголь. Результаты исследования группы J.M. Mato продемонстрировали достоверное увеличение выживаемости больных алкогольным циррозом классов А и В по Child–Pugh на фоне длительного приема SAMe по сравнению с плацебо [27]. Проводятся некоторые экспериментальные работы по изучению указанной молекулы применительно к лечению алкогольного поражения печени, однако требуются крупные, хорошо спланированные клинические исследования.

Несмотря на некоторые противоречивые сведения относительно применения глюкокортикоидов при тяжелом алкогольном гепатите (индекс Мэддрей >32), препараты этой группы остаются терапией первой линии в лечении таких пациентов. В 2011 г. опубликованы результаты мета-анализа, сравнивающего эффективность терапии кортикостероидами (преднизолон 40 мг/сут) против плацебо в последних пяти рандомизированных контролируемых исследованиях [26]. Анализ показал, что ГКС значительно повышали 28-дневную выживаемость больных с тяжелым алкогольным поражением печени по сравнению с симптоматической терапией. В этих исследованиях использовался индекс Лилль для оценки ответа на терапию глюкокортикоидами в течение первой недели и при расчете индекса учитываются такие показатели, как альбумин, креатинин, динамика уровня билирубина, МНО. Наибольшая 28-дневная выживаемость наблюдалась в группе пациентов, ответивших на терапию (индекс Лилль $\leq 0,16$). В то же время ГКС не оказывали существенного влияния на прогноз заболевания у больных, не отвечающих на лечение в течение первой недели (индекс Лилль $\geq 0,56$).

Широкое применение гормональных препаратов у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом ограничено, прежде всего из-за опасения развития инфекционных осложнений. Исследование с включением 246 больных, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, не выявило существенной разницы в частоте инфекций до и после начала лечения стероидами (25,6 против 23,7%) [24]. В случае выявления инфекционного осложнения дополнительно к лечению ГКС назначалась антибактериальная терапия. Инфекции чаще возникали в группе не отвечающих на лечение стероидами (42,5%) по сравнению с ответившими на него (11,1%).

Таким образом, исследователи пришли к выводу, что скрининг инфекций необходим у таких пациентов, но выявление инфекции не является противопоказанием для назначения глюкокортикоидов. Отсутствие ответа на терапию сте-

роидами служит ключевым фактором в развитии инфекции и предиктором выживаемости.

Заключение

Злоупотребление алкоголем является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте. Пик смертности, связанной с употреблением алкоголя, в Европе приходится на возраст 15–29 лет. Намети́лась тенденция к разделению стран Европы по уровню смертности: более высокая она в восточных регионах, преимущественно в группе лиц в возрасте до 45 лет.

Среди факторов риска возникновения алкогольной болезни печени наряду с количеством употребляемого алкоголя, его видом, кратностью употребления, женским полом внимание исследователей обращено на повышенную массу тела. Сочетание избыточной массы тела и употребления алкоголя повышает уровень смертности от заболевания печени почти в 10 раз.

Следует отметить, что в качестве новых мишеней для терапии алкогольной болезни печени воз-

можно использование кислой сфингомиелиназы, воздействие на фенотип клеток Купфера, сдвигая их поляризацию в сторону противовоспалительного M2 фенотипа, воздействие на каннабиноидные рецепторы с целью ограничения фиброгенеза путем стимуляции апоптоза печеночных миофибробластов.

Для повышения эффективности терапии острого алкогольного гепатита с индексом Мэддрей >32 рассматривается вопрос добавления к стандартной терапии глюкокортикостероидами IL-22. В лечении больных с тяжелой формой заболевания кортикостероиды остаются терапией первой линии. Они значительно повышают 28-дневную выживаемость в данной группе больных.

Известно, что тяжелый алкогольный гепатит связан с повышенным риском возникновения инфекций. Однако опасение развития инфекционных осложнений не должно служить противопоказанием для назначения кортикостероидов. Необходимо помнить, что отсутствие ответа на терапию стероидами является ключевым фактором в развитии инфекции и предиктором выживаемости.

Список литературы*

1. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практических врачей. — М.: Литтерра, 2009.
2. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В.* Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 5. — С. 8–13.
3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — С. 85–118.
4. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. — Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 1–10.
5. *Becker U, Grønbaek M, Johansen D, Sørensen TI.* Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology*. 2002; Apr;35(4): 868–75.
6. *Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al.* Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845–50 doi:10.1136/gut.41.6.845.
7. *Bone-Larson CL, Simpson KJ, Colletti LM, et al.* The role of chemokines in the immunopathology of the liver. *Immunol Rev*, 2000; 177: 8–20.
8. *Burra P, Senzolo M, Adam R, et al.* Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Europe: A Study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *American Journal of Transplantation*, 2010; 10; 1: 138–48.
9. *Dey A, Cederbaum AI.* Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology*. 2006; 43(2) Suppl 1: 63–74.
10. *Gao B.* Cytokines, STATs and liver disease. *Cell Mol Immunol*. 2005; 2(2): 92–100.
11. *García-Ruiz C., Colell A., Mari M., et al.* Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 11369–77.
12. *García-Ruiz C., Colell A., Paris R., Fernández-Checa J.C.* Direct interaction of GD3 ganglioside with mitochondria generates reactive oxygen species followed by mitochondrial permeability transition, cytochrome c release and caspase activation. *FASEB J.* 2000; 14: 847–58.
13. *Gordon S.* Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003; Jan; 3(1):23–35.
14. *Hannun YA, Luberto C, Argraves KM.* Enzymes of sphingolipid metabolism: from modular to integrative signaling. *Biochemistry*. 2001; 40: 4893–903.
15. *Hart C, Morrison D, Batty G, et al.* Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010; 340: 1240.
16. *Hatton J, Burton A, Nash H, et al.* Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction*. 2009; 104; 4:587–92.
17. *Jeong W.I., Osei-Hyiaman D., Park O., et al.* Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.*
18. *Julien B., Grenard P., Teixeira-Clerc F., et al.* Anti-fibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology*. 2005; 128: 742–55.
19. *Ki S.H., Park O., Zheng M., et al.* Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology*. 2010; Oct;52(4): 1291–300.
20. *Kovalovich K., DeAngelis R.A., Li W., et al.* Increased toxin-induced liver injury and fibrosis in interleukin-6-deficient mice. *Hepatology*. 2000; 31: 149.
21. *Kroemer G., Reed J.C.* Mitochondrial control of cell death. *Nat. Med.* 2000; 6: 513–9.
22. *Liu B. et al.* Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ*. 2010; 340: 912.
23. *Lotersztajn S., Teixeira-Clerc F., Julien B., et al.* CB2 receptors as new therapeutic targets during liver diseases. *Br J Pharmacol*. 2008; 153: 286–9.
24. *Louvet A., Wartel F., Castel H., et al.* Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with

* Библиография представлена в авторском варианте

- steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009; 137; 2:541–8.
25. *Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M.* Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*. 2008; 13: 453–61.
26. *Mathurin P., O'Grady J., Carithers R., et al.* Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011; 60: 255–60.
27. *Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., et al.* S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999; Jun; 30(6):1081–9.
28. *McClain C.J., Barve S., Deaciuc I., Hill D.B.* Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22:248–52.
29. *Merrill A.H., Jr, Lingrell S., Wang E., et al.* Sphingolipid biosynthesis de novo by rat hepatocytes in culture. Ceramide and sphingomyelin are associated with, but not required for, very low-density lipoprotein secretion. *J. Biol. Chem*. 1995; 270:13834–41.
30. *Nagy L.E.* Recent insights into the role of the innate immune system in the development of alcoholic liver disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2003; 228(8): 882–90.
31. *Rehm J., Taylor B.* Global burden of disease from alcohol, illicit drugs and tobacco. *Drug and Alcohol Review*. 2006; 25; 6:503–13.
32. *Szabo G.* New insights into the molecular mechanisms of alcoholic hepatitis: a potential role for NF- κ B activation? *J Lab Clin Med*. 2000; 135: 367–9.
33. *Taub R.* 2003. Hepatoprotection via the IL-6/Stat3 pathway. *J. Clin. Invest*. 112:978.
34. *Teixeira-Clerc F., Julien B., Grenard P., et al.* CB1 cannabinoid receptor antagonism: a novel strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nature Medicine*. 2006; 12:671–6.
35. *Tsukamoto H., Lu S.C.* Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J*. 2001; 15(8):1335–49.
36. *Zhang X., Tachibana S., Wang H., et al.* Interleukin-6 is an important mediator for mitochondrial DNA repair after alcoholic liver injury in mice. *Hepatology*. 2010; Dec; 52(6):2137–47. doi: 10.1002/hep.23909. Epub 2010 Oct 7.
37. <http://www.multiwebcast.com/easl/2010/athens>

УДК 616.36-002-092.9

Инфильтрация печени клетками иннатного и адаптивного иммунитета и их гибель в динамике экспериментального иммунного конканавалин-А-индуцированного гепатита

С.И. Павлович, Т.М. Брызгина, Н.В. Макогон, Л.И. Алексюк,
Т.В. Мартынова, Р.И. Янчий, И.Н. Алексеева

(Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев)

Infiltration of the liver by cells of innate and adaptive immunity and their destruction in development of experimental immune concanavalin-A-induced hepatitis

S.I. Pavlovich, T.M. Bryzgina, N.V. Makogon, L.I. Aleksyuk, T.V. Martynova,
R.I. Yanchy, I.N. Alekseyeva

Цель исследования. Изучить повреждение ткани печени, ее инфильтрацию клетками иннатного и адаптивного иммунитета и их гибель в динамике конканавалин-А (КонА)-индуцированного гепатита у мышей.

Материал и методы. Использовали гистологические, цитологические и биохимические методы. Исследовали активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, активность миелопероксидазы в ткани печени, клеточную гибель методом двойной прижизненной окраски, степень повреждения микроциркуляторного русла и паренхимы печени, диффузную и очаговую инфильтрацию и клеточный состав инфильтратов.

Aim of investigation. To study damage of liver tissue, its infiltration by cells of innate and adaptive immunity and cell death in the development of *concanavalin* (ConA)-induced hepatitis in mice.

Material and methods. Histological, cytologic and biochemical methods were applied. Activity of alanine transaminase in blood serum, activity of myeloperoxidase in liver tissue, cell death by double vital staining, damage rate of microcirculation channel and parenchyma of the liver, diffuse and focal infiltration and cellular composition of infiltrates were investigated.

Results. Primary reaction of the liver at injection ConA consist in inflammatory changes in vascular bed followed by parenchymal disorders. Infiltration by leu-

Павлович Светлана Ивановна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и цитотоксических сывороток Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины. Контактная информация для переписки: spavl@biph.kiev.ua; 01024, Киев-24, ул. Богомольца, 4, Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, отдел иммунологии и цитотоксических сывороток

Брызгина Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и цитотоксических сывороток Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Макогон Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и цитотоксических сывороток Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Алексюк Людмила Ивановна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и цитотоксических сывороток Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Мартынова Татьяна Васильевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и цитотоксических сывороток Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Янчий Роман Иванович — доктор биологических наук, заведующий отделом иммунологии и цитотоксических сывороток Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Результаты. Первичная реакция печени на введение КонА заключалась в изменениях воспалительного характера в сосудистом русле, за которыми следовали нарушения в паренхиме. Увеличивалась инфильтрация лейкоцитов в печень, причем вначале существенно возрастала нейтрофильная, а затем – лимфоцитарная. В ранние сроки после введения КонА усиливалась гибель клеток тимуса преимущественно по апоптотическому, а клеток селезенки – по некротическому пути.

Выводы. Полученные данные дают основание предполагать, что инфильтрация печени лейкоцитами, в особенности нейтрофилами, в сочетании с возрастанием некротической гибели периферических клеток иннатного и адаптивного иммунитета может быть существенным патогенетическим механизмом при воспалительных заболеваниях печени Т-клеточного генеза.

Ключевые слова: экспериментальный иммунный гепатит, конканавалин-А, воспалительная инфильтрация, некроз, апоптоз.

kocytes in the liver was increased, initially essentially grew neutrophilic, and then - lymphocytic. In the early terms after ConA injection destruction of thymic cells was amplified mainly by apoptotic pathway, and spleen cells – by necrotic pathway.

Conclusions. Obtained data assume, that infiltration of the liver by leukocytes, in particular neutrophiles, in combination to ascending necrotic destruction of peripheral cells of innate and adaptive immunity can be the essential pathogenic mechanism at inflammatory liver diseases of T-cell origin.

Key words: experimental immune hepatitis, concanavalin, inflammatory infiltration, necrosis, apoptosis.

Экспериментальная модель *конканавалин-А* (КонА)-индуцированного острого гепатита используется для изучения повреждения печени, опосредованного иммунными механизмами. КонА-гепатит воспроизводит ряд характерных черт заболеваний печени человека (аутоиммунных и вирусных гепатитов, а также антиген-независимых поражений печени, включая алкогольное поражение, неалкогольный стеатогепатит, повреждение при ишемии-реперфузии). В частности, это касается клеток, которые участвуют в инициации и усилении воспаления: CD4+ Т-лимфоциты, *естественные киллеры Т-клетки* (ЕКТ), клетки Купфера, эндотелиальные клетки, нейтрофильные гранулоциты [5, 15, 17, 18].

Поликлональный Т-клеточный стимулятор митоген КонА вызывает повреждение печени мышей вследствие развития воспалительных реакций, связанных с активацией Т-клеток, в том числе печеночных ЕКТ-лимфоцитов [15–17]. G. Tiegs и соавт. полагают, что важнейшим звеном при КонА-гепатите является взаимодействие между Т-хелперами и макрофагами [16]. Инфильтрация печени воспалительными клетками вносит вклад в ее повреждение либо в качестве первопричины (как при аутоиммунном гепатите и первичном билиарном циррозе), либо как вторичный ответ на другие процессы (как при хронической вирусной инфекции).

Признано, что КонА-индуцированный иммунный гепатит у мышей является адекватной моделью для изучения роли и взаимодействия различных типов клеток в этиопатогенезе заболеваний печени, опосредованных активированными Т-клетками [8, 11, 12, 15]. Однако динамика воспалительной

инфильтрации печени лейкоцитами при введении КонА изучена недостаточно, так же как и различные пути гибели этих клеток (апоптоз, некроз и др.). При некрозе лейкоцитов, инфильтрирующих участки воспаления, происходит разрушение их плазматической мембраны и высвобождение биологически активных и тканеповреждающих молекул, усиливающих воспаление и хемотаксис, что может представлять важный, самоусиливающийся механизм повреждения. При этом может запускаться иммунный ответ на скрытые ранее собственные внутриклеточные антигены [18].

Целью работы было изучить повреждение ткани печени, ее инфильтрацию клетками иннатного и адаптивного иммунитета и их гибель в динамике КонА-индуцированного иммунного гепатита у мышей.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на половозрелых самцах мышей линии СВА массой 18–22 г с соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986).

Иммунное повреждение печени вызывали однократным внутривенным введением КонА («Sigma», USA) в дозе 25 мг/кг массы тела. Контрольным животным вводили физиологический раствор в соответствующем объеме. Исследования проводили с использованием 6–8 животных на группу через 2, 6, 12, 20 и 48 ч.

Активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в сыворотке крови определяли известными мето-

дами [3]. Для морфологического изучения кусочки печени (полученные от 5 животных в каждой группе) после фиксации 10% нейтральным формалином обрабатывали по общепринятой гистологической методике и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и подвергали светооптическому исследованию.

Морфологическую оценку гистологических изменений осуществляли по разработанному нами комплексу показателей, наиболее важных для характеристики развития иммунного воспаления в печени: 1) нарушение балочной структуры, 2) дистрофия гепатоцитов, 3) гибель гепатоцитов, 4) активация клеток Купфера. Патологические изменения микроциркуляторного русла оценивали по показателям: 1) расширение сосудов, 2) полнокровие сосудов, 3) нарушения сосудистых стенок, 4) периваскулярные отеки, 5) тромбообразование. Градацию морфологических изменений проводили по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительные, 2 – средней выраженности, 3 – выраженные. По данной шкале определяли раздельно сумму баллов состояния паренхимы и сосудов, а также общую сумму баллов изучаемых морфологических изменений.

При анализе воспалительной инфильтрации ткани печени исследовали: 1) диффузную инфильтрацию, подсчитывая количество лейкоцитов в 10 полях зрения, $\times 40$; 2) очаговую инфильтрацию, регистрируя количество инфильтратов (группы из трех и более клеток) в 10 полях зрения, $\times 20$; 3) клеточный состав – подсчитывали количество лимфоцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, плазмоцитов, макрофагов и моноцитов в 5 случайно выбранных инфильтратах ($\times 40$) и определяли процент каждого типа клеток.

Активность *миелопероксидазы* (МПО) в гомогенатах печени исследовали с применением 3,3–5,5-тетраметилбензидина (ТМБ, «Sigma», USA) в качестве субстрата [14]. Для измерения оптической плотности цветного продукта реакции использовали автоматический планшет-ридер EIA Multi-well plate Reader II («Sigma», USA). Активность МПО выражали в условных единицах

(УЕ, величина оптической плотности на грамм исходной ткани печени за минуту).

Клетки тимуса и селезенки получали стандартным методом механической диссоциации с последующим гемолизом эритроцитов. При окраске по Паппенгейму установлено, что около 90% клеток в полученной суспензии составляли лимфоциты. Апоптотическую и некротическую гибель свежеизолированных клеток изучали методом прижизненной двойной окраски флуоресцентными красителями нуклеиновых кислот Хёхст 33342 и йодид пропидиума [13].

При статистической обработке результатов применяли непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа – Н-критерий Крускала–Уоллеса. Далее с помощью критерия Данна проводили множественные сравнения с контрольной группой – использовали программу GraphPad Prism (version 5.01, GraphPad Software, San Diego California USA). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p=0,05$. Данные представляли в виде медиан, в таблице – в виде Ме (25р, 75р), где Ме – медиана, 25р и 75р – 25-й и 75-й проценти́ли соответственно.

Результаты исследования и их обсуждение

Внутривенное введение мышам митогена КонА приводило к повреждению печени. Повышение уровня АлАТ в сыворотке крови через 6, 12 и 20 ч после инъекции свидетельствовало о нарушении целостности плазматической мембраны гепатоцитов. Через 48 ч статистически значимого повышения активности АлАТ не выявлялось. Данные суммарной оценки гистоструктуры печени представлены в таблице.

Установлено, что КонА вызывал постепенное нарастание патологических изменений с максимумом через 20 ч после введения, повреждение печени сохранялось до 48 ч. Однако анализ состояния паренхимы и сосудов в отдельности показал, что выраженные патологические изме-

Динамика КонА-индуцированного гепатита

Показатель	Контроль	Исследование спустя				
		2 ч	6 ч	12 ч	20 ч	48 ч
АлАТ, ммоль/л·ч	3,5 (2,5–4,3)	3,8 (3,7–4,2)	9,4*** (8,0–10,3)	11,3*** (10,6–11,8)	10,5*** (5,8–11,8)	5,5 4,5–7,8
Нарушение гистоструктуры печени, баллы	2,5 (1,5–3,7)	7,5 (7,5–9,7)	17,5 (14,2–18,5)	17,5 (15,3–18,7)	26,0*** (23,5–27,5)	19,5** (19,5–23,5)
Нейтрофилы, % в лейкограмме	18 (14–27)	28 (16–38)	24 (18–31)	42** (38–43)	56*** (48–62)	31 (25–46)
Активность МПО, УЕ	19 (10–21)	34 (23–56)	54* (40–62)	82*** (56–148)	73** (48–134)	75* (31–110)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25р–75р).
* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по отношению к контролю.

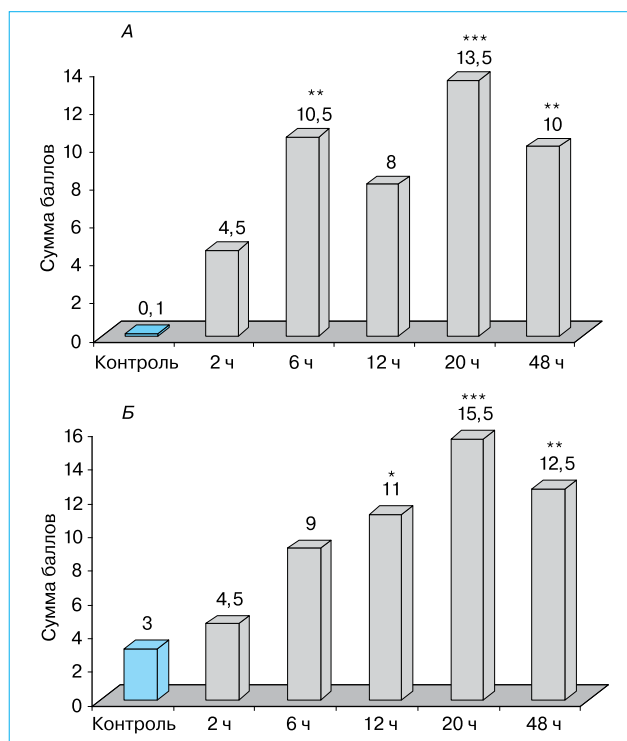


Рис. 1. Влияние КонА на состояние сосудистого русла (А) и паренхимы (Б) печени. По оси ординат — сумма баллов по следующим показателям: для сосудов — расширение сосудов, их полнокровие, нарушения сосудистых стенок, периваскулярные отеки, тромбообразование; для паренхимы — нарушение балочной структуры, дистрофия гепатоцитов, гибель гепатоцитов, активация клеток Купфера
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем

нения в сосудистом русле предшествуют повреждению паренхимы и статистически значимы уже через 6 ч после введения КонА (рис. 1). Это проявлялось в расширении и полнокровии сосудов, периваскулярных отеках, изменениях сосудистой стенки, набухании и десквамации эндотелиоцитов и тромбообразовании. Первые статистически значимые морфологические изменения ткани печени прослеживались лишь через 12 ч (см. рис. 1) и касались гибели гепатоцитов и активации клеток Купфера.

Дистрофия гепатоцитов и нарушение балочной структуры печени были выраженными только через 20 ч после введения КонА и сохранялись до 48 ч. Изменения сосудистых стенок и микроциркуляции крови сопровождались повышенным проникновением лейкоцитов в ткань печени. Статистически значимое усиление диффузной инфильтрации выявлялось уже через 6 ч после инъекции (рис. 2А), что, вероятно, связано с усилением секреции хемокинов и увеличением экспрессии молекул адгезии на клетках микроциркуляторного русла. Так, было установлено [11], что ИФН- γ , выделяемый при активации

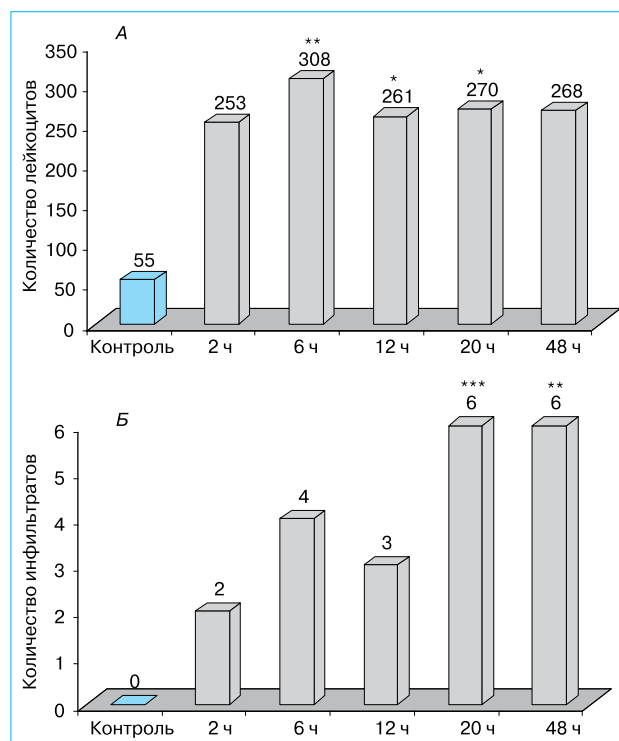


Рис. 2. Влияние КонА на инфильтрацию ткани печени: А — диффузную (количество лейкоцитов в 10 полях зрения, $\times 40$) и Б — очаговую (количество инфильтратов в 10 полях зрения, $\times 20$)
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем

Т-клеток КонА, стимулирует синусоидальные эндотелиальные клетки, клетки Купфера и гепатоциты к продукции многочисленных хемокинов и адгезивных молекул, ответственных за развитие инфильтрации в печень лейкоцитов и обуславливающих, в конечном итоге, развитие гепатита. Очаговая инфильтрация нарастала в поздние сроки (рис. 2Б) и, очевидно, была связана с более выраженными повреждениями сосудистых стенок, что приводило к выходу большего количества клеточных элементов из крови в ткань.

Подсчет относительного количества различных типов клеток, инфильтрирующих печень, показал следующее. В контроле (при общем небольшом количестве лейкоцитов в ткани печени) в составе инфильтратов наблюдались преимущественно лимфоциты (67,4% от общего количества инфильтрирующих печень лейкоцитов) и в меньшем количестве — макрофаги (26,4%). Следует отметить, что уже в ранние сроки развития КонА-индуцированного гепатита (2–6 ч) происходило значительное усиление инфильтрации печени нейтрофильными гранулоцитами, за счет чего повышалось их относительное содержание в инфильтратах (рис. 3). В последующем этот показатель снижался, процент нейтрофилов через 20 и 48 ч был существенно ниже, чем через 6 ч ($p < 0,01$ в обоих случаях).

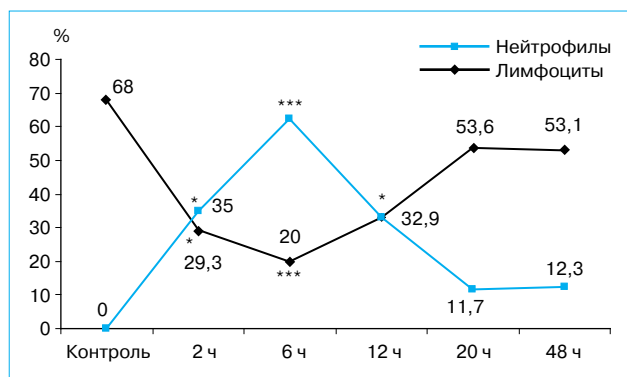


Рис. 3. Относительное количество нейтрофилов и лимфоцитов, инфильтрирующих печень в динамике Кона-индуцированного гепатита (% от общего количества клеток в инфильтратах)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем

Изменения лимфоцитарной инфильтрации происходили в противофазе по отношению к нейтрофильной, со значительным нарастанием относительного количества лимфоцитов в инфильтратах через 12, 20 и 48 ч (см. рис 3). Относительное количество моноцитов/макрофагов, инфильтрирующих печень, практически не изменялось. Эти результаты согласуются с данными С. Bondar и соавт. [8], которые выявили через 4 ч после введения КонаA значительное увеличение числа лейкоцитов, адгезированных к постсинусоидальным венулам, и только малая часть из них (около 20%) была Т-лимфоцитами.

Активность маркерного фермента нейтрофильных гранулоцитов МПО отражает количество клеток innate иммунитета в органе и степень их активации. Изменения данного показателя также свидетельствуют о раннем усилении инфильтрации печени нейтрофилами: активность МПО увеличилась уже через 6 ч после введения КонаA с дальнейшим возрастанием к 12-му часу и была также значимо выше по сравнению с контролем спустя 20 и 48 ч (см. таблицу). Хотя относительное количество нейтрофилов в инфильтратах снижалось к 20-му и 48-му часу за счет лимфоцитов, общее количество инфильтрирующих печень клеток (диффузная и очаговая инфильтрация) продолжало нарастать, что давало суммарное повышение активности МПО в ткани печени в эти сроки.

Выраженные патологические сдвиги в печени в ответ на введение КонаA сопровождались изменениями лейкограммы крови, характерными для воспалительной реакции организма. Установлено возрастание относительного количества нейтрофильных гра-

нулоцитов в крови через 12 и 20 ч после инъекции КонаA (см. таблицу).

Ранее рядом исследователей, в том числе нами, было показано, что введение КонаA приводило к активации клеток иммунной системы и соответственно к их активационной гибели [1, 4, 10, 15]. Активированные лейкоциты могут гибнуть различными путями, включая некротический, приводя тем самым к усилению проявлений воспаления и созданию предпосылок для дальнейшего развития аутоиммунной реакции [18]. В данной работе было установлено, что неспецифический поликлональный активатор Т-клеток КонаA существенно усиливал апоптоз в центральном органе иммунитета тимусе через 12–20 ч (рис. 4 А). Некроз тимоцитов возрастал в более поздние сроки (20–48 ч).

При исследовании клеток, выделенных из селезенки, выявлено заметное снижение их жизнеспособности и усиление клеточной гибели главным образом за счет интенсификации некроза (рис. 4 Б), что наблюдалось уже через 6 ч после введения КонаA.

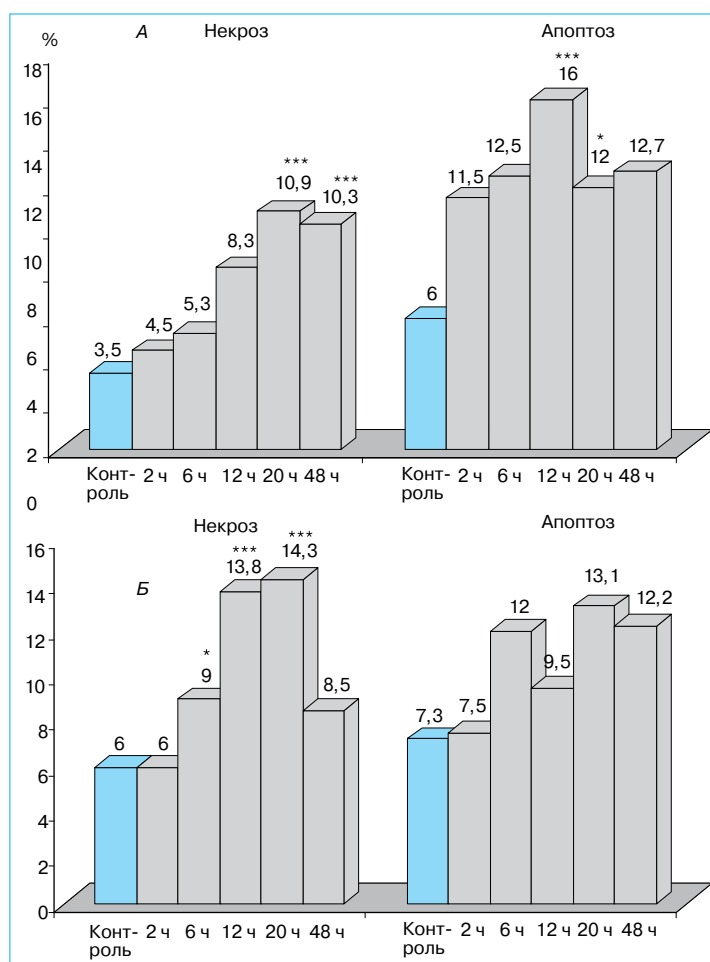


Рис. 4. Некротическая и апоптотическая гибель клеток (% мертвых клеток от их общего количества) в динамике Кона-индуцированного гепатита. А — свежевыделенные клетки тимуса, Б — клетки селезенки

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем

Таким образом, обнаружены существенные отличия динамики гибели клеток первичного и вторичного иммунокомпетентных органов в ответ на инъекцию КонА. В тимусе в ранние сроки активировался апоптотический путь. Позже, уже на фоне развитого воспаления в организме, усиливался некроз тимоцитов. Вероятно, циркулирующие лейкоциты, клетки инфильтратов и вторичных иммунокомпетентных органов в большей степени подвержены действию провоспалительных и пронекротических факторов, выделяемых в поврежденном органе и крови. В наших опытах это касалось клеток селезенки, некроз которых усиливался в ранние сроки (6 ч), еще до наступления выраженных морфологических проявлений поражения печеночной паренхимы.

Итак, введение КонА мышам приводило к возникновению острого воспалительного процесса в печени. Гистологические исследования показали, что первыми при КонА-индуцированном гепатите наблюдались изменения воспалительного характера в сосудистом русле, за ними следовали изменения в паренхиме.

На фоне ранних сосудистых воспалительных проявлений в печени регистрировалось значительное увеличение количества клеток иннатного и адаптивного иммунитета. Инфильтрация ткани печени лейкоцитами — характерная морфологическая черта аутоиммунных заболеваний органа [8, 9, 18]. У больных алкогольным гепатитом, у которых иммунные механизмы являются важным этиологическим фактором, выявляют смешанные воспалительные инфильтраты, включающие нейтрофилы и лимфоциты [6]. Полагают, что, иммуноопосредованное повреждение поддерживается повторяющимися циклами непрерывного рекрутирования, удержания, выживания и гибели эффекторных лейкоцитов внутри воспаленной печени [9].

В исследованиях последних лет получены противоречивые результаты, касающиеся роли нейтрофилов при остром КонА-индуцированном гепатите. Так, установлено [8], что в течение нескольких часов после инъекции КонА в печени увеличивалось количество макрофагов и нейтрофилов, а в условиях деплеции нейтрофилов введение КонА не вызывало развития гепатита. Деплеция нейтрофилов при КонА-гепатите приводила к уменьшению рекрутирования CD4⁺ в печень и значительному снижению повреждения органа. Это подтверждает данные о том, что нейтрофилы, во многих патологических условиях представляющие первый тип клеток, прибывающих в участок воспаления, являются ключевыми в рекрутировании других лейкоцитов. С другой стороны, не выявлено корреляции степени поражения печени и количества инфильтрирующих ее нейтрофилов при действии КонА на мышей, дефицитных по молекулам адгезии L-селектину и ICAM [12].

На модели иммунного воспаления печени Т-клеточного генеза нами установлено, что в ранний период (2–6 ч) заметно возрастала инфильтрация печени клетками-эффекторами воспаления нейтрофилами с последующим увеличением количества клеток адаптивного иммунитета — лимфоцитов. Эти результаты свидетельствуют в пользу предположения, что инфильтрация и активация нейтрофилов может быть существенным патогенетическим механизмом у пациентов с опосредованными Т-клетками заболеваниями печени.

Другим важным патогенетическим фактором при гепатитах является гибель клеток, циркулирующих в крови и инфильтрирующих печень. Показано усиление апоптоза клеток периферической крови при ряде заболеваний, в том числе при хронических вирусных гепатитах В и С [2]. Причем возрастала гибель как лимфоцитов, так и гранулоцитов. Введение КонА приводит к усилению гибели клеток иннатного и адаптивного иммунитета как в печени, так и в иммунокомпетентных органах [1, 4, 10, 15].

При КонА-индуцированном гепатите выявлено также повышение активности эффекторного апоптотического фермента каспазы-3, что было связано, в частности, с инфильтрирующими печень лимфоцитами, подвергающимися апоптотической активационно-индуцированной клеточной гибели [7]. Однако некроз лейкоцитов при заболеваниях печени изучен недостаточно. В данном исследовании выявлено возрастание некроза лейкоцитов на фоне усиленной инфильтрации ими ткани печени еще до наступления выраженных повреждений гепатоцитов. Мы предполагаем, что некроз, усиливающийся при развитии воспалительной реакции, и выход в ткань внутриклеточного содержимого (которое, в свою очередь, обладает провоспалительными и повреждающими свойствами) может по типу положительной обратной связи вносить существенный вклад в поражение печени, а также приводить к развитию иммунного ответа на собственные антигены.

Выводы

1. Гистологические исследования показали, что первыми при КонА-индуцированном иммунном гепатите происходили изменения воспалительного характера в сосудистом русле, за которыми следовали изменения в паренхиме печени.

2. Выявлено значительное усиление рекрутирования лейкоцитов в печень, причем вначале заметно возрастала нейтрофильная инфильтрация и лишь затем лимфоцитарная.

3. В ранние сроки после введения КонА усиливалась гибель клеток тимуса преимущественно по апоптотическому, а клеток селезенки — по некротическому пути.

4. Полученные результаты дают основание предполагать, что инфильтрация ткани печени лейкоцитами, особенно нейтрофилами, в сочетании с возрастанием некротической гибели периферических клеток иннатного и адаптивного

иммунитета может быть существенным патогенетическим механизмом при воспалительных заболеваниях печени Т-клеточного генеза.

Список литературы

1. Алексеева И.Н., Макогон Н.В., Павлович С.И. и др. Влияние на экспериментальную иммунную патологию печени ингибитора активации ядерного транскрипционного фактора κB — куркумина // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 1. — С. 38–43.
2. Буверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др. Апоптоз периферических лейкоцитов при хронических вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 6. — С. 30–33.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 912 с.
4. Макогон Н.В., Павлович С.И., Бризина Т.М. и др. Проліферація та загибель мононуклеарних клітин печінки мишей за умов її імунного ураження, викликаного введенням конканаваліну А або протипечінкових антитіл // Фізіол. журн. — 2008. — Т. 54, № 6. — С. 49–57.
5. Batey R., Cao Q., Gould B. Lymphocyte-mediated liver injury in alcohol-related hepatitis // Alcohol. — 2002. — Vol. 27, N 1. — P. 37–41.
6. Bautista A.P. Neutrophilic infiltration in alcoholic hepatitis // Alcohol. — 2002. — Vol. 27, N 1. — P. 17–21.
7. Biburger M., Tiegs G. α -Galactosylceramide — induced liver injury in mice is mediated by TNF- α but independent of Kupffer cells // J. Immunol. — 2005. — Vol. 175. — P. 1540–1550.
8. Bonder C., Ajuebor M., Zbutnuik L. et al. Essential role for neutrophil recruitment to the liver in concanavalin A — induced hepatitis // J. Immunol. — 2004. — Vol. 172. — P. 45–53.
9. Eksteen B., Afford S., Wigmore S. et al. Immune-mediated liver injury // Semin. Liver Dis. — 2007. — Vol. 27, N 4. — P. 351–366.
10. Fayad R., Sennello J., Kim S. et al. Induction of thymocyte apoptosis by systemic administration of concanavalin A in mice: role of TNF- α , IFN- γ and glucocorticoids // Eur. J. Immunol. — 2005. — Vol. 35, N 8. — P. 2304–2312.
11. Jaruga B., Hong F., Kim W., Gao B. IFN- γ /STAT1 acts as a proinflammatory signal in T cell-mediated hepatitis via induction of multiple chemokines and adhesion molecules: a critical role of IRF-1 // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — Vol. 207, N 5. — P. 1044–1052.
12. Kawasaki A., Hasegawa M., Horikawa M. et al. L-selectin and intercellular adhesion molecule — 1 regulate the development of Concanavalin A — induced liver injury // J. Leukoc. Biol. — 2006. — Vol. 79, N 4. — P. 696–705.
13. Shimizu S., Eguchi Y., Kamiike W. et al. Involvement of ICE family proteases in apoptosis induced by reoxygenation of hypoxic hepatocytes // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271, N 6. — P. 949–958.
14. Suzuki K., Otab H., Sasagawa S. et al. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes // Analytical Biochemistry. — 1983. — Vol. 132, N 2. — P. 345–352.
15. Takeda K., Hayakawa Y., Van Kaer L. et al. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis // PNAS. — 2000. — Vol. 97, N 10. — P. 5498–5503.
16. Tiegs G., Hentschel J., Wendel A. A T-cell dependent Experimental liver Injury in mice inducible by concanavalin A // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 90. — P. 196–203.
17. Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury // Z. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 45, N 1. — P. 63–70.
18. Vergani D., Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 21. — P. 3306–3312.

УДК 616.36-089.846-092

Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV у больных, получающих противовирусную терапию после ортотопической трансплантации печени

В.Е. Сюткин¹, В.П. Чуланов², И.В. Карандашова², В.А. Долгин², А.О. Чугунов¹¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Interleukin 28B polymorphism impact on early HCV kinetics in HCV-infected liver transplant recipients undergoing antiviral therapy

V.E. Syutkin, V.P. Chulanov, I.V. Karandashova, V.A. Dolgin, A.O. Chugunov

Цель исследования. Изучить влияние генотипа ИЛ-28В реципиента на *быстрый* (БВО) и *ранний* (РВО) *вирусологический* ответы у реципиентов печени, получающих *противовирусную терапию* (ПВТ) по поводу гепатита С.

Материал и методы. Однонуклеотидные замены в области гена ИЛ-28В (rs8099917 и rs12979860) изучены в мононуклеарах крови 24 реципиентов печени, инфицированных HCV, которые получали ПВТ пегилированным интерфероном альфа с рибавирином ($n=21$) или без рибавирина ($n=3$).

Результаты. У 5 пациентов наблюдался БВО, еще у 10 – полный РВО. В 6 случаях авиремия получена только к 24-й неделе ПВТ, т. е. наблюдался *медленный вирусологический ответ* (МВО). Три пациента не ответили на ПВТ. G-аллель (rs8099917) выявлялся у 3 (20%) из 15 пациентов с полным РВО и у 5 из 6 с МВО ($p=0,014$). Генотип C/C (rs12979860) обнаружен у 6 (40%) больных с полным РВО и ни в одном случае при МВО ($p=0,04$). Группы реципиентов с и без полного РВО были сопоставимы по

Aim. To estimate the impact of recipient IL28B genotypes on rapid (RVR) and early virologic responses (EVR) pattern in liver transplant recipients undergoing *antiviral treatment* (AVT).

Material and methods. Blood samples were screened for *single nucleotide polymorphisms* (SNP) near the IL28B genes (rs8099917 T \geq G and rs12979860 C \geq T) by kit «AmpliSens® Genoscreen-IL28B-FL» (CRIE) in 24 HCV-infected recipients. All the patients underwent pegylated interferon-alfa with ($n=21$) or without ($n=3$) ribavirin at least for 12 weeks.

Results. Five recipients achieved RVR (one has HCV genotype 1 and 4 patients – HCV genotype 2 or 3) and other 10 – complete EVR. In 6 cases slow virologic response (aviremia between 12 and 24 weeks of treatment, SIVR) occurred. Three patients remained non-responders.

G-allele (rs8099917) was present in 3 (20%) out of 15 pts. with complete EVR and in 5 out of 6 patients with SIVR ($p=0.014$). Genotype C/C (rs12979860) was present in 6 (40%) patients with complete EVR and in none of slow-responders (one-sided $p=0.041$).

Сюткин Владимир Евгеньевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Контактная информация для переписки: vsyutkin@rambler.ru

Чуланов Владимир Петрович – кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории вирусных гепатитов

Карандашова Инга Вадимовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Долгин Вадим Александрович – научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Чугунов Андрей Олегович – кандидат медицинских наук, руководитель Московского центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

полу, возрасту, виремии до начала ПБТ, иммуносупрессии (циклоsporин или такролимус), массе тела и индексу массы тела, средней дозе рибавирина. Единственными факторами, влиявшими до начала ПБТ на полный РВО, были генотип HCV (1/не-1) и полиморфизм гена ИЛ-28В.

Заключение. Полиморфизм ИЛ-28В является важным прогностическим фактором МВО у инфицированных HCV реципиентов печени и должен учитываться при планировании длительности ПБТ после трансплантации печени.

Ключевые слова: интерлейкин 28В, пегилированный интерферон, вирус гепатита С, ранняя вирусная кинетика.

The groups of recipients with and without complete EVR were comparable with sex, age, pre-treatment viral load, immunosuppression (cyclosporine vs. tacrolimus), weight and body mass index, and mean ribavirin dose. The only pre-treatment factors which have impact on complete EVR were genotype (1 vs. non-1) and IL28B polymorphisms.

Conclusion. The SNP in IL28B region may predict slow response to AT in post-LTx setting and should be considered when AT duration is planning.

Key words: interleukin 28B, pegilated interferon, hepatitis C virus, early viral kinetics.

Терминальные стадии хронических заболеваний печени, вызванных инфекцией HCV, обуславливают большую часть трансплантаций печени в мире и в России. Возобновление репликации HCV после *ортотопической трансплантации печени* (ОТП) является одной из наиболее частых причин, приводящих к потере трансплантата и смерти реципиентов. *Противовирусная терапия* (ПБТ) препаратами *интерферона* (ИФН) и *рибавирина* (РБВ) остается единственным способом лечения возвратной инфекции HCV, однако после ОТП она менее эффективна, чем у иммунокомпетентных пациентов, и обычно хуже переносится.

Предикторы эффективности ПБТ нечетко определены для каждого конкретного пациента и не позволяют персонализировать терапию. К факторам, влияющим на результаты ПБТ, относят пол, возраст пациента, расовую принадлежность, выраженность фиброза печени, генотип HCV и уровень виремии.

В последние годы в литературе активно обсуждается влияние на эффективность ПБТ генетической вариабельности в области, прилегающей к расположенному в 19 хромосоме гену ИЛ-28В, который кодирует ИФН-λ3. В 2009 г. были опубликованы данные трех *полногеномных исследований связей* (ПИС), выявивших высокую корреляцию между несколькими *однонуклеотидными полиморфизмами* (ОНП) и появлением *стойкого вирусологического ответа* (СВО) на ПБТ у иммунокомпетентных больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), инфицированных вирусом 1-го генотипа [8, 13, 14]. Этот же набор ОНП оказался ассоциирован со спонтанным клиренсом HCV в течение острой инфекции [12, 16].

Первые результаты, описывающие связь между ОНП в ИЛ-28В и ответ на ИФН и РБВ, были получены на основании анализа большой популяции пациентов, которым назначалась ПБТ в рамках клинического испытания IDEAL в США. Сообщение D. Ge и соавт. [8] включало анализ 1131 больного гепатитом С, получавшего *пегу-*

лированный ИФН (Пег-ИФН) и РБВ в течение 48 нед. Важным критерием включения в исследование являлась приверженность к терапии: были взяты все пациенты, у которых достигнут СВО, и «неотвечники», получившие не менее 80% запланированной терапии (от доз препаратов и длительности лечения). Полиморфизм rs12979860 оказался тесно связан с СВО как у европеоидов, так и среди афроамериканцев. Найдены также другие варианты ОНП (в том числе rs12980275 и rs8099917), ассоциированные с СВО, но у европеоидов эти связи статистически не отличались от rs12979860. Аллель С в rs12979860 коррелировал с СВО. В подгруппе европеоидов СВО наблюдался в 80% случаев в группе больных с С/С-генотипом и только в 30% — в группе с Т/Т генотипом.

Позднее A.J. Thompson и соавт. [15] повторно проанализировали популяцию D. Ge, включив всех, кому было назначено лечение, без учета приверженности к ПБТ. Такой подход к формированию группы больных не обеспечивал максимальной статистической мощности, но позволил подтвердить клиническую релевантность результатов, ранее сообщенных D. Ge. Важно, что присутствие только одного аллеля С (генотип С/Т) мало влияло на эффективность терапии. При проведении логистической регрессии среди факторов, влиявших до начала ПБТ на вероятность получения СВО, полиморфизм ИЛ-28В (генотип С/С против не-С/С) был наиболее сильным (ОШ 5,2). Если в анализ включались также показатели ранней вирусной кинетики, наиболее сильным прогностическим фактором становился *быстрый вирусологический ответ* (БВО), который, однако, наблюдался только у 14% белых американцев, получавших ПБТ. В подгруппе больных, у которых отмечался БВО, полиморфизм ИЛ-28В сохранял свое прогностическое значение в вероятности получения СВО даже спустя 4 нед после начала терапии.

Другим основополагающим ПИС являлось исследование Y. Tanaka и соавт. [14], изучавших взаимосвязь между изменениями в геноме боль-

ного и ответом на ПБТ в японской популяции. Из 154 пациентов 82 были «неотвечиками» на ПБТ. Авторами выявлены два локуса (rs12980275 и rs8099917), расположенных рядом с ИЛ-28В, которые были взаимосвязаны с отсутствием вирусологического ответа. Интересно, что прогностическая ценность этих вариантов в японском исследовании была выше, чем наблюдавшаяся у белых американцев и афроамериканцев. Выявленные ассоциации были воспроизведены в независимой когорте больных и при дальнейшем уточнении наиболее значимыми оказались 7 ОНП, расположенных в этом участке генома. Все они хорошо коррелировали между собой, причем наиболее значимым являлся rs8099917. Вторичный анализ позволил подтвердить связь между rs8099917 и СВО. Таким образом, это исследование позволило подтвердить наличие связи между полиморфизмом ИЛ-28В и как клиренсом HCV, так и отсутствием вирусологического ответа на ПБТ. Кроме того, авторы обнаружили, что в периферических мононуклеарах у лиц с миноритарными аллелями rs8099917 экспрессия ИЛ-28В была снижена. Следует подчеркнуть, что rs12979860 не изучался в данном исследовании, но он расположен в пределах выявленной группы ОНП.

Наконец, третье ПИС проведено исследователями из Австралии (V. Supriah и соавт. [13]). СВО также оказался ассоциирован с rs8099917 ($p=9,25 \times 10^{-9}$; ОШ 1,98; 95% ДИ 1,57–2,52).

Вслед за основополагающими ПИС появилось значительное число публикаций результатов ретроспективных исследований, в которых изучалась связь между выявленными ОНП и эффективностью ПБТ в различных подгруппах больных. А. Mangia и соавт. [10] изучали корреляцию между СВО и полиморфизмом rs12979860 у больных, инфицированных 2-м и 3-м генотипами HCV, получавших ПБТ в течение 12–24 нед. СВО наблюдался в 82% случаев у пациентов с генотипом С/С, в 75% — с генотипом С/Т и только в 58% — с генотипом Т/Т (для тренда $p=0,0046$). В отличие от инфицированных с 1-м генотипом HCV у больных с генотипом С/Т СВО был промежуточным между группами больных с генотипами С/С и Т/Т. Различия между генотипами ИЛ-28В были наибольшими среди тех, у кого отсутствовал БВО. В подгруппе больных, у которых наблюдался БВО (61%), СВО получен в более чем 70% случаев при любом генотипе ИЛ-28В. Напротив, у пациентов без БВО наблюдались существенные различия в частоте СВО в зависимости от генотипа.

Поскольку в ПИС было выявлено большое число ОНП, сильно коррелировавших с СВО, встал вопрос о выборе варианта для дальнейших диагностических исследований. Для европейской и японской популяций больных множественные полиморфизмы были статистически неотличимы от

первоначально выявленного rs12979860. Однако для афроамериканской популяции rs12979860 являлся значительно более важным предиктором ответа, чем остальные полиморфизмы. В частности, в исследовании D. Ge и соавт. rs8099917 не коррелировал с СВО у афроамериканцев (ОШ 0,95; $p=0,7$), а rs12979860 существенно коррелировал ($p=0,002$). Таким образом, на конференции, посвященной фармакогенетике гепатита С, для диагностических исследований в глобальной популяции больных был выбран rs12979860 [2].

Активно изучается влияние полиморфизма ИЛ-28В на эффективность ПБТ и в группе пациентов, перенесших ОТП. Имеются сообщения о влиянии изменчивости генов ИЛ-28В как донора, так и реципиента. Основным исследуемым фенотипом в большинстве работ является СВО. Связь между показателями ранней кинетики HCV и полиморфизмом ИЛ-28В у больных с возвратной инфекцией HCV изучена недостаточно.

Целью работы было изучить влияние ОНП в локусах rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В на показатели ранней вирусной кинетики у больных с инфекцией HCV, получающих ПБТ препаратами пегилированного ИФН и РБВ после ОТП.

Материал и методы исследования

Ретроспективно проанализированы показатели БВО и раннего вирусологического ответа (РВО) у 24 реципиентов печени, получавших ПБТ длительностью 12 и более недель в Московском центре трансплантации печени с 2008 по 2011 г.

Обследуемые (15 мужчин и 9 женщин) перенесли ОТП в связи с терминальными стадиями хронического гепатита С (23) и алкогольным циррозом печени (1). В 23 случаях после операции развилась возвратная инфекция HCV, проявлявшаяся ХГС у 22 реципиентов (в том числе, с формированием цирроза трансплантата у 3) и фиброзирующим холестатическим гепатитом у одной пациентки. У больного, оперированного по поводу алкогольного цирроза печени, после ОТП развился гепатит С *de novo*.

Средний возраст пациентов на момент начала ПБТ — 54 года (от 25 до 61). Лечение было начато в сроки от 3 до 46 мес после ОТП (медиана 10 мес). Масса тела пациентов при начале ОТП составила 78,2 кг (95% ДИ: 71,4; 84,9), индекс массы тела (ИМТ) — 26,2 (95% ДИ: 24,1; 28,3). Длительность наблюдения за больными с момента операции — 30,8 мес (95% ДИ: 24,8; 36,8).

18 пациентов были инфицированы HCV 1-го генотипа, 5 пациентов — 3-го генотипа и 1 пациент — вирусом 2-го генотипа. Средний уровень виремии к началу ПБТ составил $7,15 \log_{10}$ МЕ/мл (95% ДИ: 6,71; $7,59 \log_{10}$ МЕ/мл). Ни у кого не было сочетанной инфекции HBV или HIV.

Профилактика инфекции CMV во время ПВТ не проводилась.

Двадцать один пациент получал комбинированную ПВТ Пег-ИФН альфа 2а (20 человек) или альфа 2b (1 человек) и РБВ, двое — монотерапию Пег-ИФН альфа 2а и один пациент — монотерапию Пег-ИФН альфа 2b. Доза Пег-ИФН альфа 2а была 180 мкг/нед у всех, кроме одной больной, которая получала 135 мкг/нед. Доза Пег-ИФН альфа 2b составляла 1–1,2 мкг/кг/нед. Средняя доза РБВ, полученная 21 пациентом в первые 12 нед ПВТ, составила 10,1 мг/кг/сут (95% ДИ: 8,6; 11,6).

На момент начала ПВТ больные получали монокомпонентную иммуносупрессивную терапию — такролимус (16) и циклоспорин А (8). Базовые концентрации такролимуса поддерживались на уровне 5–12 нг/мл, циклоспорина — 80–150 нг/мл.

В 23 из 24 случаев виремия HCV исследовалась на 4-й неделе ПВТ. Под БВО понималась авиремия после 4-й инъекции Пег-ИФН. У всех больных количественно и качественно определялась виремия HCV на 12-й неделе лечения. Авиремия в эти сроки квалифицировалась как *полный РВО* (пРВО), снижение виремии в 100 и более раз — как *неполный РВО* (нРВО), снижение менее чем в 100 раз или сохранение на прежнем уровне — отсутствие ответа. В этих случаях ПВТ прекращалась. Когда наблюдался нРВО, содержание HCV определялось также на 24-й неделе лечения. При достижении авиремии вирусологический ответ квалифицировался как *медленный* (МВО).

Молекулярно-биологические исследования проводились на базе ЦНИИ эпидемиологии (ЦНИИЭ). Количественное определение РНК HCV осуществлялось с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® HCV-FRT» и «АмплиСенс® Монитор HCV-FRT» (ЦНИИЭ) соответственно. Генотипирование HCV проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HCV-1/2/3-FL» (ЦНИИЭ). Для определения ОНП в локусах rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В применялся набор реагентов «АмплиСенс® Геноскрин-IL28В-FL» (ЦНИИЭ).

Для сравнения количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента, имеющих распределение, отличное от нормального, — критерий

Холмогорова—Смирнова. Для сравнения частот качественных бинарных признаков применялся двусторонний точный критерий Фишера. Все расчеты проводились с использованием программного пакета STATISTICA 8.0

Результаты исследования

Быстрый вирусологический ответ на ПВТ наблюдался у 5 пациентов (у одного с 1-м генотипом HCV, у одного со 2-м генотипом и у 3 с 3-м генотипом). Полный РВО отмечен у 10 больных, неполный — у 6 (во всех 6 случаях трансформировался в МВО), отсутствовал ответ у 3 человек.

По полиморфизму rs8099917 пациенты распределялись следующим образом: генотип Т/Т — у 15 (62,5%), генотип Т/Г — у 8 (33,3%), генотип Г/Г — у одного (4,2%). Распределение по полиморфизму rs12979860 было таким: генотип С/С наблюдался в 7 (29,2%) случаях, генотип С/Т — в 13 (54,2%), генотип Т/Т — в 4 (16,7%). Генотип С/С (rs12979860) у всех 7 пациентов сочетался с генотипом Т/Т (rs8099917). Генотип Т/Т (rs12979860) в одном случае сочетался с генотипом Т/Т (rs8099917), в 2 — с генотипом Т/Г и в одном — с генотипом Г/Г. Варианты ответа на ПВТ в зависимости от полиморфизма ИЛ-28В представлены в табл. 1.

Авиремия к 12-й неделе зарегистрирована у 15 больных (включая 5 пациентов, у которых она была получена уже к 4-й неделе ПВТ). Аллель G (rs8099917) присутствовал у 3 (20%) из них и у 5 (83%) из 6 больных с МВО ($p=0,014$). Генотип С/С (rs12979860) определялся у 6 (40%) из 15 пациентов с авиремией на 12-й неделе и ни у одного из 6 с МВО ($p=0,083$).

Из 18 больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, у 9 наблюдался пРВО. Аллель G (rs8099917) присутствовал у 2 (22%) из них. Все 6 пациентов с МВО, у 5 (83,3%) из которых выявлялся аллель G, также были инфицированы HCV 1-го генотипа ($p=0,037$). Генотип С/С (rs12979860) определялся у 4 (44%) из 9 больных с пРВО и 1-м генотипом HCV и ни у одного из 6 пациентов с МВО ($p=0,079$).

Группы больных с и без пРВО были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела, сроку начала ПВТ после ОТП, виремии, характеру иммуносу-

Таблица 1

Ответ на ПВТ в зависимости от полиморфизма ИЛ-28В

Ответ	rs8099917		rs12979860	
	Т/Т (n=15)	Т/Г или Г/Г (n=9)	С/С (n=7)	С/Т или Т/Т (n=17)
БВО	4	1	2	3
пРВО	8	2	4	6
МВО	1	5	0	6
Отсутствие	2	1	1	2

Таблица 2

Влияние различных факторов до начала ПВТ на вероятность пРВО

Фактор	M±SD или частота (%) у больных с пРВО, n=15	M±SD или частота (%) у больных с нРВО или без ответа, n=9	p
Генотип 1	9 (60%)	9 (100%)	0,052
Пол, муж.	11 (73%)	4 (44%)	>0,1
Возраст лет	52,7±7,9	49,6 ±10,4	>0,1
Доза РБВ, мг/кг/сут	10,0±3,6	10,3±3,8	>0,1
Масса тела, кг	81,3±15,2	73±16,7	>0,1
ИМТ	26,3±4,2	26,2±6,4	>0,1
Виремия, log ₁₀ МЕ/мл	7,0±1,0	7,3±1,1	>0,1
Начало ПВТ, месяц после ОТП	12,3±9,3	13,6±12,6	>0,1
Иммуносупрессия (такролимус)	8 (53%)	8 (89%)	>0,1
Полиморфизм rs8099917 (G)	3 (20%)	6 (67%)	0,036
Полиморфизм rs12979860 (C/C)	6 (40%)	1 (11%)	>0,1

прессивной терапии (такролимус, циклоспорин). Факторами, статистически значимо влиявшими на вероятность получения пРВО до начала ПВТ, являлись генотип HCV и полиморфизм rs8099917. Наличие аллеля G снижало вероятность достижения авиремии к 12-й неделе ПВТ (табл. 2).

Обсуждение результатов исследования

Стойкий вирусологический ответ, т. е. авиремия через 6 мес после окончания ПВТ, служит общепринятой суррогатной конечной точкой в исследованиях, посвященных анализу эффективности лечения больных гепатитом С [5].

В последнее время получены убедительные доказательства высокой корреляции между сроками достижения авиремии в процессе ПВТ (ранней кинетикой вируса) и вероятностью получения СВО. Быстрый вирусологический ответ является самым сильным прогностическим фактором достижения последнего. Полный ранний вирусологический ответ также хорошо коррелирует с СВО. Эти данные позволили обосновать концепцию «лечения в зависимости от ответа», на которой базируется современная терапия ХГС. В ряде проспективных исследований показано, что у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа с МВО, увеличение продолжительности ПВТ до 72 нед приводит к увеличению частоты СВО [1]. Таким образом, в качестве исследуемого фенотипа нам представляется вполне обоснованным выбор показателей ранней вирусной кинетики (БВО, РВО) при оценке влияния фармакогенетических факторов на эффективность ПВТ.

Группа больных, перенесших ОТП, особенно сложна для фармакогенетических исследований, поскольку требует учета влияния изменений в геноме не только реципиента, но и донорского

органа. M.R. Charlton и соавт. [3] провели ретроспективный анализ когорты, включавшей 60 пациентов с возвратной инфекцией HCV, получавших ПВТ после ОТП. В ДНК донора и реципиента исследовался полиморфизм rs12979860. СВО оказался сильно связан с генотипом ИЛ-28В: при генотипе С/С реципиента 58% против 47% при генотипе С/Т, при генотипе С/С донора СВО был получен в 59% случаев против 30% при генотипе С/Т. Ни у одного пациента с генотипом Т/Т реципиента или донора СВО не наблюдался. При проведении регрессионного анализа генотипы С/С донора и реципиента оказались значимыми и независимыми факторами, влияющими на СВО. В процессе исследования пар «донор–реципиент» – «генотип С/С – не-С/С» наименьшая частота СВО (16%) наблюдалась в парах с не-С/С генотипом реципиента и донора, увеличивалась, если реципиент (донор) имели генотип С/С (42 и 50%) и была максимальной, если и реципиент, и донор имели генотип С/С (86%).

Сравнительное влияние полиморфизма ИЛ-28В донора и реципиента на эффективность ПВТ после ОТП различными авторскими коллективами оценивается по-разному. Так, испанские ученые отводят главное место генотипу реципиента. Согласно их исследованиям полиморфизма rs12979860 и rs8099917 у 128 больных, получавших ПВТ после ОТП, СВО регистрировался значительно чаще у реципиентов с генотипом С/С (59%), чем с генотипами С/Т или Т/Т (25%, $p=0,002$). Аналогичные результаты получены и для rs8099917. Генотип донора также влиял на эффективность терапии, особенно у реципиентов с благоприятным генотипом [4]. С.М. Lange и соавт. [9], напротив, сообщают о преобладающей роли генотипа донора в получении ответа на ПВТ.

В нашей группе больных аллель G в rs8099917 был ассоциирован с МВО. Авторы из Германии,

изучавшие влияние полиморфизма rs8099917 реципиента на эффективность ПБТ после ОТП [6], отметили, что среди успешно леченных больных аллель G встречался значительно реже, а генотип G/G не наблюдался. Исследования Т. Fukuhara и соавт. [7] также подтверждают важную роль полиморфизма rs8099917 как донора, так и реципиента в получении СВО. Экспрессия мРНК ИЛ-28В в печени была значительно ниже у реципиентов и доноров с миноритарными аллелями (Т/G или G/G) в rs8099917.

В большинстве упомянутых исследований в качестве фенотипа изучался СВО, поэтому выводы имеют определенные ограничения. Анализ затруднен в связи с необходимостью выполнения реципиентами полного курса терапии при адекватных дозах препаратов и длительности ПБТ. Поскольку часть пациентов вынуждена прервать лечение или уменьшить дозы препаратов из-за развития побочных эффектов, количество доступных для анализа наблюдений сокращается, что позволяет предполагать неоднородность изученных подгрупп.

На запланированную длительность терапии существенно влияет ранняя вирусная кинетика: в ряде случаев быстрый вирусологический ответ дает возможность сократить продолжительность лечения, в то время как медленный — увеличить ее. В повседневной практике мы руководствуемся данными исследований ранней вирусной кинетики для планирования длительности ПБТ. Результаты наших исследований позволяют предусмотреть продолжительность ПБТ еще до ее начала. К настоящему времени количество сообщений, посвященных анализу ранней кинетики HCV при проведении ПБТ после ОТП, ограничено. С.М. Lange и соавт. [9] изучили влияние на раннюю кинетику HCV и эффективность ПБТ полиморфизма rs12979860 у 47 реципиентов печени, перенесших ОТП. Генотип С/С донора был связан с БВО, полным РВО и СВО ($p < 0,05$), генотип С/С реципиента — только с БВО.

Механизм, объясняющий взаимосвязь вариантов гена ИЛ-28В и спонтанного или индуцированного ПБТ клиренса HCV, пока не ясен. Исследования М.Р. Charlton и соавт. [3] позволяют предположить, что полиморфизм ИЛ-28В может влиять как на врожденные (гепатоциты донора), так и на приспособительные (непаренхиматозные клетки реципиента) иммунные механизмы действия ИФН, поскольку с частотой СВО были ассоциированы генотипы ИЛ-28В как донора, так и реципиента. Это подтверждается

исследованиями А.У. Newmann и соавт. [11], показавшими, что во время ПБТ у больных ХГС с благоприятным генотипом ИЛ-28В (С/С) значительно ускоряется первая фаза ранней вирусной кинетики, отражающая гибель вирионов. В то же время существует влияние полиморфизма гена ИЛ-28В на вторую фазу вирусной кинетики, отражающую гибель инфицированных гепатоцитов под действием механизмов приспособительного иммунитета. В исследовании А.Д. Thompson и соавт. [15] после начала ПБТ у пациентов с генотипом С/С (rs12979860) наблюдалось более существенное снижение виремии HCV в первые 28 дней, чем у больных с генотипами С/Т или Т/Т. Среди больных с генотипом С/С снижение виремии HCV в первые 28 дней после начала терапии было более значительным у европеоидов, чем у афроамериканцев.

Белок, кодируемый ИЛ-28В — ИФН-λ3, один из трех ИФН 3-го типа. Интерфероны этого типа вырабатываются организмом в ответ на стимулы, также запускающие выработку ИФН 1-го типа и активирующие общий JAK/STAT (Янус-киназа/передатчик сигнала и активатор транскрипции) сигнальный путь. Основное различие между ИФН 1-го и 3-го типа заключается в том, что рецепторы к последнему присутствуют только на гепатоцитах, но отсутствуют на костномозговых CD34+ клетках-предшественниках. ИФН-λ подавляет репликацию HCV *in vitro*, противовирусная активность рекомбинантного ИФН-λ1 (ИЛ-29) была подтверждена также в клинических испытаниях первой фазы у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа. Возможно, что углубленное изучение полиморфизма ИЛ-28В приведет к созданию новых противовирусных препаратов, которые радикально улучшат возможности ПБТ, в том числе после ОТП.

Заключение

Ранняя кинетика HCV у больных, получающих после ортотопической трансплантации печени лечение Пег-ИФН и РБВ, в значительной степени определяется полиморфизмом ИЛ-28В реципиента. Наличие аллеля G в rs8099917 препятствует получению авиремии к 12-й неделе терапии, у таких пациентов чаще наблюдается медленный вирусологический ответ. Для достижения стойкого ответа у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, являющихся носителями аллеля G, целесообразно проведение более длительных (72 нед) курсов противовирусной терапии.

Список литературы

1. Сюткин В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 2. — P. 55–59.
2. Afdhal N.H., McHutchison J.G., Zeuzem S. et al. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010 // Hepatology. — 2011. — Vol. 53, N 1. — P. 336–345.
3. Charlton M.R., Thompson A., Veldt B.J. et al. Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection // Hepatology. — 2011. — Vol. 53, N 1. — P. 317–324.
4. Coto-Llerena M., Perez-Del-Pulgar S., Crespo G. et al. Donor and recipient IL28B polymorphisms in HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation // Am. J. Transplant. — 2011. — Vol. 11, N 5. — P. 1051–1057.
5. Dienstag J.L., McHutchison J.G. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 1. — P. 225–230.
6. Eurich D., Boas-Knoop S., Ruehl M. et al. Relationship between the interleukin-28b gene polymorphism and the histological severity of hepatitis C virus-induced graft inflammation and the response to antiviral therapy after liver transplantation // Liver Transpl. — 2011. — Vol. 17, N 3. — P. 289–298.
7. Fukuhara T., Taketomi A., Motomura T. et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, N 5. — P. 1577–1585.
8. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. — 2009. — Vol. 461, N 7262. — P. 399–401.
9. Lange C.M., Moradpour D., Doehring A. et al. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55, N 2. — P. 322–327.
10. Mangia A., Thompson A.J., Santoro R. et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, N 3. — P. 821–827.
11. Neumann A.U., Bibert S., Haagmans B.L. et al. DITTO-HCV Group. IL28B polymorphism is significantly correlated with IFN anti-viral effectiveness already on first day of pegylated interferon-A and ribavirin therapy of chronic HCV infection [Abstract 2011] // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 468.
12. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, N 4. — P. 1338–1345.
13. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41, N 10. — P. 1100–1104.
14. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41, N 10. — P. 1105–1109.
15. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, N 1. — P. 120–129.
16. Ueda Y., Takada Y., Marusawa H. et al. Clinical features of biochemical cholestasis in patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation // J. Viral. Hepatol. — 2010. — Vol. 17, N 7. — P. 481–487.

УДК 616.36-002.1-06:616.36-008.811.6

Алгоритм ведения пациента с острым холестатическим гепатитом

(Клиническое наблюдение)

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

(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, УКБ № 2, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко)

Algorithm of management of patients with acute cholestatic hepatitis (Clinical case presentation)

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

Цель публикации. На примере клинического наблюдения показать алгоритм ведения и обследования пациентов с холестатическим синдромом.

Особенности клинического наблюдения. Пациент самостоятельно длительное время бесконтрольно принимал различные настои и лекарственные травы (в том числе чай, привезенный из Китая; чистотел). На фоне этого через несколько недель появились жалобы на выраженную общую слабость, желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд, нарушение (инверсия) сна. Зафиксировано многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Диагностирован острый холестатический гепатит, развившийся на фоне приема травяных настоев и чистотела. В результате проведенной терапии (дезинтоксикационные препараты, урсодезоксихолевая кислота) и отмены всех возможных гепатотоксических средств у пациента постепенно регрессировали клинические симптомы заболевания и отмечена положительная динамика лабораторных показателей.

Заключение. В представленном случае в распознавании этиологии заболевания печени решающую роль сыграли тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания, что может быть ключевым пунктом в диагностическом поиске и дальнейшей тактике ведения больного.

Ключевые слова: холестаз, фитопрепараты, травы, биологически-активные добавки, гепатотоксичность, побочные действия.

The aim of publication. To show diagnostic and treatment algorithm for patients with cholestatic syndrome by the example of clinical case.

Features of clinical case. The patient self treated for a long time by various infusions and medicinal herbs (including the Chinese tea; celandine) with no medical control. On a background of such treatment within several weeks symptoms of severe general weakness, jaundice of skin and scleras, pruritus, disorders (inversion) of sleep have appeared. Multiple elevation of serum transaminase level and markers of cholestasis was revealed. The acute cholestatic hepatitis was diagnosed, that developed on a background of herbal infusions and celandine intake. As a result of the carried out therapy (desintoxication preparations, ursodeoxycholic acid) and cancellation of all possible hepatotoxic agents symptoms of disease gradually regressed and improvement of laboratory parameters was marked.

Conclusion. In the submitted case a main role in recognition of an etiology of liver disease have played by careful taking of past history and analysis of all possible causes of disease, that can be the key point in diagnostic search and choice of patient management tactics.

Key words: cholestasis, plant-based preparations, herbs, biologically active additives, hepatotoxic, side effects.

Деева Татьяна Андреевна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: tak.to@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Первое дошедшее до нас обстоятельное сочинение о лекарственных растениях, в котором приведено научное обоснование их применения, принадлежит крупнейшему мыслителю, врачу Древней Греции, одному из родоначальников современной научной медицины Гиппократу (460–377 гг. до н. э.). В нем он описал 236 лекарственных растений, которые применялись тогда в медицине. В древности лечение травами было единственным шансом больного на исцеление, а в настоящее время прогнозировать соотношение вред/польза затруднительно, поскольку отсутствуют данные о стандартах сбора частей растений, их хранения и применения.

Достоверные клинические исследования по безопасности и переносимости фитопрепаратов не проводились, следовательно, нет и таких понятий, как «рекомендуемая доза», «токсическая доза», «превышение дозы». Клинические испытания, направленные на изучение механизма действия фитопрепаратов и оценку их эффективности, трудно провести в основном из-за разнообразия состава (формул) и дозировок. Недаром знаменитый врач и философ эпохи Возрождения Парацельс говорил: «Все есть яд, и все есть лекарство. Одна только доза делает вещество или ядом, или лекарством». Тем не менее большинство пациентов считает натуральные лекарственные растения совершенно безвредными, а фитопрепараты — *лекарственными средствами* (ЛС), не имеющими побочных реакций. К сожалению, это не всегда соответствует действительности.

Эффективность и безопасность лекарственных растений активно исследуются фармакологами, и аспект токсичности широко применяемых растений хорошо известен [7]. Все нежелательные эффекты ЛС (в том числе фитопрепаратов, различных трав, травяных сборов и настоек) с патогенетической точки зрения можно разделить на следующие варианты [2–4, 12, 20]:

1. Гиперчувствительность:

- аллергия,
- псевдоаллергия,
- идиосинкразия;

2. Токсичность.

Токсические реакции реализуются через прямое повреждающее действие на клетки печени. При этом четко прослеживается зависимость от дозы поступившего в организм вещества, а также от времени его воздействия. Появление же *аллергической реакции* не зависит от дозы аллергена. В отличие от аллергии *псевдоаллергическая реакция* может развиваться уже при первом введении вещества. При этом не выявляются специфические сенситизирующие антитела и обнаруживается дозозависимость, хотя и не такая выраженная, как в случае токсического действия. *Идиосинкразия*, как правило, обусловлена врожденными дефектами биохимических или фермент-

ных систем организма, приводящими к резкому нарушению метаболизма определенных веществ, в том числе препаратов растительного происхождения. Патологическая реакция возникает при первой экспозиции, при этом также отмечается зависимость от дозы. [2, 20]. К настоящему времени известно свыше 50 наследственных обменных заболеваний, которые характеризуются чрезвычайно высокой чувствительностью к тем или иным препаратам [20].

Общепринятый взгляд на патогенез индуцированных лечебными средствами повреждений печени предполагает, что некоторые компоненты растения превращаются в гепатотоксины в процессе метаболизма, который главным образом осуществляется системой Р-450 печени — более 50 изоферментов, кодируемых отдельными генами [2, 4, 12, 20]; на них развивается индивидуальная реакция непереносимости — идиосинкразия. Возможно также нарушение целостности мембран митохондрий, что запускает реакции апоптоза [12, 20]. Медикаментозные гепатопатии возникают непредсказуемо вследствие индивидуальных особенностей фармакокинетики и не являются дозозависимыми [2, 4, 12, 20]. Сходным образом объясняются гепатотоксические реакции на гомеопатические препараты [5, 20].

С 1 января по 31 декабря 2009 г. в базу данных «Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора» поступило 6057 сообщений о *неблагоприятных побочных реакциях* (НПР) и неэффективности ЛС. По сравнению с 2008 г. число сообщений о НПР на территории РФ увеличилось почти в 5 раз [1]. Данных о частоте побочных реакций, связанных с применением фитосредств, трав и *биологически активных добавок* (БАД), не приводится. Зачастую пациент и врач не связывают возникшие побочные явления с принимаемыми травяными препаратами, и «лекарственный анамнез» остается в тени.

Например, в Российской Федерации зарегистрировано растительное сырье «Чистотела трава» (*Chelidonii herba*) — растение, которое наблюдавшийся нами пациент использовал в качестве профилактики онкологических заболеваний. Фармакологическая активность *чистотела большого* (ЧБ) изучена довольно полно [15]. Она обусловлена большей частью алкалоидами — хелидоном (основной из них), гомохелидоном, протопином, сангвиритрином (сумма алкалоидов сангвинарина и хелеретрина). В аптечной сети доступны трава чистотела в коробках, пачках и фильтр-пакетах, несколько гомеопатических препаратов разной степени разведения для лечения преимущественно патологии гепатобилиарной системы, наружные средства парафармацевтики [7].

Повышенное внимание к ЧБ возникло после того, как J. Benninger и соавт. описали серию из

10 случаев хелидониевого острого гепатита, которые они наблюдали в период с 1997 по 1999 г. [13]. Выраженность гепатита была умеренной, результаты биопсии печени, проведенной у некоторых больных, напоминали таковые при медикаментозном повреждении паренхимы органа по типу холестаза. Пациенты обращались к врачу в связи с изменением цвета кожи и появлением зуда; имело место среднетяжелое течение заболевания с умеренным повышением активности печеночных ферментов в крови; полное выздоровление после отмены препарата наблюдалось через 2–6 мес. Показательно, что повторное употребление ЧБ одним из больных привело к рецидиву гепатита [18]. Это сообщение является первым детальным описанием гепатотоксичности травы чистотела, использовавшейся, как это ни парадоксально, в качестве гепатопротекторного средства.

Затем последовали другие описания случаев гепатита, вызванного употреблением ЧБ. Все они были диагностированы вследствие того, что у пациентов развивался холестатический синдром (желтуха, кожный зуд) [7].

Р. Bergner предположил следующий механизм установленного гепатотоксического влияния [14]. ЧБ оказывает двойное действие: является холеретиком и холекинетиком. Но его холекинетический эффект намного снижается при хранении и полностью исчезает через 6 мес, тогда как воздействие на секрецию остается неизменным. Поскольку большая часть препаратов изготавливается из сырья, хранившегося продолжительное время, то индуцирование секреции значительно преобладает над спазмолитическим эффектом. На фоне предполагаемой у пациентов идиосинкразии к активным веществам ЧБ развивается холестатический гепатит. В описанном Р. Bergner клиническом наблюдении гепатит рецидивировал после возобновления пациентом приема ЧБ [7, 13].

Причины возникновения побочных реакций, а также их количество во многом обусловлены не только непосредственным действием принимаемого средства, но и возрастом и полом больного, тяжестью его состояния и сопутствующими заболеваниями. Не стоит забывать и о генетической составляющей гиперчувствительности.

Нельзя игнорировать роль разнообразных биодобавок к пище, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако рассматриваются в качестве средств для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе печени. Опасность БАД в отношении повреждения печени и других органов обусловлена [3, 6]:

- многокомпонентным составом, не позволяющим выделить конкретную субстанцию, ответственную за развитие патологической реакции;
- отсутствием строгого контроля за нежелательными эффектами и их обязательной регистрацией.

Гепатотоксичность фитопрепаратов и травяных сборов может быть вызвана потенцированием неблагоприятного влияния на печень нескольких трав при их неудачном сочетании (одновременном приеме), а также быть следствием еще целого ряда дополнительных факторов. Например, воздействия одного и того же растительного ингредиента варьируют в зависимости от геоклиматических условий региона произрастания растения. При наличии в рецептуре фитопрепаратов слишком большого количества ингредиентов возникает непредсказуемость их суммарного эффекта, что отрицательно сказывается прежде всего в детской практике и у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом.

В настоящее время нет достоверных данных о неблагоприятной роли ряда фитопрепаратов, и механизм их действия только предстоит изучить. *Все неблагоприятные эффекты растительных препаратов можно классифицировать следующим образом:* растения с доказанной гепатотоксичностью; растения, гепатотоксичность которых оспаривается; растения, подозрительные на гепатотоксичность; растения, содержащие гепатоканцерогены (Горчаков В.Н., 2003). Не стоит забывать о том, что потенциально токсичными могут быть входящие в состав ингредиентов так называемые «примеси», т. е. химические соединения, которые попадают в растение при удобрении, обработке инсектицидами, загрязнении окружающей среды. Следует упомянуть и о таких неблагоприятных влияниях фитопрепаратов на организм, как развитие психической и физической зависимости. Несмотря на то, что исходя из действующего законодательства фитопрепараты и БАД не могут содержать ингредиенты с такими эффектами, к сожалению, нынешняя система контроля не всегда гарантирует защиту от таковых.

Еще отсутствует единая система стандартизации фитопрепаратов, нет контроля и клинических исследований по их применению, не до конца изучено воздействие на организм. Пациенту и врачу нужно помнить, что любые травяные сборы, настои, биодобавки и фитопрепараты, которые сейчас так широко используются населением, могут обладать токсическим действием, в том числе гепатотоксичностью. Поскольку лекарственные средства, а также действующие вещества в составе трав, фитопрепаратов и БАД относятся к ксенобиотикам, обезвреживание которых протекает в печени, их бесконтрольный прием может привести к поражению печени.

Представляемое клиническое наблюдение демонстрирует, с одной стороны, последствия бесконтрольного применения лекарственных сборов, а с другой, раскрывает тактику ведения больного с остро возникшим холестатическим синдромом.

Таблица 1

Основные и дополнительные лабораторные тесты для диагностики различных заболеваний печени [17]

Лабораторные тесты	Предполагаемый диагноз
Определение anti-HCV в сыворотке крови Определение в сыворотке крови HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor Изменение уровня сывороточного железа и железосвязывающей способности сыворотки крови Сывороточный церулоплазмин Электрофорез белков сыворотки крови Электрофорез белков сыворотки крови Выявление HCV RNA в сыворотке крови Фенотипирование альфа1-антитрипсина Определение антител к гладкой мускулатуре, к печеночно-почечным микросомам, антиядерного фактора, AMA, ANA	Хронический гепатит С Хронический гепатит В Синдром перегрузки железом, гемохроматоз Болезнь Вильсона (если возраст пациента ≤ 40 лет) Поликлональное повышение предполагает АИГ Заметное снижение содержания α -глобулинов предполагает дефицит альфа1-антитрипсина Хронический гепатит С (HCV RNA +) Аллель ZZ свидетельствует о дефиците альфа1-антитрипсина Присутствие антител в сыворотке крови свидетельствует в пользу АИГ, ПБЦ

Клиническое наблюдение

Пациент Д., 55 лет, госпитализирован в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова в сентябре 2010 г. в связи с жалобами на желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд, усиливающийся преимущественно в ночное время, сонливость днем, бессонницу ночью (инверсия сна), общую слабость, утомляемость.

Установлено, что заболел остро в конце июня 2010 г., когда появились выраженная слабость, головные боли, было несколько эпизодов повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Еще через неделю обратил внимание на желтушность кожных покровов и склер. Несмотря на это субъективно самочувствие улучшилось. Через несколько дней отметил потемнение мочи и обесцвечивание кала, присоединился кожный зуд, нарушился сон (возникла дневная сонливость и ночная бессонница). Самостоятельно сдал анализы крови, в показателях которых обращало внимание повышение уровня *аланиновой* (АлАТ) и *аспарагиновой* (АсАТ) *трансаминаз* (АлАТ в 24 раза и АсАТ в 13 раз), увеличение значений маркёров холестаза — *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в 3 раза, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) в 7 раз, общего билирубина в 7 раз (за счет обеих фракций). Обратился к врачу.

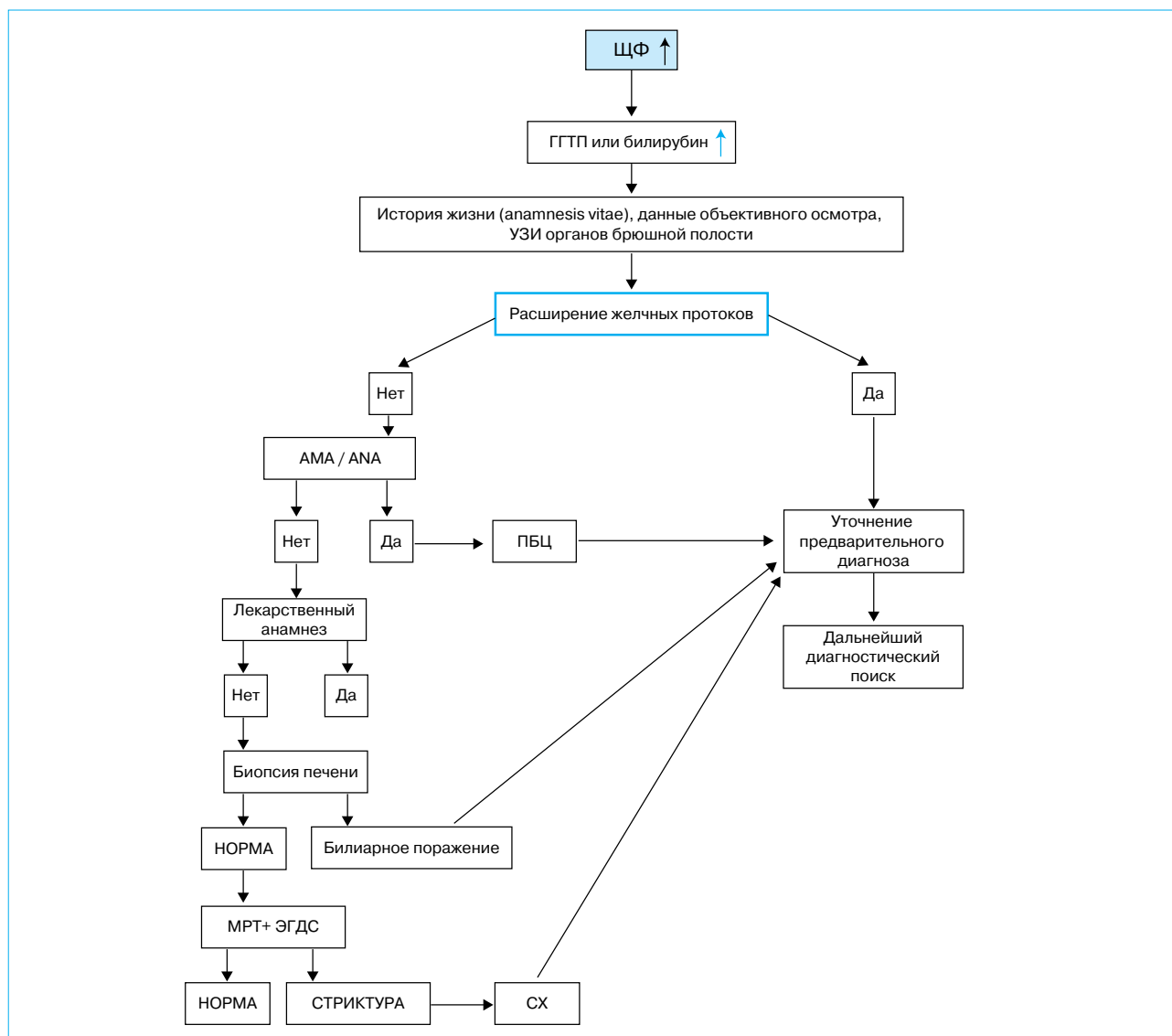
Первое предположение о механической желтухе было отвергнуто на основании результатов *ультразвукового исследования* (УЗИ) органов брюшной полости, при котором признаков билиарной гипертензии не найдено. Проведено исследование маркёров вирусов гепатита А, В, С, (табл. 1), все они были отрицательными: HBsAg —

отр., anti-HBs — положит., anti-HBcor (сумм.) — положит., anti-HBcor(IgM) — отр., anti-HAV(IgG) — отр., anti-HAV(IgM) — отр., anti-HCV — отр., в результате диагноз острого вирусного гепатита был отвергнут. Причина заболевания осталась непонятной, что послужило поводом для обращения и последующей госпитализации пациента в клинику им. В.Х. Василенко.

Из истории жизни известно, что пациент — священнослужитель. Со слов родственников практически ежедневно употреблял кагор по 50 мл натошак. В пересчете на количество этанола это составило 6,32 г. Расчет проводился следующим образом: в 100 мл кагора содержится 16 мл этанола, следовательно, в 50 мл его 8 мл. Умножив 8 на 0,79 (плотность этанола), получаем количество чистого этанола 6,32 г [9]. Данная доза является малоопасной [8], однако ежедневное употребление алкоголя, образ жизни, а также индивидуальная реакция организма, возможно, внесли свой вклад в развитие острого холестаза.

Аллергологический анамнез: ринит в период цветения растений (преимущественно весной).

При объективном обследовании обращали внимание желтушные, сухие, со следами расчесов кожные покровы. Видимые слизистые оболочки и склеры желтушны. Внепеченочных знаков (сосудистых звездочек, пальмарной эритемы) не выявлено. Рост 161 см, масса тела 58 кг. ИМТ 22,4 кг/м², что соответствует нормальным значениям. Со стороны систем дыхания и кровообращения без отклонений от нормы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 5 см выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, имеет мягкоэластическую консистенцию, безболезненная.



Тактика ведения пациента при холестатических заболеваниях печени

ПБЦ – первичный билиарный цирроз, СХ – склерозирующий холангит, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, AMA – антимитохондриальные аутоантитела, ANA – антиядерные аутоантитела

Селезенка не увеличена. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

С учетом полученных результатов на данном этапе обследования в клинической картине можно было выделить доминирующий синдром холестаза, который включал в себя желтушность и зуд кожных покровов, изменение цвета мочи и кала, а также характерные лабораторные маркёры (повышение уровня ЩФ, ГГТП, билирубина). Предварительный диагноз: острый холестатический гепатит неуточненной этиологии.

Как известно, холестаз может быть как внепеченочным, так и внутрипеченочным. При обструкции и (или) механическом повреждении внепеченочных желчных путей развивается механическая желтуха, следовательно, речь идет о внепеченоч-

ном холестазе. Подобная ситуация носит urgentный характер и требует немедленного разрешения. Поэтому механическая желтуха была исключена у пациента еще на догоспитальном этапе при помощи УЗИ органов брюшной полости на основании отсутствия признаков билиарной гипертензии.

После исключения механической желтухи дифференциальную диагностику следовало проводить с заболеваниями, которые могут привести к внутрипеченочному холестазу. Понятие «внутрипеченочный холестаз» предусматривает нарушение образования и секреции желчи (или ее компонентов) при отсутствии механической обструкции внепеченочных желчевыводящих путей [5]. Внутрипеченочный холестаз может быть одним из синдромов хронических заболеваний печени (первичный билиарный цирроз и циррозы другой

этиологии, гепатиты, метаболические расстройства и пр.) или самостоятельным процессом (лекарственный холестаз; холестаз, индуцированный приемом различных фитопрепаратов, трав и сборов; доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз; холестаз беременных и т. д.) [11].

Для выявления причины внутрипеченочного холестаза мы пользовались алгоритмом, представленным на рисунке [16], из которого следует, что при обнаружении в крови повышенного уровня ЩФ, ГГТП и/или билирубина, после выяснения истории жизни, после объективного осмотра оцениваются показатели УЗИ органов брюшной

полости. В нашем случае повторное проведение УЗИ показало умеренную гепатомегалию преимущественно за счет правой доли и деформацию желчного пузыря с небольшим осадком в его просвете. Расширения вне- или внутрипеченочных протоков обнаружено не было. Таким образом, еще раз следует отметить отсутствие у пациента механического препятствия в желчевыводящей системе и подчеркнуть необходимость установления причины развившегося заболевания.

Следующий этап дифференциальной диагностики требует исследования *антимитохондриальных антител* (АМА) [16, 17] — иммунологи-

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований (клинические, биохимические, иммунологические показатели, а также электрофорез белков крови) у пациента Д.

Показатель	08.10.2010 г.	20.10	27.10	Норма
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,992	4,128	4,345	4,0–5,5
Гемоглобин, г/л	136,5	141,4	140,2	130–160
Гематокрит, %	39,20	40,07	41,29	40–48
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	247,7	223,9	220,7	180–320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,49	7,76	7,26	4,0–8,8
Нейтрофилы, %	64,48	75,50	59,95	47–77
Лимфоциты, %	25,03	15,30	26,29	19–37
Моноциты, %	7,11	7,10	10,12	3–11
Эозинофилы, %	3,12	1,80	3,29	3,29
Базофилы, %	0,26	0,30	0,35	0,35
СОЭ, мм/ч	27	7	5	1–10
Цветовой показатель	1,02	1,02	0,96	0,85–1,05
АлАТ, ЕД/л	326	139	100	10–40
АсАТ, ЕД/л	145	87	58	10–40
ГГТП, ЕД/л	166	403	525	11–61
ЩФ, ЕД/л	128	254	209	32–92
Общий белок, г/дл	5,9	6,4	6,3	6–8
Альбумин, г/дл	2,9	3,5	3,0	3,5–5,0
Общий билирубин, мг/дл	6,7	2,8	1,7	0,2–1,0
Прямой билирубин, мг/дл	2,9	1,4	0,9	0–0,3
Холинэстераза, ед/л	5801	6995	7011	4200–11200
Глюкоза, мг/дл	67	79	80	70–110
Натрий, ммоль/л	140,4	140,6	139,3	10–20
Калий, ммоль/л	4,60	4,63	4,89	2,5–7,0
Иммуноглобулин А, мг/дл	210	—	—	50–300
Иммуноглобулин М, мг/дл	260	—	—	40–200
Иммуноглобулин G, мг/дл	1550	—	—	600–2000
Альбумин, %:	58,4	—	—	57,7–68,0
альфа-1	3,8	—	—	1,8–3,8
альфа-2	10,9	—	—	4,0–13,1
бета	15,8	—	—	8,9–13,6
гамма	11,5	—	—	11,0–18,0

ческого маркёра *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ), который служит наиболее частой причиной развития внутрипеченочного холестаза.

В зависимости от полученных результатов всех пациентов с внутрипеченочным холестазом делят на две большие группы: АМА-позитивные и АМА-негативные. У наблюдавшегося нами пациента АМА в сыворотке крови не обнаружены (см. табл. 1), более того такие факторы, как мужской пол, отсутствие истории хронического диффузного заболевания печени, характерных внешних признаков делают диагноз ПБЦ маловероятным.

Дальнейшее обследование включало тщательный анализ количества принимаемого алкоголя, лекарств и всех других потенциально гепатотоксичных ксенобиотиков. На этом этапе подробно изучался лекарственный анамнез, который мог бы объяснить клинические и лабораторные отклонения. Как было установлено, в течение последних 6 мес пациент не принимал никаких лекарственных препаратов. Однако повторные беседы с ним и его родственниками позволили выяснить, что обследуемый длительное время бесконтрольно в качестве общеукрепляющих средств пользовался различными настоями, настойками и отварами лекарственных трав. Как оказалось, перед ухудшением самочувствия в конце июня 2010 г. он принимал чистотеловый квас (чистотел на 350 мл перекиси водорода), а через 7 дней начал ежедневно употреблять чайную смесь, привезенную из Китая. В этом аспекте следует еще раз обратить внимание на отягощенный аллергологический анамнез (поллиноз в весенний период).

Пациенту были выполнены лабораторные исследования. В общем анализе крови отклонений от нормы не установлено за исключением незначительного увеличения СОЭ (табл. 2). В общем анализе мочи обнаружены следы желчных пигментов, уробилин и кристаллы билирубина. Общий анализ кала — без патологических изменений. Реакция на стеркобилин положительная, что также свидетельствует об отсутствии механического препятствия оттоку желчи. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение активности АлАТ до 326 ЕД/л (в 8 раз) и АсАТ до 145 ЕД/л (в 3,5 раза). Кроме того, выявлено повышение уровня общего билирубина (за счет обеих фракций), ЩФ, ГГТП. Таким образом, результаты исследования биохимических тестов подтверждают холестатический синдром.

На этом этапе обследования вполне можно предположить, что внутрипеченочный холестаз развился в результате сочетанного приема фитопрепаратов, чайной смеси, привезенной из Китая, и, возможно, алкоголя. Как отмечалось, Д. длительно употреблял кагор в небольших дозах (в перерасчете на чистый этиловый спирт около 6,32 г в сутки). Однако ежедневный прием даже

таких малых доз алкоголя, а также индивидуальная реакция организма могли способствовать развитию повреждения печени [8].

Несмотря на сказанное, все другие причины поражения печени — *аутоиммунный гепатит* (АИГ), нарушение обмена железа и меди, дефицит альфа1-антитрипсина и т. д. должны быть исключены с использованием соответствующих скрининговых тестов — электрофореза белков сыворотки крови, определения иммуноглобулинов классов А, М, G, сывороточного железа и железосвязывающей способности сыворотки крови, исследования аутоантител [17, 19, 20]. Результаты обследования, представленные в табл. 1 и 2, свидетельствуют об отсутствии у пациента перечисленных выше заболеваний.

Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра и обследования, был установлен следующий клинический диагноз. Основное заболевание: острый холестатический гепатит, индуцированный приемом китайских трав и чистотела. Осложнения основного заболевания: печеночная недостаточность (печеночная энцефалопатия I стадии), желтуха. Сопутствующие заболевания: деформация желчного пузыря, билиарный сладж.

В зависимости от степени повышения активности АлАТ и ЩФ выделяют три типа лекарственных поражений печени — гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный [10, 16] (табл. 3). Справедливо отнести эту классификацию и к другим потенциально гепатотоксичным ксенобиотикам.

У пациента на момент госпитализации уровень как АлАТ, так и ЩФ превышал норму более чем в 2 раза, а отношение АлАТ/ЩФ составляло 2,5, что указывает на наличие гепатоцеллюлярного компонента. За период нахождения в клинике эти лабораторные показатели исследовались трижды. Повторное определение АлАТ и ЩФ через 10 и 20 дней показало изменение соотношения этих показателей: уровень АлАТ составил соответственно 139 и 100 ЕД/л, а ЩФ — 254 и 209 ЕД/л, соотношение АлАТ/ЩФ — 0,5 и 0,4. Это дало нам основание выделить преимущественно холестатический тип повреждения печени и сформулировать окончательный диагноз следующим образом. Основное заболевание: острый холестатический гепатит, индуцированный приемом китайских трав и чистотела. Осложнения основного заболевания: печеночная недостаточность (печеночная энцефалопатия I стадии), желтуха. Сопутствующие заболевания: деформация желчного пузыря, билиарный сладж.

Таблица 3

Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения	АлАТ	ЩФ	АлАТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	>2	Норма	>5
Холестатический	Норма	>2	<2
Смешанный	>2	>2	2–5

Лечение предусматривало отмену всех возможных этиологических факторов заболевания — настоев и отваров различных трав, китайского чая, чистотела, полное исключение из пищевого рациона алкоголя. Было рекомендовано обильное питье (не менее 2000 мл в день). Учитывая клинические признаки печеночной энцефалопатии, назначен препарат L-орнитин-L-аспартат, для уменьшения холестаза — урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 1000 мг.

На фоне предложенных мер у пациента в течение 60 дней постепенно разрешилась вся клиническая симптоматика (улучшилось общее самочувствие, нормализовался сон, практически перестал беспокоить кожный зуд, исчезла желтуха), пришли к норме лабораторные показатели.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение ярко иллюстрирует последствия бесконтрольного применения лекарственных трав, БАД, травяных сборов и отражает алгоритм ведения больных с остро возникшим холестатическим синдромом.

В настоящее время развитие при приеме фитопрепаратов тяжелых побочных реакций, в том числе гепатотоксических, уже не редкость. Причина, вероятно, в том, что печень — это основной орган, в котором происходит обезвреживание различных чужеродных веществ (ксенобиотиков). Как отмечалось выше, токсические влияния последних могут быть прямыми, т. е. вызывающими непосредственное повреждение

гепатоцитов, и опосредованными — вследствие идиосинкразии. В развитии тяжелых поражений печени, очевидно, играют роль дополнительные факторы — неправильное применение препаратов растительного происхождения (например, передозировка) либо несбалансированная рецептура продуктов. В настоящее время неблагоприятное воздействие ряда трав на печень еще находится на стадии изучения, а исследователи пока не пришли по этому вопросу к единому мнению.

Что касается населения, то несмотря на большой арсенал лекарственных средств, многие отдают предпочтение препаратам на основе трав, считая их безобидными. Однако это не так, о чем свидетельствуют описанное клиническое наблюдение и многочисленные данные литературы. Эффективность и безопасность лекарственных растений активно исследуются фармакологами, токсичность одних уже хорошо известна, других — продолжает изучаться.

В первую очередь, при приеме любых фитопрепаратов и трав пациент вместе с лечащим врачом должен оценить показатель «вред—польза», т. е. насколько риск развития нежелательных явлений превышает ожидаемый положительный результат.

Прошло немало времени с тех пор, когда был остро поставлен вопрос о безопасности лекарств, организованы национальные центры по контролю за побочными эффектами. Вместе с тем эта проблема до сих пор продолжает оставаться в центре внимания медицинской общественности и требует дальнейшего развития и решения.

Список литературы

1. Безопасность лекарств и фармаконадзор / Под ред. А.В. Астаховой. — 2011. — № 1. — С. 30, 51–54.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина: Руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — С. 217–223.
3. Буеверов А.О. Возможность лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов // Лечащий врач. — 2009. — № 2. — С. 40–42.
4. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 13–14. — С. 26–30, 32.
5. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 6. — С. 2–6.
6. Буеверов А.О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 43–46.
7. Василенко В.В., Тимофеев С.Е., Фролова Н.И. Фитогепатопатии. Наблюдение и обзор литературы // Газета «Новости медицины и фармации». — 2010. — № 9 (325). — С. 4–12.
8. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 4. — С. 8–14.
9. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/narcology/11115/>
10. Питер Р. Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии. — М.: Изд-во БИНОМ; СПб: Невский диалект, 1999. — С. 1021–1022.
11. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 23–37 (<http://www.consilium-medicum.com>).
12. Шульпекова Ю.О. Лекарственное поражение печени // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 7. — С. 37–44.
13. Beninger J., Schneider H.T. et al. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*) // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 117, N 5. — P. 1234–1237.
14. Bergner P. Chelidonium: Hepatotoxicity associated with herbal tablets // Medical Herbalism. 10–31–96; Vol. 8. — P. 3–13.
15. Colombo M.L., Bosisio E. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae) // Pharmacological Research. — 1996. — Vol. 33, N 2. — P. 127–134.
16. J. Hepatol. — 2009. — N 51. — P. 237–267 (EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases).
17. Pratt D., Kaplan M. Evaluation of Abnormal Liver Enzyme Results in Asymptomatic Patients // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1266–1271.
18. Stickel F., Poschl G. et al. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*) // Scand. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38, N 5. — P. 565–568.
19. Victor J. Navarro M.D., John R. Senior M.D. Drug-related hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, N 7. — P. 731–739.
20. William M., Lee M.D. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N5. — P. 474–485.

УДК 616.348-002-031.84-08:616.344-089.86

Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с перианальными поражениями

Ю.А. Шелыгин, В.Н. Кашников, К.В. Болихов, А.В. Варданян, И.Л. Халиф
(ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития России, Москва)

Efficacy of ileostomy in Crohn's disease of the large intestine with perianal involvement

Yu.A. Shelygin, V.N. Kashnikov, K.V. Bolikhov, A.V. Vardanyan, I.L. Khalif

Цель исследования. Оценить эффективность илеостомии у пациентов с болезнью Крона толстой кишки с перианальными поражениями.

Материал и методы. В исследование включено 43 пациента с болезнью Крона толстой кишки с перианальными поражениями, которым за период с января 1998 г. по июль 2009 г. в ГНЦ колопроктологии выполнялась операция – илеостомия. По распространенности воспалительного процесса больные распределились следующим образом: у 4 (9,3%) – проктосигмоидит, у 15 (34,8%) – левостороннее поражение и у 24 (55,9%) – тотальное поражение толстой кишки. Перианальные поражения представлены следующими видами: язвы-трещины анального канала – у 6 (14%) пациентов, свищи прямой кишки – у 12 (27,9%), стриктуры анального канала – у 3 (6,9%), сочетания двух и трех видов перианальных поражений встречались у 22 (51,2%) больных.

Результаты. Прослежено 35 (81,3%) из 43 пациентов в сроки от 1 до 12 мес ($M=5,5\pm 2,6$). Местное консервативное лечение проходили 24 (68,5%) из 35 больных в период от 1 до 6 мес ($M=4,1\pm 1,1$), заживления удалось добиться в 11 случаях к $2,8\pm 1,4$

Aim of investigation. To estimate efficacy of ileostomy in patients with Crohn's disease of the large intestine with perianal involvement.

Material and methods. Overall 43 patients with Crohn's disease of the large intestine with perianal involvement who underwent ileostomy in January, 1998 to July, 2009 in The State scientific center of coloproctology were included in original study. According to the spread of inflammatory process patients were distributed as follows: in 4 patients (9,3%) – proctosigmoiditis, in 15 (34,8%) – left-side lesion and in 24 (55,9%) – total involvement of the large intestine. Perianal lesions were presented by following types: ulcers-anal fissures – in 6 (14%) patients, rectal fistulas – in 12 (27,9%), strictures of anal canal – in 3 (6,9%), combinations of two and three types of perianal lesions were present in 22 (51,2%) patients.

Results. Thirty five of 43 patients (81,3%) were monitored in terms from 1 to 12 months ($M=5,5\pm 2,6$). Twenty four of 35 (68,5%) patients underwent local conservative treatment in period from 1 to 6 months ($M=4,1\pm 1,1$), that provided healing in 11 cases to $2,8\pm 1,4$ month. Surgical treatment of perianal lesions was performed in 11 (31,5%) patients in terms from 2

Шелыгин Юрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ

Кашников Владимир Николаевич – кандидат медицинских наук, заместитель директора ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ по научно-лечебной работе. Контактная информация для переписки: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, 2

Болихов Кирилл Валерьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: bolikhov@yandex.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адила, 2

Варданян Армен Восканович – младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: armvard@yandex.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адила, 2

Халиф Игорь Львович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ

месяцу. Хирургическое лечение перианальных поражений выполнялось у 11 (31,5%) пациентов в период от 2 до 12 мес ($M=5,9\pm3,6$), заживление отмечалось у 9 больных в среднем к $4,5\pm2,2$ месяцу в сроки от 2 до 9 мес.

Заключение. При наличии тотального поражения толстой кишки в сочетании с двумя и более видами перианальных поражений, сопровождающихся выраженными метаболическими нарушениями, илеостомия должна применяться как первый этап хирургического лечения.

Ключевые слова: болезнь Крона, перианальные поражения, илеостомия.

to 12 months ($M=5,9\pm3,6$), healing was obtained in 9 patients on average up to $4,5\pm2,2$ month in terms from 2 to 9 months.

Conclusion. At total involvement of the large intestine in combination to two and more types of the perianal lesions along with severe metabolic disorders, ileostomy should be applied as the first-line surgical treatment.

Key words: Crohn's disease, perianal lesions, ileostomy

Блезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалительным поражением с развитием местных и системных осложнений [1, 2].

Одно из наиболее тяжелых и инвалидизирующих осложнений БК — поражение анального канала и перианальной кожи: язвы-трещины анального канала, ректовагинальные и параректальные свищи различной степени сложности, которые по различным данным встречаются у 25–75% больных [6–10]. Перианальные поражения чаще обнаруживаются при гранулематозном колите (75–81%), реже — при терминальном илеите (до 25%) [1, 5, 7].

Следует отметить, что при наличии перианальных поражений необходимость временного отключения толстой кишки из пассажа возникает у 53% пациентов, а по некоторым сведениям может достигать 77% [6, 12]. При этом риск потери функции запирающего аппарата прямой кишки и формирования постоянной стомы у больных с перианальными поражениями составляет 12–39% [11, 13].

С другой стороны, у 41% пациентов с отключением пассажа по толстой кишке, по сообщениям М.Н. Mueller [12], удалось добиться заживления перианальных проявлений, после чего были выполнены операции по восстановлению непрерывности кишечника. По мнению Г.И. Воробьева [3], показанием к наложению илеостомы является прогрессирование перианальных осложнений.

При наличии поражений перианальной области полное излечение с помощью консервативных методов терапии достигается только в 25% случаев [1]. Взгляды хирургов на тактику хирургического лечения перианальных проявлений остаются неоднозначными. Некоторые авторы [4] указывают на неблагоприятный прогноз хирургического вмешательства при перианальных осложнениях БК и предлагают консервативное лечение в условиях

отключенной прямой кишки после формирования кишечной стомы.

Цель нашего исследования — проанализировать эффективность илеостомии у данной категории больных.

Материал и методы исследования

В период с 1998 по 2009 г. в ГНЦ колопроктологии оперировано 124 пациента с осложненным течением *болезни Крона толстой кишки* (БКТК). Из них 43 больным с перианальными поражениями в связи с неэффективностью консервативной терапии выполнялась операция отключения пассажа кишечного содержимого по толстой кишке путем формирования двустольной илеостомы: мужчин было 19 (44,1%), возраст от 16 до 57 лет (средний $27,1\pm12,3$ года), женщин — 24 (55,9%), возраст от 15 до 66 лет (средний $31,6\pm14,7$ года) — рис. 1.

По распространенности воспалительного процесса в толстой кишке больные распределились следующим образом: у 4 (9,3%) — проктосигмидит, у 15 (34,8%) — левостороннее поражение (до дистальной трети поперечной ободочной кишки) и у 24 (55,9%) — тотальное поражение толстой кишки (табл. 1).

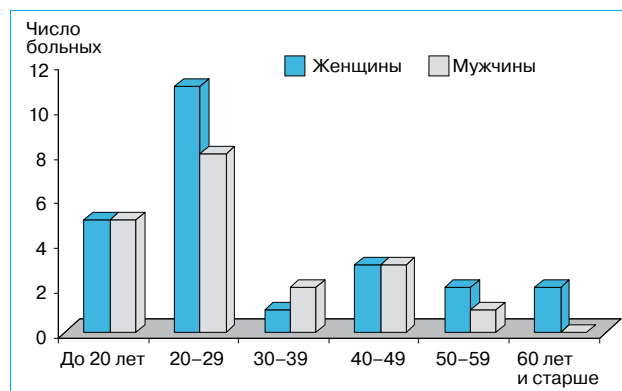


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Таблица 1

Распространенность воспалительного процесса в толстой кишке у пациентов с БК

Распространенность воспаления	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Тотальное поражение	24	55,9
Левостороннее поражение	15	34,8
Проктосигмоидит	4	9,3
Всего ...	43	100,0

Состояние у 3 (6,9%) больных при поступлении расценивалось как удовлетворительное — индекс Беста составил $173,3 \pm 7,6$ (165–180) балла, у 31 (72,2%) — средней тяжести, индекс Беста $315,6 \pm 66,8$ (190–430) балла, у 9 (20,9%) — как тяжелое, индекс Беста $471,2 \pm 12,8$ (455–490) балла.

Гормонорезистентная форма заболевания диагностирована в 40 (93%) наблюдениях, гормонозависимая — в 3 (7%).

Перианальные поражения выявлены у всех 43 пациентов и были представлены следующими видами: язвы-трещины анального канала — у 6 (14%) больных (рис. 2), свищи прямой кишки — у 12 (27,9%) и стриктуры анального канала — у 3 (6,9%). При этом сочетание двух (рис. 3) и трех видов перианальных поражений встречалось в 22 (51,2%) случаях (табл. 2).

Всем пациентам после операции отключения пассажа по толстой кишке назначалась противорецидивная терапия иммуносупрессором (азатиоприн 2 мг/кг/сут).

В качестве местной противовоспалительной терапии применялись свечи с преднизолоном, с 5-АСК, с трихополом, микроклизмы с гидрокортизоном, с 5-АСК и преднизолоном, мазевые аппликации.

Результаты исследования и их обсуждение

В сроки от 1 до 12 мес (в среднем $5,5 \pm 2,6$) прослежено 35 (81,4%) из 43 больных.

Из 4 пациентов с язвами-трещинами анального канала к 6-му месяцу наблюдения эпителизация

на фоне местного консервативного лечения выявлена у 3, что позволило в дальнейшем провести операции по восстановлению пассажа кишечного содержимого. При отсутствии заживления у одного больного местное консервативное лечение было продолжено, однако из-за прогрессирования воспалительного процесса в толстой кишке пришлось выполнить колпроктэктомия.

У 2 пациентов со стриктурой анального канала в ближайшем послеоперационном периоде (на 6-е и 10-е сутки) вследствие развившихся осложнений (кишечное кровотечение из отключенных отделов кишечника у одного и токсическая дилатация толстой кишки у другого) выполнены соответственно колпроктэктомия и субтотальная резекция ободочной кишки с илео- и сигмостомой. В дальнейшем у второго больного через 4 мес после бужирования стриктуры удалось добиться положительного результата и осуществить реконструктивно-восстановительную операцию.

Из 8 пациентов со свищами прямой кишки их облитерация отмечена у 4 (у 3 экстрасфинктерные свищи и у одного ректовагинальный свищ), в последующем 3 больным выполнены реконструктивно-восстановительные операции и у одного планируется закрытие илеостомы. У 3 из 8 пациентов потребовалось иссечение свищей (у 2 с транссфинктерными свищами и у 1 с ректовагинальным свищом), после чего пассаж кишечного содержимого был восстановлен. У 1 из 8 больных облитерации экстрасфинктерного свища к 6-му месяцу наблюдения не выявлено — свищ был иссечен, однако возник рецидив и, учитывая обострение воспалительного процесса в прямой кишке, через 12 мес после наложения стомы проведена брюшно-анальная резекция прямой кишки с ликвидацией двустольной илеостомы, формированием илеоилеоанастомоза и выведением одноствольной сигмостомы.

Из 9 пациентов с сочетанием язв-трещин анального канала и свищей прямой кишки (у 5 экстрасфинктерные, у 3 транссфинктерные свищи и у 1 ректовагинальный) в 2 наблюдениях к 6-му месяцу отмечалась эпителизация ран и

Таблица 2

Частота и характер перианальных поражений у 43 больных с БКТК

Перианальные поражения	Количество больных	
	Абс. число	%
Язвы-трещины анального канала	6	13,9
Стриктура анального канала	3	7,0
Свищи прямой кишки	12	28,0
Язвы-трещины анального канала + свищи прямой кишки	10	23,2
Стриктура анального канала + свищи прямой кишки	6	13,9
Стриктура + язвы-трещины анального канала	3	7,0
Стриктура + язвы-трещины анального канала + свищи прямой кишки	3	7,0



Рис. 2. Пациентка У. 22 лет. Язвы-трещины анального канала и перианальной кожи



Рис. 3. Пациентка А. 25 лет. Передняя и задняя язвы-трещины в сочетании с экстрасфинктерным свищем прямой кишки, с формированием обширной раны промежности

облитерация свищей, в связи с чем выполнены реконструктивно-восстановительные операции. У 5 из 9 больных (у 3 трансфинктерные и 2 экстрасфинктерные свищи) потребовалось иссечение свищей — достигнут положительный эффект: в 3 случаях восстановлен пассаж кишечного содержимого по кишечнику и в 2 — планируется закрытие илеостомы. В связи с прогрессированием воспалительного процесса в толстой кишке в одном из 9 наблюдений выполнена колпроктэктомия, в другом — субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илео- и сигмостомы. Облитерации свищей к моменту вмешательств не зарегистрировано.

Прослежено 6 больных с сочетанием стриктур анального канала и свищей прямой кишки (у 4 были экстрасфинктерные свищи, у 1 — ректовагинальный свищ и у 1 — сочетание экстрасфинктер-

ного свища с трансфинктерным). Всем пациентам выполнялось бужирование стриктур анального канала без операций по иссечению свищей. К 6-му месяцу наблюдения заживление свищей без рецидива стриктуры отмечено у 3 из 6 пациентов, при этом у одного выполнена реконструктивно-восстановительная операция, у второго планируется закрытие илеостомы, а у третьего из-за продолжающегося воспалительного процесса в толстой кишке осуществлена колпроктэктомия. У остальных 3 из 6 больных в 2 случаях возникла необходимость выполнения колпроктэктомии и один пациент от предложенной операции по удалению всей толстой кишки воздержался.

Из 3 больных с сочетанием стриктуры и язв-трещин анального канала заживление было отмечено у одного, однако вследствие прогрессирования воспалительного процесса через 6 мес после илеостомии потребовалось выполнение колпроктэктомии. У одного пациента в те же сроки после илеостомии проведена операция на промежности — бужирование стриктуры и иссечение язвы-трещины анального канала (без положительного результата) и в связи с прогрессированием воспаления в толстой кишке ему была предложена колпроктэктомия, от которой он воздерживается. Еще у одного больного через 6 мес из-за продолжающегося воспалительного процесса выполнена колэктомия с резекцией прямой кишки по типу операции Гартмана.

У 3 пациентов с сочетанием всех трех видов перианальных поражений — язвы-трещины + свищи прямой кишки (в 2 наблюдениях трансфинктерный свищ и в 1 ректовагинальный свищ) + стриктура анального канала — заживления в течение первых 6 мес после илеостомии не отмечено ни в одном случае. У всех 3 больных

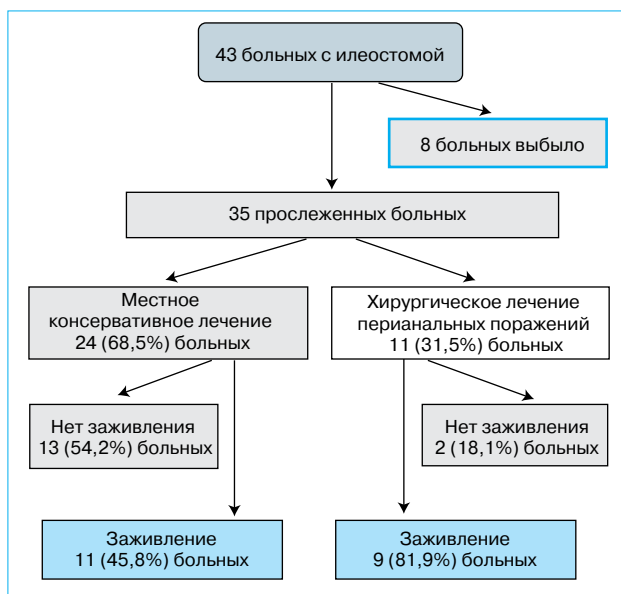


Рис. 4. Частота заживления перианальных поражений у пациентов с БКТК после илеостомии

из-за прогрессирования воспалительного процесса выполнена колпроктэктомия.

Итак, из 35 прослеженных пациентов у 20 (57,1%) удалось добиться положительного результата — заживления периаанальных поражений и ремиссии воспалительного процесса в толстой кишке, что позволило у 16 (80%) из них выполнить реконструктивно-восстановительные операции, у оставшихся 4 планируется реконструктивное вмешательство.

У 11 (31,4%) из 35 больных выполнены операции с полной потерей функции запирающего аппарата прямой кишки с формированием постоянной стомы: в 10 случаях имелось тотальное поражение толстой кишки и в 1 — проктосигмоидит. У 3 из 11 пациентов было сочетание стриктуры прямой кишки со свищем, у 1 — стриктуры с язвой-трещиной анального канала, у 3 — сочетание всех трех видов периаанальных поражений. Из оставшихся 4 больных у 2 выполнена колэктомия с

сохранением участка прямой кишки и в настоящее время им проводится местное консервативное лечение, у 2 наблюдаются прогрессирование воспалительного процесса в толстой кишке и сохраняющиеся периаанальные поражения, но от предложенной колпроктэктомии они воздерживаются (рис. 4).

Заключение

Необходимо обратить внимание, что при тотальном поражении толстой кишки в сочетании с двумя или тремя видами периаанальных поражений в 60% случаев илеостомия неэффективна. Таким образом, данные критерии можно считать прогностически неблагоприятными по отношению к течению заболевания. Вместе с тем при наличии выраженных метаболических нарушений илеостомия должна применяться как первый этап хирургического лечения.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. — М.: «Гэотар-Мед», 2001.
2. Белоусова Е.А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. — 2006. — № 6. — С. 14–16.
3. Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Фролов С.А. и др. Лапароскопическая илеостомия в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки: Пособие для врачей, 2004.
4. Athanasiadis S., Girona J. Neue Behandlungsmethoden der perianalen Fisteln bei Morbus Crohn // Langenbecks Arch. Chir. — 1983. — Vol. 360. — S. 119–132.
5. Fammer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical of 615 cases // Gastroenterology. — 1975. — Vol. 68. — P. 627–635.
6. Fichera A., Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease // J. Gastrointest. Surg. — 2007. — Vol. 11, N 6. — P. 791–803.
7. Gordon P.H. Santhath Nivatvongs Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus / 3rd ed., 2007.
8. Greenstein A.J., Sachar D.B., Greenstein R.J. et al. Intra-abdominal abscess in Crohn's (ileo) colitis // Am. J. Surg. — 1985. — Vol. 143. — P. 27–37.
9. McClane S.J., Rombeau J.L. Anorectal Crohn's disease // Surg. Clin. North Am. — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 169–183.
10. Michelassi F., Balestracci T., Chappell R. et al. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 214. — P. 230–238.
11. Michelassi F., Melis M., Rubin M., Hurst R.D. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease // Surgery. — 2000. — Vol. 128, N 4. — P. 597–603.
12. Mueller M.H., Geis M., Glatzle J. et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease // J. Gastrointest. Surg. — 2007. — Vol. 11, N 4. — P. 529–537.
13. Whiteford M.H., Kilkenny J., Hyman N. et al. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised) // Dis. Colon Rectum. — 2005. — Vol. 48, N 7. — P. 1337–1342.

УДК 616.348-089-091

Количественная характеристика морфо-структурных изменений в отключенных отделах толстой кишки

А.С. Акопян, Э.В. Манукян, Т.Г. Багдасарян, А.Ф. Абрамян, А.А. Акопян

(НМЦ «Сурб Нерсес Мец», кафедра колопроктологии Ереванского государственного медицинского университета, Армения)

The quantitative characteristic of morphological and structural changes in the diverted regions of the large intestine

A.S. Akopyan, E.V. Manukyan, T.G. Bagdasaryan, A.F. Abramyan, A.A. Akopyan

Цель исследования. При осложненных формах рака толстой кишки радикальная операция часто завершается формированием колостомы. Со временем в отключенных отделах развивается картина колита неинфекционного характера. Исследование посвящено выявлению степени выраженности морфологических изменений в стенке отключенной кишки в зависимости от сроков формирования колостомы.

Материал и методы. Материалом для изучения были ткани, полученные при резекции культи нефункционирующих отделов кишки у 255 больных.

Морфологические исследования проводились по общепринятой методике с окраской препаратов гематоксилином и эозином. Использовались принципы стереометрического анализа.

Реконструктивные и реконструктивно-восстановительные операции с формированием трансверзоректального или сигморектального анастомозов «конец в конец» с ликвидацией колостомы выполнялись в различные сроки, но в основном через 2–2,5 мес (ранняя хирургическая реабилитация).

Результаты. Исследования показали развитие процессов перестройки в слизистой оболочке отключенной кишки по типу атрофии с уменьшением количества слизееобразующих эпителиоцитов.

Aim of investigation. Radical surgery at complicated forms of colorectal cancer frequently results in colostoma formation. In due course in diverted regions colitis of non-infectious character educes. The study is devoted to revealing of degree of morphological changes of defunctioning loop wall in relation to terms of colostoma formation.

Material and methods. Tissues received at resection of nonfunctioning regions of intestinal stump in 255 patients were subject of the study.

Morphological investigation was carried out under the practical standard with staining of samples by hematoxylin and eosine. Stereometric analysis principles were used.

Reconstructive and restitutional operations with formation of transverse-rectal or sigmoido-rectal anastomoses «end-to-end» with liquidation of colostoma in various terms, but mostly in 2–2,5 months (early surgical rehabilitation).

Results. Investigations demonstrated development of processes of remodeling in mucosa of defunctioning loop of atrophic type with decrease of quantity of mucus-producing epithelial cells. Simultaneously on a background of developing immunodeficiency there was progression of inflammatory processes, up to microabscess development. The direct interrelation between

Акопян Арам Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры колопроктологии Ереванского ГМУ им. М. Гераци

Манукян Эмма Вардановна — кандидат медицинских наук, зав. патоморфологической лаборатории НМЦ «Сурб Нерсес Мец», Ереван, Армения

Багдасарян Тигран Генрикович — старший лаборант кафедры колопроктологии Ереванского ГМУ им. М. Гераци

Абрамян Александр Феликсович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии Ереванского ГМУ им. М. Гераци

Акопян Анна Арамовна — ординатор НМЦ «Сурб Нерсес Мец», Ереван, Армения

Контактная информация для переписки: Ереван, тупик ул. Г. Нерсисяна д.19, кафедра колопроктологии Ереванского ГМУ им. М. Гераци, НМЦ «Сурб Нерсес Мец»

Одновременно на фоне формирующегося иммунодефицита происходит развитие воспалительных процессов, вплоть до возникновения микроабсцессов. Установлена прямая взаимосвязь между степенью выраженности «диверсионного» колита и сроком отключения кишки из кишечного пассажа.

При выполнении ранней хирургической реабилитации у 125 больных несостоятельности анастомоза не наблюдалось. Число послеоперационных осложнений составило 7,2% (9 пациентов).

Выводы. Умеренные изменения воспалительного характера в отключенной кишке не влияют на процессы заживления межкишечного анастомоза при ранней хирургической реабилитации.

Ключевые слова: колостома, хирургическая реабилитация, «диверсионный» колит, неинфекционное воспаление кишки, отключенная кишка.

degree of «diversive» colitis and terms of intestine diversion from intestinal passage was is found.

At early surgical rehabilitation in 125 patients no incompetence of anastomosis was observed. The post-operative morbidity rate was 7,2 % (9 patients).

Conclusions. Moderate inflammatory changes in defunctioning loop do not influence processes of healing of interintestinal anastomosis at early surgical rehabilitation.

Key words: colostoma, surgical rehabilitation, «diversive» colitis, non-contagious inflammation of intestine, defunctioning loop.

При осложненном течении различных заболеваний толстой кишки часто возникает необходимость в многоэтапных хирургических вмешательствах, сопровождающихся формированием колостомы [2, 3, 5, 7]. Со временем в отключенных отделах кишки развиваются морфологические, функциональные и микробиологические изменения, совокупность которых расценивается как колит неинфекционного характера, известный в специальной литературе как «диверсионный» колит [1, 4, 6]. Поэтому вопросы, связанные с профилактикой и лечением воспалительных изменений в отключенных отделах толстой кишки с целью подготовки к реконструктивной операции, актуальны в современной колопроктологии [2–4, 8].

Целью исследования явилось выявление выраженности изменений в стенке отключенных отделов толстой кишки в зависимости от сроков ее отключения.

Материал и методы исследования

В качестве материала для морфологических исследований использованы ткани стенки кишки, полученные при резекции культи отключенных отделов с целью формирования трансверзоректального или сигморектального анастомоза «конец в конец». Исследование проводилось у 255 больных, ранее оперированных по поводу осложненно-го рака левых отделов ободочной кишки.

Возраст больных варьировал от 34 до 75 лет. Мужчин было 166 (65%), женщин — 89 (35%). В зависимости от сроков отключения отделов толстой кишки из кишечного пассажа пациенты были разделены на 3 группы. Первую составили 125 (49,0%) больных со сроком отключения кишки до 3 мес — группа ранней хирургической реабилитации, вторую — 107 (41,9%) человек со сроком отключения до 8 мес и третью — 23 (9,1%) пациента с отключенной толстой кишкой до 2 лет.

Морфологические исследования выполнялись по общепринятой методике с окраской препаратов гематоксилином и эозином. Использовались принципы стереометрического анализа.

Для объективизации получаемых данных применялись принципы морфометрии, позволяющие переводить качественные и количественные характеристики в легко доступные показатели. Был выбран линейный метод оценки полей зрения, определяемый общим числом учтенных точек с помощью комбинированной окулярной измерительной сетки [1]. Стереометрический анализ сводился к определению в 1 мм² удельной поверхности железистого эпителия ($\Sigma S_{\text{Эп}}$) и соединительнотканной стромы ($\Sigma S_{\text{Стр}}$) с последующим вычислением индекса структурного атипизма ($\Sigma S_{\text{Эп}} / \Sigma S_{\text{Стр}}$). Учитывая функциональные особенности слизистой оболочки толстой кишки, определялась объемная плотность бокаловидных клеток ($\Sigma V_{\text{Бк}}$) в 1 мм³.

Помимо стереометрических подходов использовались и другие методы количественного анализа. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином в 10 случайных полях зрения, высчитывали количество и процентное соотношение свободных клеток стромы — лимфоцитов, плазмочитов, тучных клеток. Одновременно на этих же срезах определяли *лимфоцитарный индекс* (ЛИ) — число *межэпителиальных лейкоцитов* (МЭЛ) на 1000 эпителиоцитов. При оценке разниц полученных числовых параметров применялся статистический критерий Стьюдента. Обзорная характеристика гистограмм и стереометрические исследования осуществлялись при увеличении микроскопа с окуляром E-PL-10 и объективом A-Plan 10/0,25. Подсчет стромальных элементов проводился при увеличении объектива 40/0,25.

За норму приняты результаты исследований аналогичных резецированных участков толстой

кишки, взятых у лиц, умерших не от кишечных заболеваний. Следует отметить, что при выполнении радикальной операции у этой группы пациентов по данным эндоскопического исследования не наблюдался воспалительный процесс в слизистой оболочке кишки дистальнее опухоли.

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологическая картина изменений в стенке толстой кишки достаточно разнообразна.

В первой группе больных слизистая оболочка кишки несколько тоньше, чем в норме. В 76,4% случаев наблюдалось укорочение крипт, их незначительное сближение. Однако имелись фокусы, где отмечалась неотчетливая гиперплазия желез. В некоторых криптах выявлена пролиферация эпителия. Строма плотноватая, определяется большое количество лимфоцитов. В собственной пластинке слизистой обнаруживаются мелкие полнокровные сосудики (рис. 1). Отмечается небольшое расширение подслизистого слоя с увеличением количества кровеносных сосудов.

Во второй группе больных в слизистой оболочке крипты деформированы, располагаются неравномерно. Встречаются участки с неглубокими эрозиями. Уменьшено количество бокаловидных клеток. В строме преобладают лимфоциты, местами они формируют микрофолликулы, которые находятся не только в собственно слизистой, но и в подслизистом слое (рис. 2). В подслизистом слое также имеются расширенные полнокровные сосуды.

В третьей группе морфологическая картина была неоднородной. У большинства больных крипты были деформированы, во многих участках отмечались эрозии, обнаруживались крипт-абсцессы. Среди клеток эпителия было мало слизиобразующих. В строме значительная лимфо-

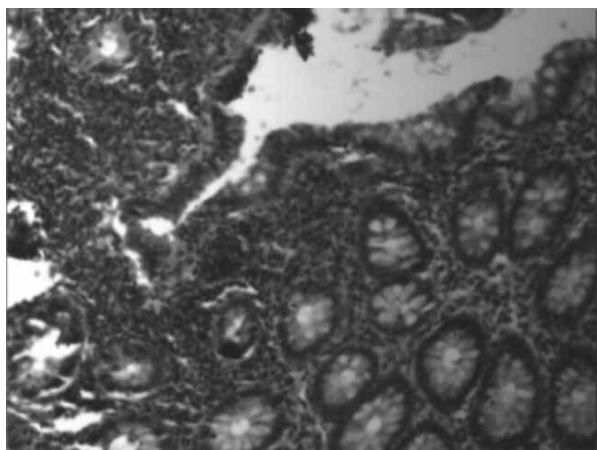


Рис. 1. Слизистая оболочка отключенного отдела толстой кишки через 3 мес после ее отключения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

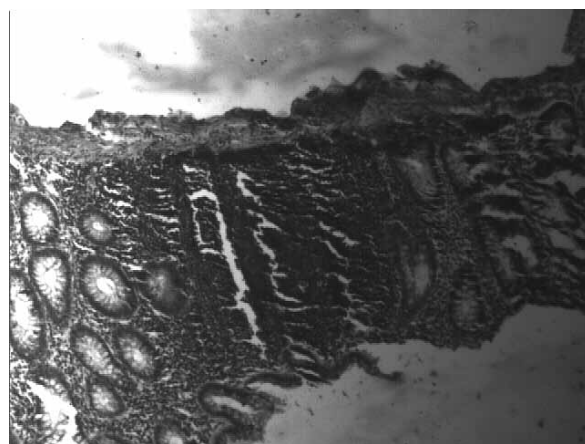


Рис. 2. Формирование микрофолликула в собственной слизистой оболочке отключенного отдела толстой кишки через 8 мес после ее отключения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

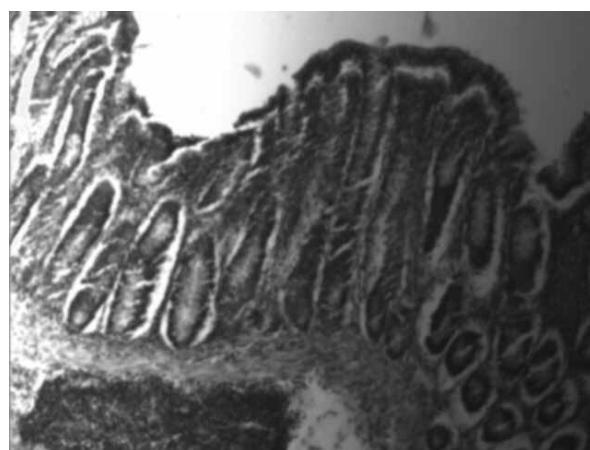


Рис. 3. Полнокровные сосуды в слизистой оболочке и подслизистом слое толстой кишки у пациента через полтора года после ее отключения. Микрофолликул подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

идная инфильтрация, много полинуклеарных лейкоцитов. Элементы воспаления инфильтрируют не только слизистую оболочку, но и подслизистый слой. Зарегистрировано повышенное количество полнокровных сосудов (рис. 3).

Количественная характеристика основных структурных компонентов в стенке отключенной кишки выявила закономерности, представленные в табл. 1.

У пациентов первой группы отмечалось несущественное уменьшение суммарной поверхности, занятой как эпителием, так и стромой с сохранением значений индекса структурного атипизма. В этой группе уже наблюдалось уменьшение числа бокаловидных клеток. При анализе баланса и соотношения иммунокомпетентных клеток стромы (табл. 2), обнаруживалось небольшое увеличение их количества с преимущественным

Таблица 1

Количественные показатели структурных изменений в слизистой оболочке толстой кишки в зависимости от сроков ее отключения

Показатель	Норма	Группа		
		первая	вторая	третья
$\Sigma S_{\text{эп}}$	$41,0 \pm 5,0$	$39,2 \pm 4,0$	$37,4 \pm 5,0$	$36,2 \pm 6,0$
$\Sigma S_{\text{стр}}$	$55,2 \pm 8,1$	$52,3 \pm 8,0$	$53,2 \pm 7,0$	$54,1 \pm 6,2$
$\Sigma S_{\text{эп}} / \Sigma S_{\text{стр}}$	$0,74 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,07$	$0,66 \pm 0,03$
$\Sigma V_{\text{бк}}$	$1,8 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$

Примечание. $\Sigma S_{\text{эп}}$ — удельная поверхность железистого эпителия на 1 мм²; $\Sigma S_{\text{стр}}$ — удельная поверхность соединительнотканной стромы на 1 мм²; $\Sigma S_{\text{эп}} / \Sigma S_{\text{стр}}$ — коэффициент структурного атипизма; $\Sigma V_{\text{бк}}$ — объемная плотность бокаловидных клеток в 1 мм³.

Таблица 2

Количественное содержание свободных клеток собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки в зависимости от сроков ее отключения, абс. число (%)

Показатель	Норма	Группа		
		первая	вторая	третья
Количество клеток:				
общее	285 ± 8 (100)	288 ± 9 (100)	307 ± 7 (100)	324 ± 8 (100)
лимфоцитов	48 ± 9 (16,8±3)	131 ± 6 (45,5±4,8)	173 ± 8 (56,4±7,2)	207 ± 9 (63,8±6,9)
плазмоцитов	223 ± 7 (78,3±5,1)	142 ± 7 (49,3±5,6)	120 ± 8 (39,0±5,1)	103 ± 8 (31,8%±5,3)
тучных клеток	14 ± 2 (4,9±0,7)	15 ± 3 (5,2±0,5)	14 ± 3 (4,6±0,4)	14 ± 2 (4,4%±0,6)
МЭЛ/1000 эпителиоцитов	36 ± 5	46 ± 6	56 ± 8	85 ± 6

сдвигом в сторону лимфоцитарной фракции. Межэпителиальных лейкоцитов, имеющих возможность непосредственно контактировать с эпителиоцитами, было немного.

У пациентов второй группы индекс структурного атипизма уменьшался за счет возрастания показателя удельной площади стромы. Снижение числа бокаловидных клеток было существенным. Количественный анализ свободных клеток стромы показал значительное преобладание лимфоцитов. Возросло и цифровое значение ЛИ (см. табл. 2).

Среди количественных показателей у больных третьей группы на первый план выходит резкое снижение числа секретирующих эпителиоцитов и отчетливое увеличение клеток воспалительного ряда — нейтрофилов, лимфоцитов.

Таким образом, в отключенных отделах толстой кишки отмечается развитие процессов перестройки в слизистой оболочке, первоначально проявляющихся незначительной атрофией слизистой с уменьшением количества слизиобразующих эпителиоцитов. Одновременно развиваются воспалительные процессы, вплоть до формирования микроабсцессов. Причем эти изменения напрямую связаны со сроками отключения из кишечного пассажа отделов толстой кишки. Если до 3 мес отключения их можно рассматривать как слабо выраженные, до 8 мес — умеренно выраженные, то до 2 лет — как сильно выраженные.

Все сказанное необходимо принимать во внимание при назначении сроков проведения реконструктивно-восстановительных операций у пациентов с наличием колостом. Предоперационная подготовка должна быть индивидуальной и рассматриваться в зависимости от сроков отключения толстой кишки.

Согласно результатам хирургической деятельности, случаев несостоятельности анастомоза в первой группе не наблюдалось, во второй и третьей — зарегистрировано по одному. С учетом клинических проявлений больная из второй группы в экстренном порядке была оперирована — выполнена релапаротомия с формированием разгрузочной илеостомы. Пациенту из третьей группы удалось избежать релапаротомии в связи с эффективностью консервативных мероприятий. Число послеоперационных осложнений составило в первой группе 8,8% (у 11 пациентов), во второй — 7,4% (у 8) и в третьей — 17,3% (у 4). Из них нагноение ран, в основном на месте колостом, имелось соответственно по группам — у 7, 4 и 2 больных, легочные и другие осложнения — у 4, 3 и 1 пациента.

При ревизии органов брюшной полости во время реконструктивной операции в 4% случаев (у 5 больных первой группы) были выявлены гнойники небольших размеров, которые расценены как остаточные проявления осложнения основного заболевания.

Выводы

1. Профилактика морфофункциональных изменений в отключенных отделах толстой кишки включает раннее ее вовлечение в естественный кишечный пассаж.

2. Ранние реконструктивные операции (до 3 мес) возможны и должны быть выполнены в

специализированных колопроктологических отделениях.

3. Умеренные изменения воспалительного характера в отключенной (до 3 мес) кишке не влияют на процессы заживления межкишечного анастомоза.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патанатомии. — М., 2002. — 240 с.
2. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Филон А.Ф. и др. Колит отключенной толстой кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 65–69.
3. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма // Антибиотикотерапия и химиотерапия. — 2000. — № 2. — С. 28–36.
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М., 1998. — С. 1–111.
5. De Olivera-Neto J.P., De Aguilar-Nascimento J.E. Intraluminal irrigation with fibers improves mucosal inflammation and atrophy in diversion colitis // Nutrition. — 2004. — Vol. 20, N 2. — P. 197–199.
6. Feakins R.M. Diversion proctocolitis with granulomatous vasculitis in a patients without inflammatory bowel disease // Histopathology. — 2000. — Vol. 36. — P. 88–93.
7. Frisbie J.H., Ahmed N., Hiraho I. et al. Diversion colitis in patients with myelopathy: clinical, endoscopic and hispatological findings // J. Spinal Cord Med. — 2000. — Vol. 23, N 2. — P. 142–149.
8. Nijhof H.W., Claassen A.T., Delemarre J.B. Colostomy as a cause of deveriation colitis in a blind-ended bowel segment // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2006. — Vol. 11, N 150 (suppl. 10). — P. 559–562.

УДК 616.33/34-008.6-08

Взаимодействие гастроэнтеролога и психиатра при ведении пациентов с функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта

В.Т. Ивашкин¹, Е.А. Полуэктова¹, А.Г. Бениашвили²¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета,² Научный центр психического здоровья РАМН)

Interaction of the gastroenterologist and psychiatrist at management of patient with functional disorder of gastro-intestinal tract

V.T. Ivashkin, Ye.A. Poluyektova, A.G. Beniasvili

Цель публикации. Представить клиническое наблюдение больного с функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при его совместном ведении гастроэнтерологом и психиатром.

Основные положения. Пациент Ч. наблюдается в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с 2001 г. Принимая во внимание жалобы больного (вздутие и боль в животе, облегчающиеся после акта дефекации, учащение стула до 3–5 раз в сутки, эпизодически возникающие императивные позывы на дефекацию и чувство неполного опорожнения кишечника), а также длительное доброкачественное течение заболевания, отсутствие органической патологии, по данным лабораторных и инструментальных исследований, был поставлен диагноз синдрома раздраженного кишечника. С учетом имеющихся в настоящее время показаний для консультации больных с функциональными заболеваниями ЖКТ у психиатра наблюдаемому нами пациенту такая консультация была рекомендована, во-первых, в связи с нарушением социальной адап-

The aim of publication. To present clinical case of the patient with functional disorder of *gastro-intestinal tract* (GIT) at combined management by gastroenterologist and psychiatrist.

Original positions. Patient Ch was monitored in the V.Kh.Vasilenko Clinic of propedeutics of internal diseases, gastroenterology and hepatology since 2001. Taking into account patient's complaints (bloating and abdominal pain relieved after defecation, frequent stool up to 3–5 times per day, incidental imperative urgency to defecation and feeling of incomplete defecation), and long-term benign course of disease, absence of organic changes, according to results of laboratory tests and instrumental investigations irritable bowel syndrome has been diagnosed. However with the account of indications for psychiatrist consultation of patients of the functional diseases of GIT patient was referred to psychiatrist, first, for disorder of social adaptation which could not be explained by presence of GIT-related complaints, and second, each dialogue with him invoked inexplicable negative reaction in nurses and doctors.

Patient received course of symptomatic treatment on which background some improvement of intesti-

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт отделения общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: polouektova@rambler.ru

тации, которая не могла быть объяснена наличием жалоб со стороны ЖКТ, а *во-вторых*, по необъяснимой причине каждое общение с больным вызывало у медсестер и врачей негативную реакцию.

Пациенту был назначен курс лечения симптоматическими препаратами, на фоне которого удалось добиться некоторого уменьшения кишечных жалоб. Проведена консультация психиатра, по мнению которого состояние больного соответствовало нескольким рубрикам МКБ-10, прежде всего смешанному тревожно-депрессивному расстройству, а также соматоформному расстройству по типу вегетативной дисфункции. Была назначена противотревожная терапия, при проведении которой несколько облегчился тревожно-напряженный фон настроения. С этого времени больной постоянно наблюдается у гастроэнтеролога и психиатра, что позволило значительно улучшить его социальную адаптацию и уменьшить выраженность соматических жалоб.

Заключение. Данное наблюдение отражает проблему большой группы пациентов, чьи соматические жалобы не могут быть исчерпывающе объяснены при объективном медицинском обследовании. До настоящего времени все еще не существует согласованной позиции по лечению таких больных, значительная часть которых получает терапию, рекомендуемую при клинически похожей соматической болезни. В некоторых случаях их лечение может носить не только консервативный, но и инвазивный характер – проводятся операции, повторные диагностические манипуляции и т. д. В ряде случаев, когда врач-терапевт подразумевает психическое происхождение соматических симптомов, указанных больных направляют для лечения к психиатру. Тем не менее, все больше врачей признают патогенетическую связь между психическими расстройствами и физическими симптомами без видимого органического субстрата и соответственно необходимость создания междисциплинарных альянсов для оказания квалифицированной помощи рассматриваемой категории больных.

Ключевые слова: функциональное расстройство ЖКТ, соматоформное расстройство, социальная дезадаптация, соматические симптомы.

nal complaints was achieved. At the end of treatment patient was consulted by psychiatrist according to which opinion the state of the patient conformed several ICD-10 headings, first of all to the mixed anxiety-depressive disorder, as well as to somatoform disorder of autonomous dysfunction type. Antianxiety treatment has been prescribed at which anxiety improved slightly. From now on the patient was constantly monitored by gastroenterologist and psychiatrist that allowed to improve considerably his social adaptation and to reduce severity of somatic complaints.

Conclusion. This case reflects problem of major group of patients, whose somatic complaints cannot be more exhaustively explained at objective medical investigation. Till now still there is no established position on treatment of such patients, significant part of whom receives treatment recommended at clinically similar somatic disease. In some cases their treatment can be not only conservative, but also invasive: operations, repeated diagnostic manipulations, etc. In some cases, when the physician implicates mental parentage of somatic symptoms, certain patients are referred to psychiatrist. More and more doctors recognize pathogenic relation between psychological disorders and physical symptoms without obvious organic substrate and, therefore — necessity of creation of interdisciplinary alliances to provide qualified aid to considerable number of such patients.

Key words: functional disorder of GIT, somatoform disorder, social disadaptation, somatic symptoms.

Во всех современных руководствах, посвященных изучению функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), в разделе «лечение» упоминается о необходимости двойного наблюдения за такими больными — гастроэнтерологом и психиатром. Содружество врачей этих специальностей открывает широкие возможности для более глубокого понимания и правильной интерпретации соматических симптомов, проливает свет на скрытые причины формирования соматических жалоб, позволяет назначить лечение, направленное на облегчение не только кишечных расстройств, но и нарушений со стороны эмоциональной сферы.

В клинической практике необходимость в консультации психиатра при обследовании пациента, страдающего функциональным расстройством ЖКТ, и в дальнейшем совместном лечении возникает достаточно часто. Поводом для обращения за помощью к специалисту по психиатрии могут послужить, в частности, высказывания больным суицидальных мыслей, необходимость в назначении психотропных препаратов, например низких доз *трициклических антидепрессантов* (ТЦА) для купирования боли, указание в анамнезе на посещение большого количества лечебных учреждений, возникшее у интерниста подозрение о наличии у пациента психического расстройства, а

также наличие в анамнезе сексуального насилия или другой психической травмы.

В нашей клинике наблюдается достаточно много пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ, в том числе с синдромом раздраженного кишечника. За год в различных отделениях клиники, включая амбулаторно-поликлиническое, проходят обследование и лечение около 300 больных, страдающих функциональными заболеваниями кишечника.

Один из таких пациентов, Ч. 53 лет, впервые обратился в поликлиническое отделение клиники в апреле 2001 г. Войдя в кабинет врача, больной остановился у двери и, глядя испуганными глазами, спросил, может ли он войти. В ответ на приглашение проходить и садиться нерешительно ответил, что своим присутствием он причиняет доктору «большое беспокойство», поэтому вполне может постоять. Более пристальный взгляд на больного позволил выявить определенные странности в его одежде. Создавалось впечатление, что этот человек изо всех сил старается выглядеть хорошо: костюм, рубашка, галстук, вычищенные ботинки. Однако рубашка не выглажена, галстук в пятнах, на пиджаке недостает пуговицы, брюки слишком коротки, каблуки ботинок стоптаны. Первая беседа получилась достаточно долгой, так как изложение жалоб перемежалось длительными и многословными извинениями за «причиненное беспокойство», комментариями о «неважности» тех или иных проявлений болезни.

Тем не менее, удалось выяснить, что пациента беспокоят вздутие и распирающая боль в животе, облегчающиеся после акта дефекации, учащение стула до 3–5 раз в сутки (стул неоформленный, иногда с примесью слизи, чаще всего по утрам), эпизодически появляются императивные позывы на дефекацию и чувство неполного опорожнения кишечника, ощущение переполнения в эпигастриальной области после приема пищи, без видимой причины на протяжении дня возникают головная боль, ощущение внутренней дрожи и сердцебиение.

Пациент считает себя больным с семнадцатилетнего возраста, когда после перенесенной острой дизентерии (не подтвержденной, однако, бактериологическим исследованием) появились вышеуказанные жалобы. Заболевание протекает волнообразно с ухудшениями самочувствия в осенне-весенний период, при этом полной ремиссии практически никогда не наблюдалось. К врачу больной обращался только в период дебюта заболевания, в возрасте восемнадцати лет. Проводились УЗИ органов брюшной полости, ректороманоскопия. Органической патологии не было обнаружено. Пациент рассматривался как страдающий хроническим колитом. Назначались курсы лечения обволакивающими препаратами и ферментами с незначительным эффектом.

Таким образом, перечисленные кишечные жалобы полностью соответствовали «Римским критериям II». Больной предъявлял также жалобы, относящиеся к верхним отделам ЖКТ (ощущение переполнения в эпигастриальной области после приема пищи), и негастроэнтерологические жалобы (головная боль, ощущение внутренней дрожи, сердцебиение). Несмотря на длительный анамнез, заболевание течет доброкачественно, снижая качество жизни пациента, но не приводя к угрожающим жизни состояниям.

Для постановки клинического диагноза необходимо было провести лабораторные и инструментальные исследования, так как предыдущее обследование проводилось почти 30 лет назад, и, окончательно удостоверившись в правомочности диагноза «синдром раздраженного кишечника», назначить лечение спазмолитиками, карбонатом кальция и ждать успеха.

Вместе с тем, учитывая, что сведения о жизни больного часто имеют большое значение для выяснения характера заболевания и установления причин и условий его возникновения, во время консультации большое внимание было уделено сбору анамнеза жизни.

Пациент родился в небольшом подмосковном городе, где проживает и в настоящее время. Был третьим ребенком в семье. В детстве рос и развивался нормально. В возрасте 17 лет в связи с конфликтной семейной ситуацией и неудачной попыткой поступить в МГУ уехал в Ленинград (на это же время приходится и начало заболевания), где сдал экзамены в политехнический институт. Учился на «хорошо» и «отлично», занимался спортом. В этот период несколько раз обращался к гастроэнтерологу по поводу кишечных жалоб, ставился диагноз хронического колита, назначалось лечение. После окончания учебы и службы в армии вернулся домой, устроился на работу в научно-исследовательский институт научным сотрудником, вскоре женился, родился ребенок.

Однако через некоторое время пациент поссорился с матерью и сестрами; ссора, произошедшая по его инициативе, привела к полному разрыву отношений с родственниками.

В собственной семье отношения также не складывались, но после официального развода супруги на протяжении длительного периода по ряду причин вынуждены были проживать в одной квартире. Не было достигнуто и взаимопонимания с сыном 1987 г. рождения. В данный момент отец и сын не общаются.

Контакты с друзьями детства и юности также постепенно разладились, а новых друзей не было.

Кроме того, в 1993 г. нашего пациента перевели с должности научного сотрудника на должность уборщика территории с крайне низким окладом, так что, с его слов, он был вынужден «практически голодать».

На фоне таких особенностей биографии продолжали почти постоянно беспокоить боль в животе, учащение стула. Но после возвращения из Ленинграда домой пациент к врачу ни разу не обратился, на вопрос «почему», ответил «я смирился».

Вся полученная информация послужила основанием, с одной стороны, для проведения обследования, с тем чтобы поставить окончательный диагноз, а с другой стороны, согласно определенным в настоящее время показаниям для консультации пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ у психиатра, нашему больному такая консультация была рекомендована. *Во-первых*, в связи с нарушением социальной адаптации, которая не может быть объяснена наличием жалоб со стороны ЖКТ, *во-вторых*, по необъяснимой причине каждое общение с пациентом вызывало у медсестер и врачей негативную реакцию, хотя он не грубил, охотно вступал в контакт, рассказывал о своих проблемах, аккуратно выполнял назначения, принимал рекомендованные препараты, многословно благодарил за «оказанное внимание».

В ходе обследования проводились общий и биохимический анализы крови, общий анализ кала, УЗИ органов брюшной полости, *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), колоноскопия, не выявившие существенных отклонений от нормы. На основании жалоб, анамнеза заболевания и отсутствия органической патологии по результатам выполненного обследования был поставлен клинический диагноз «**синдром раздраженного кишечника (вариант с преобладанием диареи)**» и назначен курс лечения спазмолитиками и карбонатом кальция, на фоне которого удалось добиться некоторого уменьшения кишечных жалоб.

Во время прохождения лечения проведена **консультация психиатра**.

Пациент плотной, но не избыточной комплекции, одет аккуратно, несколько старомодно, выглядит и держится моложе своих лет. Движения порывистые, суетливые. Выражение лица вопросительное и в то же время почти заискивающее. Складывается впечатление, что всеми силами стремится не вызвать раздражения, расположить к себе врача или даже угодить ему. Утрированная предупредительность причудливым образом контрастирует с настойчивой и навязчивой манерой излагать жалобы, просьбы, внутренние проблемы, со стремлением втянуть врача в свои житейские коллизии. Эта дисгармоничность в проявлении особенностей характера с первых минут общения вызывает определенный дискомфорт, ощущение странности личности больного. Необычность в такой личностной организации становится более определенной при описании пациентом своих жалоб и истории жизни.

В излагаемых им симптомах отмечаются два ряда расстройств. Первый план занимают жалобы на

физическое неблагополучие. В основном это жалобы на расстройство кишечника – диарею, которая полностью определяет организацию жизни пациента, его передвижение, режим питания, временную нетрудоспособность. Диарея возникает вне связи с понятными для больного причинами. Манифестацию кишечных расстройств сам пациент интерпретирует как инфекцию (дизентерия?), однако обращает внимание тот факт, что возникновение ее первых тяжелых эпизодов приходится на период подготовки и неудачной попытки поступить в МГУ. При подробном расспросе выясняется, что диарея развивается как составная часть более сложного состояния: пациент испытывает нарастающее внутреннее напряжение, иногда (но не всегда) тревогу, возникают сердцебиение, общая слабость. Ощущения общей слабости, нездоровья, сопровождающиеся переживанием «несвежей» головы, «налитых» и «тяжелых» конечностей, беспокоят и вне связи с кишечными расстройствами. Чаще они возникают в утренние часы. Такие утренние состояния больной связывает с неудовлетворенностью ночным сном – «не хватает ночи, чтобы полностью восстановиться».

Соматический ряд симптомов продолжают возникающие время от времени эпизодические боли в крупных суставах, боли в пояснице, головные боли (близкие по своим характеристикам к головной боли напряжения). Эта алгическая симптоматика носит транзиторный характер, не связана с физической нагрузкой, не поддается действию анальгетиков. Пациент, например, высказывает предположения, что боль в коленном суставе, могла возникнуть на фоне приема транквилизатора, а боль в спине – в результате внутрисемейного конфликта.

Психический ряд симптомов составляют преимущественно проявления тревоги, тягостные сомнения, навязчивые мысли о том, что его безнаказанно могут оскорбить, проигнорировать или использовать. Он часто и мучительно чувствует себя обманутым в значимых для него отношениях. Основной фон настроения составляет состояние взвинченности, генерализованного беспокойства, напряженности, нарастающей на людях. Это настроение сменяется состоянием тягостного одиночества, когда никого нет рядом. Нередко в такие минуты ему приходится справляться с мыслями о малой ценности жизни. Подобное состояние соответствует нескольким рубрикам МКБ-10. Прежде всего смешанному тревожно-депрессивному расстройству, а также соматоформному расстройству по типу вегетативной дисфункции.

Больному была назначена противотревожная терапия (транквилизатор бензодиазепинового ряда лоразепам до 3 мг в сутки). В результате лечения несколько облегчился тревожно-напряженный фон настроения, но соматический ряд симптомов и социальная дезадаптация сохранили свою актуальность.

Осенью, в ноябре того же 2001 г., уже на фоне приема лоразепама, пациент снова обратился к

гастроэнтерологу в связи с усилением боли в животе и вздутием живота, учащением стула до 2–4 раз в сутки, вновь появившимся ощущением неполного опорожнения кишечника и учащенным мочеиспусканием малыми порциями. Состояние ухудшилось за две недели до обращения из-за перенесенного эмоционального стресса (потеря работы).

Вследствие того, что характер гастроэнтерологических жалоб за истекший период не изменился, повторное обследование не проводилось. Однако с учетом жалоб на учащенное мочеиспускание было проведено урологическое обследование, на основании которого поставлен диагноз аденомы предстательной железы.

Таким образом, клинический диагноз у наблюдавшегося больного был сформулирован следующим образом: **синдром раздраженного кишечника (вариант с преобладанием диареи), аденома предстательной железы.**

Проводилось лечение спазмолитиками (дицетел), антидиарейными средствами (сметекс), а также урологическими препаратами (трианол). На фоне лечения удалось добиться некоторого улучшения самочувствия. После достижения ремиссии пациент исчез из нашего поля зрения на год, но продолжил общение с психиатром.

Консультация психиатра (2002 г.).

После неудовлетворительных попыток сформировать устойчивый контроль над симптомами кишечного расстройства фармакологическими средствами (симптоматическая терапия, транквилизаторы, ТЦА) пациенту было предложено начать психоаналитически ориентированную психотерапию. К этому времени ему удалось с помощью врачей установить в своем сознании тесную связь между проявлениями соматического страдания, психическими и эмоциональными затруднениями, что стало достаточным основанием для попытки проведения психотерапевтического лечения. Заручившись договоренностью с врачом-интернистом о совместной курации, больной начал проходить сеансы психотерапии один раз в неделю.

В ходе лечения на первый план все больше выходили внутренние проблемы пациента, которые отождествлялись с актуальными и неотступными переживаниями соматического неблагополучия. Ведущими стали подавляемые им агрессивные импульсы. На фоне такой внутритерапевтической динамики больной стал активнее социально – у него появились «романы», он предпринял шаги по изменению своего социального статуса – устроился на работу, затем сменил одно место работы на другое, более выгодное. Но после психотерапевтических «каникул» состояние вновь резко ухудшилось. Значительно вырос уровень тревоги. На каждом психотерапевтическом сеансе Ч. «заваливал» своего терапевта жалобами на разнообразные болевые ощущения, беспокойством за свое

соматическое здоровье, возможную угрозу тяжелого заболевания, которое врачи «могут пропустить».

Вновь актуальными стали переживания обиды, несправедливости: ими оказывались заметно пропитаны все человеческие отношения пациента, в том числе в медицинском плане. Контакты с ним, как и в самом начале лечения, оставляли тягостный осадок от пассивной, но очень действенной агрессии. Для облегчения внутреннего тревожного напряжения, с которым могла быть связана интенсивность проявлений вегетативной дисфункции, был предложен курс психофармакотерапии – лечение агонист-антагонистом допаминовых рецепторов препаратом «сульпирид». Ответ на лекарственную интервенцию был парадоксальным, что не раз описано у больных с соматоформным расстройством. В первые дни, когда теоретически еще нельзя ждать терапевтического эффекта, пациент с радостью сообщил о значительном облегчении в соматических симптомах, но спустя 3 недели, как раз к тому времени, когда эффекты препарата должны консолидироваться и становиться устойчивыми, он с разочарованием и досадой сообщил о том, что все проблемы вернулись с новой силой. Больному было предложено обратиться за помощью (при условии продолжения психотерапии) к врачу-гастроэнтерологу.

Пациент вновь поступил в клинику осенью 2002 г. (т. е. ремиссия заболевания длилась 12 мес) с жалобами на учащение стула до 5 раз в сутки (преимущественно в утренние часы, без патологических примесей), боль в животе спастического характера, облегчающуюся после дефекации, учащенное мочеиспускание малыми порциями, а также на периодически возникающее ощущение тяжести в затылочной области, головокружение, шум в ушах, слабость, снижение работоспособности. Ухудшение состояния связывал с тем, что в его жизни много стрессовых ситуаций.

Формально ни одна из предъявляемых жалоб не противоречила установленному ранее диагнозу. Однако при осмотре был обнаружен акцент II тона над аортой, повышение АД на обеих руках до 165/100 мм рт. ст. Таким образом, учитывая предъявляемые жалобы, данные осмотра, наличие гипертонической болезни у отца пациента можно было думать о развитии у обследуемого гипертонической болезни, диагноз которой был подтвержден результатами ЭКГ: выявлено увеличение амплитуды зубца R в отведениях V₅, V₆ и амплитуды зубца S в отведениях V₁, V₂, смещение сегмента S–T в I, aVL, V₅, V₆, отведениях ниже изолинии и формирование в этих отведениях двухфазного зубца T. При УЗИ сердца определялась гипертрофия левого желудочка, офтальмологом обнаружены сосудистые изменения на глазном дне.

После проведенного комплексного обследования поставлен диагноз: **гипертоническая болезнь II стадии, атеросклероз аорты, сосудов сердца и**

мозга, синдром раздраженного кишечника (вариант с преобладанием диарей), аденома предстательной железы. Назначено лечение: имодиум плюс 1 таблетка 2 раза в неделю на протяжении 3 мес, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — энап в дозе 5 мг/сут. В течение 3 мес больной находился под еженедельным амбулаторным наблюдением. Проводимое лечение оказалось эффективным. Артериальное давление удалось стабилизировать на цифрах 120/130/75–80 мм рт. ст. Кишечные жалобы также уменьшились.

Пациент не приходил в клинику на протяжении 15 мес, до января 2003 г. Однако в этот период исправно посещал своего психотерапевта.

Консультация психиатра (2003 г.).

Клинический статус больного вновь стал характеризоваться преобладанием «психического» ряда симптомов. Кроме того, он винил психотерапевта в невнимании, заполнил все пространство взаимоотношений с ним обидой и раздражением. Отыгрывая эти переживания в психотерапии, пациент смог вернуть утраченные за время имевшегося у него кризиса социальные достижения.

Рассматривался вопрос о возобновлении лекарственного лечения (седативные препараты). Но больной с тревогой воспринял предложение начать прием психотропных средств, и было принято решение не настаивать на этом.

В январе 2003 г. он вновь обратился в клинику. На этот раз жалобы несколько изменились. На первый план выступали симптомы функциональной диспепсии — ощущение тяжести в эпигастриальной области после еды, тошнота, отрыжка воздухом и съеденной пищей. Снова появились учащение стула до 5–6 раз в сутки (с примесью слизи и неизменной крови), боль в животе и метеоризм, облегчающиеся после дефекации.

Помимо акцента II тона над аортой, других отклонений от нормы не выявлено.

Однако изменение характера жалоб при функциональном расстройстве ЖКТ служит показанием к проведению повторного обследования. Поэтому больному были вновь выполнены УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, колоноскопия. Значимых отклонений от нормы не найдено.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: **гипертоническая болезнь II стадии. Атеросклероз аорты, сосудов сердца, мозга. Синдром функциональной диспепсии, дискинетический вариант. Синдром раздраженного кишечника (вариант с преобладанием диарей). Аденома предстательной железы.**

Проводилось лечение антисекреторными препаратами и спазмолитиками с хорошим эффектом.

Консультация психиатра (2003 г.).

Пациент выглядит собранным и несколько напряженным. Обращают внимание корректность и предупредительность, возможно чрезмерные, но без прежнего гротеска и карикатурности.

В настроении преобладает чувство печали и грусти. С этими эмоциями тесно связаны размышления об упущенном в жизни, о нереализованном. При этом винит скорее себя и свой «характер», нежели других.

Вместе с тем в ходе беседы повышенный уровень раздражения и агрессии время от времени прорывается сарказмом или прямыми гневными ремарками. Адресованы эти негативные переживания больше к социальным обстоятельствам и обезличенным человеческим фигурам («чиновники», «начальство»), но не к близким людям, в отношении которых чаще звучат слова принятия и понимания.

Из жалоб передний план занимают меланхолические переживания возможной несостоятельности, зависимости, уязвимости, печальные размышления о надвигающейся старости. В сочетании с робкой, но отчетливой надеждой на некоторые «планы» и действительно тяжелым социальным положением людей его круга данные депрессивные переживания можно признать в большей степени реактивно обусловленными. Соматический ряд расстройств в настоящее время отошел на второй план, утратил былую клиническую актуальность и не определяет на текущий момент дезадаптацию пациента.

За прошедший с начала лечения период и соматические, и психические проблемы больного претерпели существенную динамику. Кишечная симптоматика перестала сказываться на его социальной дезадаптации. «Главными» темами в переживаниях стали сложности в человеческих отношениях. Круг общения пациента значительно изменился, отношения стали намного более удовлетворяющими его. Проблема совладения с агрессией сменилась проблемой получения удовольствия и, возможно, приобретения некоторой внутренней гармонии, что также оценивается психотерапевтом как более «зрелая» внутриспиритическая динамика.

Закключение: состояние пациента определяется характеристиками, соответствующими критериям МКБ-10 для «дистимии» или «депрессивного невроза» в старой клинической классификации (МКБ-9). Больному показаны продолжение систематического психотерапевтического лечения и эпизодический прием транквилизаторов при расстройствах ночного сна и для помощи в случаях возникновения острой тревоги.

С 2004 г. пациент ежегодно проходит обследование в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Каждое обращение в клинику согласовывается со своим психотерапевтом.

Поводом для обращений чаще всего служат неустойчивые цифры артериального давления, требующие коррекции гипотензивными средствами. На боль в животе и неустойчивый стул больной активно не жалуется, рассказывая об этих симптомах только в том случае, если врач спрашивает о них.

Таким образом, Ч., теперь ему уже 60 лет, — в настоящее время в большей степени пациент психиатра, чем гастроэнтеролога.

Размышления психиатра (2010 г.).

В ходе многолетнего наблюдения становится очевидным, что именно эмоциональные затруднения вносят наибольший вклад в социальную дезадаптацию больного. А соматические симптомы выступают в качестве телесного компонента целостной психосоматической реакции дезадаптации в труднопреодолимых житейских коллизиях. Психосоматический кризис представляется формой личностной слабости, несостоятельности. Такая личностная структурная организация, когда с юношеского или подросткового периода формируется травматичный для человека и его окружения способ жить, описывается в существующей классификации рубрикой «Личностные расстройства».

Из важных черт характера, приводящих к социальной дезадаптации, можно выделить следующие: чувство неполноценности, чрезвычайная чувствительность к негативным оценкам со стороны окружающих, избегание социального взаимодействия, склонность к морализации. Внутренние убеждения пациента отличаются, с одной стороны, уверенностью, что его личность не привлекательна для людей, что социальное взаимодействие приведет к тому, что он будет осмеянным, униженным, отверженным или к нему будут испытывать лишь неприязнь, с другой стороны, в глубине души он считает, что такое отношение является отражением некоторой высшей несправедливости и временами возникает интенсивное агрессивное чувство разочарования в тех людях, в чьей помощи и заботе он нуждался или нуждается. В случае оказания помощи такими людьми становятся врачи. Но их наш пациент всегда мучительно подозревал в недостаточном внимании и игнорировании его жалоб, «тестировал» на выдержку изнуряющими, оставляющими впечатление преследования, сомнениями.

Таким образом, наблюдение и лечение больного Ч. психиатром представляются в большей степени соответствующими проблемам пациента, и потому наиболее правильными. В то же время, было бы совершенно недопустимым вовсе отказаться в данном случае от помощи коллег-интернистов, поскольку изменение имеющихся соматических симптомов или возникновение новых может быть как проявлением вегетативной дисфункции в рамках декомпенсации личностного расстройства, так и свидетельствовать о возникновении сопутствующей соматической патологии.

Заключение

Приведенное типичное клиническое наблюдение отражает проблему большой группы пациентов, чьи соматические жалобы не могут быть исчерпывающе объяснены при объективном медицинском обследовании и которых традиционно, вне официальных классификаций, называют больными с «функциональными нарушениями». Эта форма патологии представлена в Международной классификации болезней X пересмотра в рубрике «Соматоформные расстройства» (СФР). Однако большая определенность в систематике не принесла большей определенности в отношении организации медицинской помощи таким пациентам. Здесь по-прежнему остается много вопросов как у интернистов, так и у психиатров.

В частности, все еще не существует согласованной позиции по лечению этих больных, значительная часть которых получает терапию, рекомендуемую при клинически похожей соматической болезни. В некоторых случаях их лечение может носить не только консервативный, но и инвазивный характер — проводятся повторные диагностические манипуляции, оперативные вмешательства и т. д.

Разработка терапевтических подходов для рассматриваемой категории пациентов сопряжена с рядом трудностей, в числе которых ведущее место занимает клиническое своеобразие психических нарушений. С одной стороны, при соматоформном расстройстве соматический ряд симптомов занимает первый план в картине болезни. С другой стороны, квалификация состояния как СФР подразумевает психическое происхождение соматических феноменов и заставляет внимательно отнестись к комплексу психических симптомов — клинически часто менее актуальному, чем соматический. Возникает определенный диагностический конфликт в оценке первичности и взаимного влияния между психическими и соматическими симптомами в картине СФР. Осознанно или интуитивно мишенью для терапии выбираются клинические симптомы, которые расцениваются как первичные и определяющие состояние [7]. Можно сказать, что терапевтический подход формируется исходя из клинической концептуализации соматоформного расстройства. Ключевую роль в этой ситуации играет индивидуальный клинический опыт и исходная теоретическая позиция врача [1, 3–5].

Вместе с тем все больше врачей признают патогенетическую связь между психическими нарушениями и физическими симптомами без видимого органического субстрата и соответственно необходимость создания междисциплинарных альянсов для оказания квалифицированной помощи таким больным.

Результаты проведенных исследований [2, 6] демонстрируют эффективность лечения психотропными препаратами (антидепрессанты, транквилизаторы) большинства (но не всех) клинических проявлений соматоформного расстройства, что может отражать патогенетическое сродство соматических и психических симптомов при СФР.

Итак, задача врача общей практики в отношении пациента, страдающего соматоформным расстройством, заключается, *во-первых*, в постановке правильного диагноза, *во-вторых*, в назначении симптоматического лечения, *в-третьих*, в привлечении к консультации психиатра и, *в-четвертых*, в создании и сохранении прочного сотрудничества со специалистом по психиатрии для осуществления длительной курации больного.

Список литературы

1. Бенишвили А.Г., Морозова М.А. Клиника и диагностика соматоформных расстройств в общей медицинской практике // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2001. — № 3. — С. 62–65.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Соловьева А.Д. и др. Новые возможности патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 37–40.
3. Морозова М.А., Бенишвили А.Г. Психотропные средства в общей медицинской практике. Проблемы лекарственных подходов к терапии больных с соматоформными расстройствами // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2001. — № 3. — С. 57–62.
4. Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Герман Е.Н. Обоснование применения психотропных препаратов у больных с синдромом раздраженного кишечника. // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 7. — С. 50–54.
5. Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. и др. Возможности улучшения результатов лечения больных с синдромом раздраженного кишечника // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2006. — № 3. — С. 16–27.
6. Bass C., Benjamin S. The management of chronic somatization // Br. J. Psychiatry. — 1993. — Vol. 162. — P. 472–480.
7. Tillisch K., Labus J.S., Naliboff B.D. et al. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, N 4. — P. 896–904.

УДК 616.36-004-07:616.151.5-074

Тромбоэластография как метод обследования гемостаза у пациента с циррозом печени

(Клиническое наблюдение)

Е.Л. Буланова¹, А.Ю. Буланов², Д.С. Гацולהва¹

¹ ГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,

² ФГБУ «Гематологический научный центр Минздрава России»

Investigation of hemostasis by thromboelastography in the patient with liver cirrhosis (Clinical case)

Ye.L. Bulanova, A.Yu. Bulanov, D.S. Gatsolayeva

Цель публикации. Контроль гемостаза представляется весьма важным исследованием в практике врача. Дифференциальный диагноз между хирургическим и коагулопатическим характером кровотечения после проведенного инвазивного вмешательства помогает выбрать оптимальный алгоритм ведения больных. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует тактику обследования и лечения таких пациентов.

Основные положения. В клинику госпитализирован пациент К. 54 лет. Поводом для поступления послужило развитие декомпенсированного цирроза печени токсической и вирусной этиологии. По тяжести состояния пациент был направлен в отделение интенсивной терапии. С целью проведения инфузионной терапии возникла необходимость в установке центрального венозного катетера. Катетеризация осложнилась кровотечением из канала катетера. Применение метода тромбоэластографии помогло дифференцировать нарушение системного гемостаза от механического повреждения сосудов при выполнении катетеризации. Был подтвержден коагулопатический характер осложнения. Выполнение тромбоэластографии в динамике позволило оценить эффективность проводимой трансфузионной терапии и наметить пути ее коррекции.

Заключение. Оценивая представленное клиническое наблюдение, можно сделать вывод о необхо-

The aim of the publication. The control of hemostasis is important investigation in clinical practice. The differential diagnosis between surgical and coagulopathic nature of bleeding after the invasive intervention helps to choose optimal algorithm of patient management. Presented clinical case illustrates approach to investigation and treatment of such patients.

Original positions. Patient K., male 54 years was hospitalized to the clinic for decompensated liver cirrhosis of toxic and viral etiology. Due to high severity of patient's state he was directed to intensive care unit. Intravenous infusion therapy required installation of central venous catheter, that was complicated by catheter bleeding. Application of thromboelastography helped to differentiate disorder of systemic hemostasis from mechanical damage of blood vessels at catheterization. Coagulopathic nature of complication has been confirmed. Dynamic control of thromboelastography allowed to estimate efficacy of transfusion therapy and to plan ways of its correction.

Conclusion. Estimating the submitted clinical case, it is possible to conclude on necessity of thromboelastography in patients with bleeding, which can develop both due to disorder of hemostasis (at patients with failure of protein-synthetic liver function), and due to invasive intervention. Data of thromboelastography help to adjust hemostatic treatment adequately and to avoid additional tests, and, probably, surgical interventions.

Буланова Екатерина Львовна — кандидат медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии УКБ № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗиСР РФ. Контактная информация для переписки: bulkadoc@mail.ru

Буланов Андрей Юльевич — старший научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ

димости проведения тромбоэластографии у больных с кровотечением, которое может происходить как по причине нарушения гемостаза (у пациентов с расстройством белково-синтетической функции печени), так и вследствие инвазивного вмешательства. Данные тромбоэластографии помогут адекватно подобрать гемостатическую терапию и избежать дополнительных исследований, а, возможно, и хирургических вмешательств.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоэластография, гемостаз, кровотечение.

Key words: liver cirrhosis, thromboelastography, hemostasis, bleeding.

Патология системы гемостаза занимает большое место в работе клиницистов. Эта проблема становится все более актуальной в век гиподинамии, старения населения, растущей популярности антитромботических препаратов. Совершенствование методов контроля гемостаза завоевывает все большее внимание специалистов.

Одним из методов такого контроля является *тромбоэластография* (ТЭГ). Предложенная в 1948 г. немецким исследователем Н. Hartert в журнале «Клинический еженедельник», она в последнее десятилетие становится все более популярной. Возрождение метода связано с присоединением современных компьютерных технологий [1–8].

Разнообразие расстройств в системе гемостаза у больных с различной основной патологией требует тщательного лабораторного контроля для своевременной диагностики и терапии выявленных нарушений. ТЭГ позволяет контролировать динамику свертывания крови и изменение свойств кровяного сгустка. Принцип основан на оценке физических вязкоэластических свойств тромба. Устойчивость сгустка является производным множества факторов: состояния сосудистой стенки, синтеза тромбина, фибрина, активации функции тромбоцитов, фибрин-тромбоцитарных взаимодействий, нарушения активации фибринолиза.

Методика ТЭГ заключается в следующем. Исследуемую пробу крови помещают в кювету, непрерывно вращаемую на угол около 5° . В кровь помещается пластина, соединенная с датчиком и записывающим устройством. Пока кровь в кювете находится в жидком состоянии, движение кюветы не передается на записывающее устройство. Как только в пробе появляется сгусток — движение кюветы начинает передаваться на датчик и записывается характерная кривая. Чем плотнее сгусток, тем больше амплитуда движения кюветы, передаваемая на пластину и записываемая в виде кривой. По мере лизиса тромба — картина обратная: движение ослабевает.

После компьютерной обработки процесс тромбообразования и фибринолиза представляется в

виде кривой, схема которой изображена на рис. 1. Основные показатели, описывающие кривую, это отрезок r — время от начала исследования до появления первых признаков тромбообразования, k — время начального тромбообразования, угол α — угол между касательной к кривой и горизонтальной плоскостью — скорость роста сгустка и увеличение его прочности. Эти показатели (r , k , α) характеризуют в основном систему свертывания. *Максимальная амплитуда* (МА) кривой указывает на максимальную плотность тромба, которая определяется функцией тромбоцитов и в меньшей степени фибриногеном. Показатель 30-минутного лизиса, определяемый процентом убывания площади под кривой за 30 мин, характеризует активность системы фибринолиза.

В качестве иллюстрации приводим следующий пример. В клинике наблюдался пациент К. 54 лет. При поступлении жалобы на общую слабость, отеки ног, увеличение в объеме живота, желтушность кожных покровов. Из анамнеза известно, что длительное время злоупотребляет крепкими спиртными напитками. Считает себя больным в течение полутора лет, когда впервые обратил внимание на появление слабости, отеков ног, увеличение в объеме живота.

К врачам обратился только через полгода. Был диагностирован цирроз печени вирусной (HbsAg+) этиологии. Проводилось лечение (урсо-

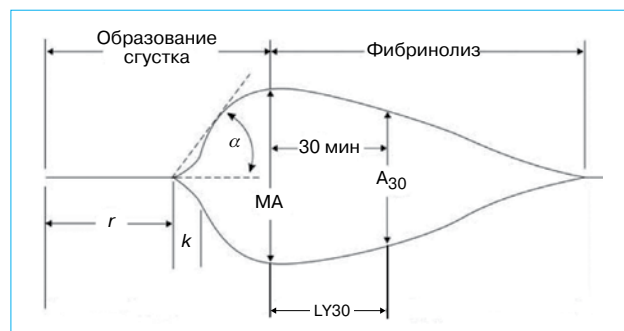


Рис. 1. Схема процесса тромбообразования и фибринолиза

дезоксихолевая кислота, верошпирон, диувер) с хорошим эффектом. Однако на фоне алкогольного эксцесса вновь постепенно появились и стали нарастать вышеуказанные жалобы, по поводу чего пациент был госпитализирован.

При осмотре: состояние тяжелое, вял, заторможен, периодически дезориентирован. Кожные покровы желтушные, сухие, склеры иктеричные. Отеки голеней, стоп. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. Частота дыхания 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 85 ударов в минуту. Живот увеличен в объеме за счет асцита, безболезненный при пальпации во всех отделах. Пальпация печени затруднена. Симптомов раздражения брюшины нет. Поколачивание поясничной области безболезненно с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены. По данным лабораторного исследования выявлены выраженные нарушения белковосинтетической функции печени: гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Активированное частичное тромбопластиновое время 1,87 (норма 1,75–1,25), протромбиновый индекс 46% (норма 86–110), фибриноген 0,98 г/л (норма 1,8–4,0), фибринолиз 2 ч (норма < 3 ч), тромбиновое время 57 с (норма 27–33), тромбиновое время с протамин сульфатом 30 с (норма 18–22). Уровень альбумина 2,3 г/дл (норма 3,5–5,0), тромбоцитов 70×10^9 /л.

По результатам клинического и лабораторно-инструментального исследования поставлен диагноз: цирроз печени смешанной (токсической и вирусной В этиологии), декомпенсация, класс С по Child–Pugh. Портальная гипертензия: портальная гастропатия, гепатоспленомегалия, асцит. Варикозное расширение вен пищевода 3-й степени. Печеночная недостаточность: печеночная энцефалопатия, гипокоагуляция.

Назначено лечение: верошпирон 100 мг/сут, квамател 20 мг 2 раза/сут, лактулоза 30 мл 3 раза *per os* и в клизме, L-аспартат-L-аргинин 20 мг 2 раза/сут внутривенно капельно, 10% альбумин 100 мл внутривенно капельно. С целью проведения инфузионной терапии возникла необходимость в установке центрального венозного катетера. С целью восполнения дефицита факторов свертывания крови произведена трансфузия *свежезамороженной плазмы* (СЗП) в объеме 500 мл. В асептических условиях под местной анестезией S. Novocaini 0,5% с первой попытки пунктирована правая подключичная вена, установлен катетер по методу Сельдингера. Положение катетера проверено рентгенологическим контролем.

Через 2 ч развилось кровотечение из канала катетера. Механическое прижатие желаемых результатов не дало. Начата повторная трансфузия СЗП, для контроля эффективности которой до и после ее начала выполнена ТЭГ. Данные про-

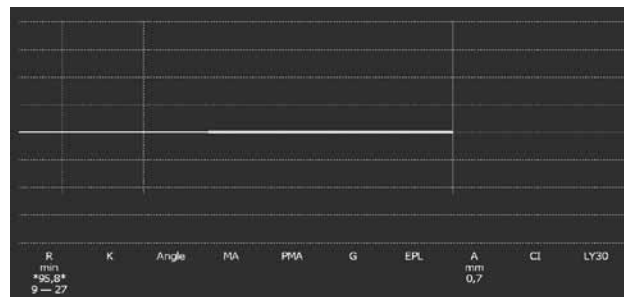


Рис. 2. Тромбоэластография до переливания СЗП

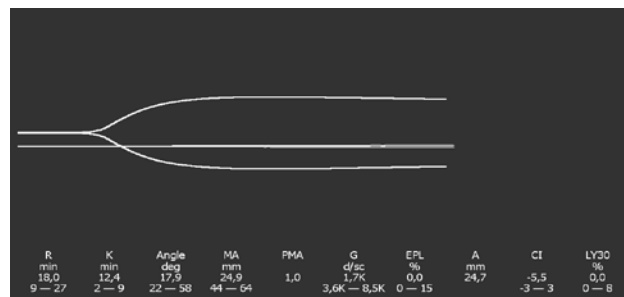


Рис. 3. Тромбоэластография после переливания СЗП

веденного исследования (рис. 2) до переливания плазмы свидетельствовали о глубокой гипокоагуляции. Хотя минимальное формирование сгустка на картинке видно, компьютер его не фиксирует. Тест остановлен исследователем вручную, так как дальнейшее его выполнение не имело смысла.

После переливания 800 мл СЗП (рис. 3) появились признаки тромбообразования. Нормализовалось время *r*, по-прежнему было немного удлиненным время *k* и уменьшенным угол α . Обращали внимание остающиеся существенные изменения в максимальной амплитуде кривой: она едва достигала половины от нормы, что отражает дисфункцию тромбоцитов либо гипофибриногемию. Клинически темп кровотечения уменьшился, но все же геморрагический синдром сохранялся. Дальнейшая трансфузионная тактика заключалась в переливании криопреципитата — препарата, содержащего фибриноген. После переливания 8 доз кровотечение из канала катетера остановлено.

Заключение

В данном случае применение метода тромбоэластографии помогло дифференцировать нарушение системного гемостаза от механического повреждения сосудов при выполнении катетеризации. Был подтвержден коагулопатический характер осложнения. Выполнение ТЭГ в динамике позволило оценить эффективность проводимой трансфузионной терапии и наметить пути ее коррекции.

Список литературы

1. *Hartert H.* Blutgerinnungsstudien mit der thrombelastographie, einem neuen untersuchungsverfahren // *Klin. Wochenschr.* — 1948. — Vol. 26. — P. 577–583.
2. *Буланов А.Ю., Шулутко Е.М., Щербакова О.В.* и др. Опыт использования тромбоэластографии в практике специализированного отделения анестезиологии и реаниматологии: Материалы V Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». — Москва, 3–5 февраля 2011. — С. 81.
3. *Johansson P.I., Stissing T., Bochsén L., Ostrowski S.R.* Thromboelastography and Thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma // *Scand. J. Trauma Resus. Emerg. Med.* — 2009. — Vol. 17. — P. 45–53.
4. *Kawassaki J., Katori N., Kodaka M.* et al. Electron microscopic evaluation of clot morphology during thromboelastography // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1440–1444.
5. *Stahel P.F., Moore E.E., Schreier S.L.* et al. Transfusion strategies in postinjury coagulopathy // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2009. — Vol. 22. — P. 289–298.
6. *Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.* Тромбоэластография в кардиохирургии. — М., 2007. — 20 с.
7. *Щербакова О.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М.* и др. Метод дифференциальной экспресс-диагностики периперационных кровотечений // *Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов.* — 2005. — Т. 31. — С. 84–88.
8. *Caroll R.C., Craft R.M., Langdon R.J.* et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thromboelastography // *Trans Res.* — 2009. — Vol. 154. — P. 34–39.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Ч.С. Павлов — **Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С.**
Ch.S. Pavlov — **Liver fibrosis at chronic viral hepatitis B and C**
(The theses for PhD degree)

Цель работы — изучение патогенеза *фиброза печени* (ФП) при *хроническом вирусном гепатите* (ХВГ) с определением механизмов регуляции фиброгенеза в ткани печени; совершенствование диагностики фиброза с разработкой метода количественной оценки коллагена в ткани печени; определение диагностических возможностей неинвазивных методов исследований, создание и оценка эффективности генно-инженерных конструкций с антифиброзным действием на экспериментальной модели *цирроза печени* (ЦП).

Выполнено 1450 биопсий печени. Вирусное поражение диагностировано у 995 человек в возрасте от 15 до 78 лет. Диагноз ХВГ ($n=903$) и ЦП ($n=92$) устанавливали на основании результатов комплексного клинико-лабораторного обследования больных и результатов биопсии.

Из всей выборки пациентов выделено 149 больных, получивших *противовирусную терапию* (ПВТ): из 46 больных *хроническим гепатитом В* (ХГ В) терапию ламивудином получили 26, интерфероном — 20; из 103 больных *хроническим гепатитом С* (ХГ С) терапию Пег-ИФН- α -2а — 47, интерфероном короткого действия + рибавирином — 56. Всем больным при отсутствии вирусологического ответа проведены повторные *пункционные биопсии печени* (ПБП) — до и после лечения и проанализированы динамика и влияние показателей морфологической активности гепатита и степени ФП на эффективность ПВТ.

План обследования включал: клинические и рутинные лабораторные исследования; инструментальные исследования; ПБП и морфологическое исследование ткани; при наличии показаний — стерильную пункцию и трепанобиопсию костного мозга; изучение состояния обмена железа; эластометрию; фибро- и актитест; доплерографию сосудов печени.

Полуколичественная оценка морфологических признаков ХВГ проводилась с использованием балльных систем Knodell, METAVIR, Ishak. Количественная оценка фиброза выполнена по собственному методу, который основывается на автоматизированной оценке морфологических срезов ткани печени, окрашенных пикросирусом красным.

Иммуногистохимическое выявление антигенов в парафиновых срезах проведено иммунопе-

роксидазным методом по общепринятой методике. С помощью моно- и поликлональных антител выявляли ММП-2, -7, -9, ИММП-1, -4 (LabVision), PDGF, IGF1, AK, PCNA, Apo, C4, CD34, CD68 (DAKO). В качестве вторичных антител применяли биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика (DAKO LSAB+KIT, PEROXIDASE).

В целях неинвазивной диагностики фиброза изучались: показатели обмена железа — железо и общая железосвязывающая способность сыворотки крови; ферритин сыворотки; трансферрин сыворотки крови; эластические свойства ткани печени (эластометрия). Исследования проведены на аппарате «FibroScan 502». Неинвазивная диагностика ФП проводилась с помощью методики фибро- и актитеста (BioPredictive, Франция). Показатели кровотока в сосудах печени (доплерографическое УЗИ) изучались на аппарате «Toshiba Nemio» (SSA-550A). Результаты неинвазивных методов исследования ФП сравнивались с данными морфологического анализа.

ПБП проведена всем 149 больным ХВГ до начала курса ПВТ. Биопсия печени выполнена 21 больному ХГ С с нормальным уровнем сывороточных трансаминаз.

Лечение Пег-ИФН- α -2а + рибавирином получили 47 пациентов: 34 — с 1-м генотипом и 13 — с 3-м генотипом вируса. Вирусная нагрузка определена у всех 47 больных: у 34 (72%) количество вируса составило более 2 млн копий/мл (высокая вирусная нагрузка), у 13 (28%) — менее 2 млн копий/мл (низкая вирусная нагрузка). Возраст больных ХВГ, получавших ламивудин, варьировал от 17 до 63 лет (средний $34,2 \pm 2,4$ года).

По результатам исследования, выраженные признаки некровоспалительной реакции в ткани печени у больных ХГ С сопровождаются более тяжелой степенью фиброза. Зависимость между морфологическими данными (*индексом гистологической активности* — ИГА и степенью фиброза) и характеристиками вируса (генотип HCV и уровень виремии) отсутствует.

Комбинированная терапия (Пег-ИФН- α -2а/рибавирин) при ХГ С приводит к положительной динамике морфологических данных: отмечаются достоверное снижение показателей некроза и вос-

паления, тенденция к уменьшению степени фиброза. Благоприятными прогностическими факторами устойчивого вирусологического ответа на ПВТ являются высокая активность АЛТ сыворотки крови до начала лечения и высокий исходный показатель ИГА. У больных со стадиями ФП F1 и F2 вирусологический ответ наступает чаще, чем у пациентов со стадией F3 ($p=0,001$).

Для больных ХГ С характерны высокие показатели ангиогенеза (CD34 и PDGF), экспрессии ММП-2 и высокая пролиферативная активность клеток Ито (C4, AK и IGF1), что может вызывать прогрессирование фиброза и развитие цирротической трансформации. Комбинированная ПВТ больных ХГ С (Пег-ИФН- α -2a/рибавирин) приводит к достоверному снижению пролиферативной активности клеток Ито, фибробластов, ангиогенеза в строме, значимому повышению уровня экспрессии ММП-7 и -9 в гепатоцитах. При этом отмечается достоверное повышение активации механизмов антиметаллопротеиназной защиты путем усиления выработки ИММП-1 и -4, что может способствовать восстановлению баланса регуляторов синтеза экстрацеллюлярного матрикса и нормализации структуры ткани печени.

У больных ХГ В терапия ламивудином в течение 48 нед приводит к положительной динамике морфологических данных: снижение ИГА составляет $2,4 \pm 0,9$ балла ($p=0,001$), снижение степени фиброза — $1,5 \pm 0,3$ балла ($p=0,001$), при этом происходящая динамика не зависит от степени ФП до лечения. Существенных различий в характере гистологических изменений в печени у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов не выявлено. У больных с исходно повышенным уровнем АЛТ на фоне лечения отмечается достоверная положительная динамика биохимической активности гепатита ($c 148,0 \pm 25,2$ до $38,8 \pm 7,8$ МЕ/мл).

Для больных ХГ В характерно повышение значений показателей ангиогенеза и экспрессии ММП-2, а также высокая пролиферативная активность клеток Ито. Терапия ламивудином в этой группе больных сопровождается снижением пролиферативной активности клеток Ито и фибробластов ($p<0,005$), падением уровня экспрессии ММП-7 и -9 в гепатоцитах, а также уменьшением ангиогенеза в строме ($p<0,005$) при увеличении экспрессии ММП-7, -9 и ИММП в клетках Купфера, макрофагах и клетках эпителия, что свидетельствует о восстановлении баланса регуляторов синтеза экстрацеллюлярного матрикса, активации механизмов антиметаллопротеиназной защиты и уменьшении дальнейшего прогрессирования фибротической реакции печени.

Морфологическое исследование печени с количественной оценкой фиброза определяет весь объем коллагеновых волокон в исследуемом материале, что позволяет оценить количество фиброз-

ной ткани в рамках одной стадии фиброза по METAVIR и исключает влияние субъективных факторов на результаты заключения.

Диагностическая точность метода эластографии сопоставима с данными морфологического исследования печени для выявления продвинутых стадий ФП у больных хроническими гепатитами В и С и составляет при выраженном фиброзе (F3) — 89%, при ЦП (F4) — 96,4%. К факторам, уменьшающим диагностическую точность исследования, относятся возраст пациента старше 50 лет, ИМТ ≥ 28 кг/м², наличие стеатоза печени.

Диагностическая точность метода фибротеста сопоставима с данными морфологического исследования для выявления стадий ФП F2–F4 у больных хроническими гепатитами В и С и составляет при ФП F2–F3 — 85,2%, а при фиброзе F3–F4 — 95,2%.

При проведении доплерографии наиболее диагностически значимыми показателями выраженности ФП у больных ХВГ являются *пульсационный индекс селезеночной артерии* (ИПСА) и *средняя скорость кровотока воротной вены* (ССКВВ). При этом диагностическая точность для ИПСА при ЦП (F4) составляет 82,7%, при выраженном фиброзе (F3) — 76,1%; диагностическая точность для ССКВВ при ЦП (F4) 77,4%, а при выраженном фиброзе (F3) — 65,3%.

У больных ХВГ со стадиями ФП F2–F3 показатели обмена железа (ферритин, железо и НТЖ сыворотки крови) достоверно превышают таковые в группе контроля и у больных с начальной стадией фиброза (F1), что позволяет использовать указанные показатели в качестве дополнительных критериев стадий ФП (F2–F3) у данной категории пациентов.

При проведении генно-инженерной терапии ФП в эксперименте генетические конструкции на основе оптимизированных генов способны экспрессировать потенциально терапевтические гены урокиназы, фактора роста гепатоцитов, ММП-1 и -8. При этом плазмидный экспрессионный вектор pC4W позволяет в 3–5 раз увеличить уровень экспрессии указанных генов по сравнению с традиционно используемыми конструкциями на основе экспрессионного вектора pсDNA3.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Научные консультанты: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин**, доктор медицинских наук, профессор **Е.А. Коган**.

Дата защиты: 22.09.2009 на заседании диссертационного совета Д 215.009.02 при Государственном институте усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации.

Перечень статей, опубликованных в 2011 г.

Редакционная

Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Перспективы и проблемы применения стволовых клеток в гастроэнтерологии 6,4

Коротько Г.Ф. Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез 2,4

Лекции и обзоры

Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных 3,4

Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний 1,19

Герман Е.Н., Маевская М.В., Андрейцева О.И., Ивашкин В.Т., Чжао А.В., Серова А.Г., Михайловская Г.В., Пирогова И.Ю. Возможности лечения терминальных стадий заболевания печени в исходе хронической инфекции вирусом гепатита С в условиях дефицита донорских органов 2,14

Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы 4,4

Коротько Г.Ф. Дуоденальное сопряжение панкреатической экзокреции и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса 3,13

Коротько Г.Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез 4,14

Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры 5,17

Маевская М.В., Морозова М.А. Клиническое течение и лечение хронического гепатита С у больных пожилого возраста 1,11

Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени 1,4

Циммерман Я.С. Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности 5,4

Шаповальянц С.Г., Ардасенов Т.Б., Фрейдович Д.А., Мыльников А.Г., Паньков А.Г., Будзинский С.А., Никонов А.А. Проблемы современной диагностики холедохолитиаза 2,22

Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение ацетилхолина и возможности применения холинолитиков при синдроме раздраженного кишечника 1,26

Оригинальные исследования

Ботвиньев О.К., Еремеева А.В., Мансур Али Мохамед Гамал Эльдин, Ляликова В.Б. Особенности нервной системы у детей с синдромом раздраженного кишечника 6,19

Булыгин В.Г. Параметры липидного спектра в клетках печени и лимфоцитах периферической крови у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В 3,24

Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования 2,37

Казакевич В.И., Митина Л.А., Степанов С.О. Возможности чрескожного ультразвукового исследования шеи и средостения при раке верхней трети пищевода 5,28

Колесников Д.Б., Рапопорт С.И., Вознесенская Л.А., Расулов М.И. Роль депрессии в формировании симптомов функциональной диспепсии 4,22

Метельский С.Т., Ивашкин В.Т. Два механизма мембранного пищеварения: ферментативно-транспортный ансамбль существует и для олигопептидов 3,19

Мироджов Г.К., Авезов С.А., Гиясов М.М., Мироджова С.Г. Применение диосмина при внутрипеченочной портальной гипертензии 1,40

Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В., Кветной И.М. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии 2,30

Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Паньков А.Г., Бабкова И.В., Орлов С.Ю., Зубова Н.В. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии 3,28

Перфильев И.Б., Делекторская В.В., Кувшинов Ю.П., Поддубный Б.К., Унгуадзе Г.В., Пирогов С.С., Малихова О.А.

Современные аспекты эндоскопической семиотики нейроэндокринных опухолей желудка	4,27
<i>Пирогова И.Ю., Пышкин С.А., Болотов А.А.</i> Комплексное применение математических методов в диагностике диффузных заболеваний печени 1,44	
<i>Семёнов Д.Ю., Ребров А.А., Васильев В.В., Емельянова Н.П., Полиглотов О.В.</i> Малоинвазивные вмешательства в лечении острого деструктивного панкреатита	3,41
<i>Ступин В.А., Силуянов С.В., Сохиян М.Б., Тронин Р.Ю., Сардаров Р.Ш.</i> Повторные гастроскопии при угрозе рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв	6,12
<i>Цыганова Е.В., Знойко О.О., Ющук Н.Д., Дудина К.Р., Исагулянц М.Г., Петракова Н.В., Петрова Т.В., Михайлов М.И.</i> Острый гепатит неуточненной этиологии	1,32
<i>Шаповальянц С.Г., Михалев А.И., Федоров Е.Д., Плахов Р.В., Михалева Л.М., Галкова З.В., Иванова Е.В., Сергеев А.Е.</i> Непосредственные результаты лечения больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением	5,35
<i>Шифрин О.С., Соколова И.А., Лемин Т.Л.</i> Клинические особенности хронического панкреатита у больных пожилого возраста с выраженным атеросклерозом мезентериальных сосудов	3,35
<i>Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Ревякина С.А., Касанаве Е.В.</i> Эффективность осмотического слабительного полиэтиленгликоля 4000 в лечении запоров у детей	6,23

Гепатология

<i>Бессонова Е.Н.</i> Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции	4,43
<i>Деева Т.А., Герман Е.Н., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.</i> Алгоритм ведения пациента с острым холестатическим гепатитом (Клиническое наблюдение)	6,56
<i>Дудина К.Р., Знойко О.О., Шутько С.А., Климова Е.А., Кузина Л.Е., Брагинский Д.М., Блохина Н.П., Ющук Н.Д.</i> Динамическое определение количественного содержания HBsAg в крови в сопоставлении с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хронической HBV-моноинфекцией	4,37
<i>Зубкин М.Л., Селькова Е.П., Кокоева Ф.К., Семенов Т.А., Червинко В.И., Коломеец А.Н., Балакирев Э.М., Фролов А.В., Некрасова Т.П.</i> Опыт применения энтекавира для лечения хронического гепатита В у реципиентов почечного трансплантата	5,52
<i>Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И.</i> Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современная терапия	5,41
<i>Комкова И.И., Жаркова М.С., Маевская М.В.</i> Новые направления в изучении алкогольной болезни печени	6,33

<i>Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Попова Л.Л., Стребкова Е.А., Суздальцев А.А.</i> Применение дикарбамина в лечении больных хроническим гепатитом С	5,58
<i>Маевская М.В.</i> Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С	4,52
<i>Матвеев А.В., Коняева Е.И., Матвеева Н.В.</i> Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени	5,64
<i>Павлович С.И., Брызгина Т.М., Макогон Н.В., Алексюк Л.И., Мартынова Т.В., Янций Р.И., Алексеева И.Н.</i> Инфильтрация печени клетками иннатного и адаптивного иммунитета и их гибель в динамике экспериментального иммунного конканавалин-А-индуцированного гепатита	6,42
<i>Сюткин В.Е., Чуланов В.П., Карандашова И.В., Долгин В.А., Чугунов А.О.</i> Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV у больных, получающих противовирусную терапию после ортотопической трансплантации печени	6,49

Новости колопроктологии

<i>Агапов М.Ю., Таран Н.А., Полушин О.Г., Стегний К.В.</i> Результаты эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки	4,60
<i>Акопян А.С., Манукян Э.В., Багдасарян Т.Г., Абрамян А.Ф., Акопян А.А.</i> Количественная характеристика морфо-структурных изменений в отключенных отделах толстой кишки	6,69
<i>Башанкаев Б.Н., Йулдашев А.Г., Ермаков Д.Ф., Царьков П.В.</i> Подготовка больных к проведению эндоскопических исследований и хирургических вмешательств на толстой кишке	2,76
<i>Великолуг К.А., Баранская Е.К., Сизова Ж.М.</i> Медико-социальная реабилитация больных и инвалидов с воспалительными заболеваниями кишечника	5,70
<i>Егоркин М.А.</i> Современные подходы к лечению острого анаэробного парапроктита	3,74
<i>Кузьминов А.М., Карпунин А.В., Сачков И.Ю., Чубаров Ю.Ю., Савельева Т.А.</i> Клинико-генетические характеристики и лечебная тактика при ослабленной форме семейного аденоматоза	3,80
<i>Кузьминов А.М., Орлова Л.П., Зароднюк И.В., Королик В.Ю., Джанаев Ю.А., Минбаев Ш.Т.</i> Эндоректальная циркулярная проктопластика в лечении ректоцеле	5,75
<i>Маркарян Д.Р., Никода В.В., Царьков П.В.</i> Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком в старческом возрасте (Обзор литературы)	1,50

<i>Рубцов В.С., Чалык Ю.В.</i> Первый опыт применения лазерного скальпеля «ЛС-0,97» при эндоскопической абляции полипов прямой кишки	3,86
<i>Царьков П.В., Лебезев В.М., Стамов В.И., Никода В.В., Кравченко А.Ю., Любимый Е.Д., Башанкаев Б.Н., Данилов М.А.</i> Экстирпация прямой кишки по поводу рака у больного с декомпенсированным циррозом печени и портальной гипертензией (Клиническое наблюдение).....	5,82
<i>Шелыгин Ю.А., Кашиников В.Н., Болихов К.В., Варданян А.В., Халиф И.Л.</i> Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с периаанальными поражениями.....	6,64

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Бурков С.Г., Шорникова Н.В.</i> Полипрагмазия при лечении инфекции <i>H. pylori</i> у пациентов с сопутствующими заболеваниями других органов и систем. Как предупредить побочные эффекты, связанные с лекарственными взаимодействиями?	3,47
<i>Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Юдин О.И., Тимофеев М.Е., Чернякевич П.Л., Кузнецов Д.А.</i> Роль энтероскопии в диагностике опухолей и предопухолевых заболеваний тонкой кишки	4,66
<i>Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Бенишвили А.Г.</i> Взаимодействие гастроэнтеролога и психиатра при ведении пациентов с функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта.....	6,74
<i>Кашин С.В., Куваев Р.О., Закревская Е.Л., Завьялов Д.В.</i> Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка	2,43
<i>Ледин Е.В., Серяков А.П., Астахов В.Л.</i> MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение	1,69
<i>Шептулин А.А.</i> Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с <i>Clostridium difficile</i>	2,50

Обмен опытом

<i>Буланова Е.Л., Буланов А.Ю., Гацולהва Д.С.</i> Тромбоэластография как метод обследования гемостаза у пациента с циррозом печени (Клиническое наблюдение).....	6,82
<i>Герман Е.Н., Маевская М.В., Люсина Е.О., Ивашкин В.Т.</i> Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз (Клиническое наблюдение).....	1,63
<i>Жаркова М.С., Латшин А.В., Герман Е.Н., Маевская М.В., Соколова И.А., Ивашкин В.Т.</i> Сосудистые мальформации легких и печени у больного с наследственной геморрагической телеангиэктазией.....	2,62

<i>Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.</i> О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника.....	4,75
<i>Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.</i> Хроническая боль в животе и стойкое нарушение трофологического статуса.....	3,67
<i>Кайбышева В.О., Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Пюрвеева К.В., Леонович А.Е., Скланская О.А., Шептулин А.А.</i> Синдром Пейтца–Еггерса: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения	2,54
<i>Новожилов Н.В., Шульпекова Ю.О., Миронов С.В., Баранская Е.К., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.</i> Длительно не рубцующаяся язва желудка при болезни Кушинга: клиническое наблюдение	3,60
<i>Федулова Э.Н., Шумилова О.В., Федорова О.В., Тутина О.А., Медянцева Г.В.</i> Топические стероиды как альтернатива системной гормональной терапии в лечении воспалительных заболеваний кишечника в педиатрической практике	3,52
<i>Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Жемухова З.А., Солдатов Н.А., Смирнов И.А.</i> Прогнозирование эффективности консервативной терапии при острой спаечной тонкокишечной непроходимости	1,57
<i>Шульпекова Ю.О.</i> Диета при болезнях кишечника: традиционные основы и новые открытия.....	4,82
<i>Шульпекова Ю.О.</i> Запоры у пациентов пожилого возраста: диагностика и подходы к лечению.....	2,69

Информация

<i>Лемешко З.А.</i> Лучевая диагностика в гастроэнтерологии (По материалам 16-й Российской гастроэнтерологической недели, Москва, 11–13 октября 2010 г.).....	1,79
Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров.....	4,90
Правила для авторов	1,92; 2,91; 3,92; 4,92; 5,92
Перечень статей, опубликованных в 2011 г.	6,88
Список авторов.....	6,91

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

<i>Александрова И.В.</i> Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности.	2,83
<i>Батюхно Т.А.</i> Хронический панкреатит: нарушения иммунных механизмов защиты и их медикаментозная коррекция.	1,87
<i>Добровольский О.В.</i> Фармакокинетика и возможности эндоскопической оценки фармакодинамики эзомапразола.	2,86
<i>Идрисова Л.Р.</i> Значение латентной HBV-инфекции в прогрессировании хронических заболеваний печени.	1,86
<i>Коротчаева Ю.В.</i> Клиническое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и моче	

и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С..... 1,85
Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С. 6,86
Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы..... 2,88
Рычкова С.В. Качество жизни детей школьного возраста и влияние на него хронической гастродуоденальной патологии..... 3,89

Сергеева Т.Н. Полипы кардио-эзофагеального перехода у детей: причины возникновения, динамика развития, тактика лечения и прогноз. 5,90
Федоров С.П. Фармакокинетика и фармакодинамика рабепразола. 1,89

Список авторов

Абрамян А.Ф. 6,69
 Авезов С.А. 1,40
 Агапов М.Ю. 4,60
 Акопян А.А. 6,69
 Акопян А.С. 6,69
 Александрова И.В. 2,83
 Алексеева И.Н. 6,42
 Алексюк Л.И. 6,42
 Алимов А.В. 2,37
 Андрейцева О.И. 2,14
 Ардасенов Т.Б. 2,22
 Асташов В.Л. 1,69
 Бабкова И.В. 3,28
 Багдасарян Т.Г. 6,69
 Балакирев Э.М. 5,52
 Балашов Д.В. 2,30
 Баранская Е.К. 2,54; 3,60; 5,70
 Батюхно Т.А. 1,87
 Башанкаев Б.Н. 2,76; 5,82
 Беленков Ю.Н. 3,4
 Бениашвили А.Г. 6,74
 Бессонова Е.Н. 4,43
 Блохина Н.П. 4,37
 Болихов К.В. 6,64
 Болотов А.А. 1,44
 Ботвиньев О.К. 6,19
 Брагинский Д.М. 4,37
 Брызгина Т.М. 6,42
 Будзинский С.А. 2,22
 Буеверов А.О. 6,4
 Буланов А.Ю. 6,82
 Буланова Е.Л. 6,82
 Булгаков С.А. 1,19
 Булыгин В.Г. 3,24
 Бурков С.Г. 3,47
 Варданян А.В. 6,64
 Васильев В.В. 3,41

Великолуг К.А. 5,70
 Вознесенская Л.А. 4,22
 Галкова З.В. 5,35
 Гацולהва Д.С. 6,82
 Герман Е.Н. 1,63; 2,14,62; 6,56
 Гиясов М.М. 1,40
 Данилов М.А. 5,82
 Деева Т.А. 6,56
 Делекторская В.В. 4,27
 Дехнич Н.Н. 2,37
 Джанаев Ю.А. 5,75
 Добровольский О.В. 2,86
 Долгин В.А. 6,49
 Дудина К.Р. 1,32; 4,37
 Егоркин М.А. 3,74
 Емельянова Н.П. 3,41
 Еремеева А.В. 6,19
 Ермаков Д.Ф. 2,76
 Жаркова М.С. 2,62; 6,33
 Жемухова З.А. 1,57
 Завьялов Д.В. 2,43
 Закревская Е.Л. 2,43
 Зароднюк И.В. 5,75
 Знойко О.О. 1,32; 4,37
 Зубкин М.Л. 5,52
 Зубова Н.В. 3,28
 Иванова Е.В. 4,66; 5,35
 Иванчик Н.В. 2,37
 Ивашкин В.Т. 1,4,63;
 2,14,54,62; 3,19,60,67; 4,4,75;
 5,17; 6,4,56,74
 Идрисова Л.Р. 1,86
 Ильченко Л.Ю. 5,41

Исагулянц М.Г. 1,32
 Йулдашев А.Г. 2,76
 Казакевич В.И. 5,28
 Кайбышева В.О. 2,54; 4,4
 Карандашова И.В. 6,49
 Карпухин А.В. 3,80
 Касанаве Е.В. 6,23
 Кашин С.В. 2,43
 Кашников В.Н. 6,64
 Кветной И.М. 2,30
 Климова Е.А. 4,37
 Кожевникова М.В. 3,4
 Козлов Р.С. 2,37
 Кокоева Ф.К. 5,52
 Колесников Д.Б. 4,22
 Коломеец А.Н. 5,52
 Комкова И.И. 6,33
 Константинов Д.Ю. 5,58
 Константинова Е.А. 5,58
 Коняева Е.И. 5,64
 Королик В.Ю. 5,75
 Коротчаева Ю.В. 1,85
 Коротько Г.Ф. 2,4; 3,13; 4,14
 Костякова Е.А. 2,37
 Кравченко А.Ю. 5,82
 Куваев Р.О. 2,43
 Кувшинов Ю.П. 4,27
 Кузина Л.Е. 4,37
 Кузнецов Д.А. 4,66
 Кузьминов А.М. 3,80; 5,75
 Кучумова С.Ю. 5,17
 Лапшин А.В. 2,62
 Ларичев С.Е. 1,57
 Лебезев В.М. 5,82
 Ледин Е.В. 1,69
 Лемешко З.А. 1,79

Лемина Т.Л.	3,35	Петрова Т.В.	1,32	Тимофеев М.Е.	4,66
Леонович А.Е.	2,54	Пирогов С.С.	4,27	Тронин Р.Ю.	6,12
Любивый Е.Д.	5,82	Пирогова И.Ю.	1,44; 2,14	Трухманов А.С.	4,4
Люсина Е.О.	1,63	Плахов Р.В.	5,35	Тутина О.А.	3,52
Ляликова В.Б.	6,19	Поддубный Б.К.	4,27	Унгиадзе Г.В.	4,27
Маевская М.В.	1,4,11,63;	Полиглотов О.В.	3,41	Федоров Е.Д.	4,66; 5,35
.....	2,14,62; 4,52; 6,33,56	Полушин О.Г.	4,60	Федоров С.П.	1,89
Макогон Н.В.	6,42	Полуэктова Е.А.	3,67; 4,75;	Федорова О.В.	3,52
Малихова О.А.	4,27	5,17; 6,74	Федулова Э.Н.	3,52
Мансур Али Мохамед		Попова Л.Л.	5,58	Фрейдович Д.А.	2,22
Гамал Эльдин	6,19	Привалова Е.В.	3,4	Фролов А.В.	5,52
Манукян Э.В.	6,69	Пунин А.А.	2,37	Халиф И.Л.	6,64
Маркарян Д.Р.	1,50	Пышкин С.А.	1,44	Царьков П.В.	1,50; 2,76; 5,82
Мартынова Т.В.	6,42	Пюрвеева К.В.	2,54	Циммерман Я.С.	5,4
Матвеев А.В.	5,64	Рапопорт С.И.	4,22	Цыганова Е.В.	1,32
Матвеева Н.В.	5,64	Расулов М.И.	4,22	Чалык Ю.В.	3,86
Мацукатова Б.О.	6,23	Ребров А.А.	3,41	Червинко В.И.	5,52
Медянцева Г.В.	3,52	Ревакина С.А.	6,23	Чернякевич П.Л.	4,66
Метельский С.Т.	3,19	Решетняк В.И.	5,41	Чернякевич С.А.	3,28
Минбаев Ш.Т.	5,75	Рычкова С.В.	3,89	Чжао А.В.	2,14
Мироджов Г.К.	1,40	Рубцов В.С.	3,86	Чубаров Ю.Ю.	3,80
Мироджова С.Г.	1,40	Савельева Т.А.	3,80	Чугунов А.О.	6,49
Миронов С.В.	3,60	Сардаров Р.Ш.	6,12	Чуланов В.П.	6,49
Митина Л.А.	5,28	Сачков И.Ю.	3,80	Шаповальянц С.Г.	1,57; 2,22;
Михайлов М.И.	1,32	Селькова Е.П.	5,52	3,28; 5,35
Михайловская Г.В.	2,14	Семененко Т.А.	5,52	Шельгин Ю.А.	6,64
Михалев А.И.	5,35	Семёнов Д.Ю.	3,41	Шептулин А.А.	2,50,54;
Михалева Л.М.	5,35	Сергеева Т.Н.	5,90	3,60; 5,17
Морозова М.А.	1,4,11	Сергеенко А.Е.	5,35	Шифрин О.С.	2,54; 3,35
Мыльников А.Г.	2,22	Серова А.Г.	2,14	Шорникова Н.В.	3,47
Некрасова Т.П.	5,52	Серяков А.П.	1,69	Шульпекова Ю.О.	1,26; 2,69;
Никода В.В.	1,50; 5,82	Сизова Ж.М.	5,70	3,60; 4,82
Никонов А.А.	2,22	Силуянов С.В.	6,12	Шумилова О.В.	3,52
Новожилов Н.В.	3,60	Склянская О.А.	2,54	Шутько С.А.	4,37
Орлов С.Ю.	3,28	Смирнов И.А.	1,57	Эрдес С.И.	6,23
Орлова Л.П.	5,75	Соколова И.А.	2,62; 3,35	Юдин О.И.	4,66
Осадчук А.М.	2,30	Солдатова Н.А.	1,57	Юсупова А.О.	3,4
Осадчук М.А.	2,30	Сохикян М.Б.	6,12	Ющук Н.Д.	1,32; 4,37
Павлов Ч.С.	6,86	Стамов В.И.	5,82	Янчий Р.И.	6,42
Павлович С.И.	6,42	Стегний К.В.	4,60		
Паклина О.В.	2,88	Степанов С.О.	5,28		
Панцырев Ю.М.	3,28	Стребкова Е.А.	5,58		
Паньков А.Г.	2,22; 3,28	Ступин В.А.	6,12		
Перфильев И.Б.	4,27	Суздальцев А.А.	5,58		
Петракова Н.В.	1,32	Сюткин В.Е.	6,49		
		Таран Н.А.	4,60		