

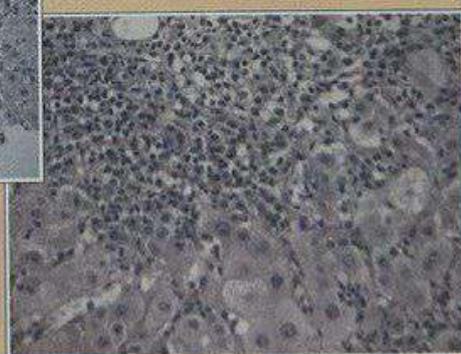


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Аутоиммунный гепатит.
Пояснения на с. 69–74



№ 1

XX
Том

2010

Лекции и обзоры

<i>В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская</i> Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении.....	4
<i>Д.Т. Абдурахманов</i> Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В.....	14
<i>В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская</i> Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени.....	21
<i>М.П. Кочиева, Н.Н. Багмет, А.Г. Абдуллаев, О.Г. Скипенко</i> Хирургический взгляд на лечение билиарных кист печени и поликистоза.....	30

Оригинальные исследования

<i>И.Н. Алексеева, Н.В. Макогон, С.И. Павлович, Т.М. Брызгина, Л.И. Алексюк, Т.В. Мартынова, В.С. Сухина</i> Влияние на экспериментальную иммунную патологию печени ингибитора активации ядерного транскрипционного фактора κB – куркумина.....	38
<i>А.И. Павлов, А.И. Хазанов</i> Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени.....	44
<i>В.Г. Булыгин, Н.А. Аксенова, Г.В. Булыгин</i> Активность тканевых ферментов печени и лимфоцитов периферической крови у детей с хроническим гепатитом В.....	52
<i>В.И. Мидленко, А.Л. Чарышкин, О.В. Мидленко, И.И. Мидленко, В.Ю. Щеголев</i> Оптимизация хирургического лечения острого билиарного панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста.....	56

Методические рекомендации

Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции (Часть 1-я).....	61
--	----

Обмен опытом

<i>А.О. Буеверов, Е.С. Долмагамбетова</i> Аутоиммунный гепатит с аномально высоким уровнем сывороточного альфа-фетопroteина (Клиническое наблюдение).....	69
--	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Е.М. Мухаметова, С.И. Эрдес</i> Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз.....	75
---	----

Новости колопроктологии

<i>И.В. Костарев, Л.А. Благодарный, С.А. Фролов</i> Результаты склерозирующего лечения геморроя у больных с высоким хирургическим риском.....	82
<i>П.А. Никифоров, В.Н. Ляпунова, В.Л. Осин, А.Ю. Тарасова</i> Возможности оптимизации подготовки к колоноскопии при использовании энтеральной формы препарата дульколак.....	88

Информация

Правила для авторов.....	92
--------------------------	----

The lectures and reviews

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya
Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity 4

D.T. Abdurakhmanov
Antiviral therapy and regression of liver fibrosis at chronic hepatitis B 14

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya
Leading causes of fever in patients with liver function disorders 21

M.P. Kochieva, N.N. Bagmet, A.G. Abdullayev, O.G. Skipenko
Treatment of biliary cysts of the liver and polycystic liver disease: a surgical view 30

Original investigations

I.N. Alekseyeva, N.V. Makogon, S.I. Pavlovich, T.M. Bryzgina, L.I. Aleksyuk, T.V. Martynova, V.S. Sukhina
The effect of nuclear transcriptional factor κ B activation inhibitor – curcumine on the experimental immune liver disease 38

A.I. Pavlov, A.I. Khazanov
Laboratory diagnostics of alcohol intoxication in patients with alcohol-induced liver disease 44

V.G. Bulygin, N.A. Aksenova, G.V. Bulygin
Activity of tissue enzymes of the liver and peripheral blood lymphocytes at children with chronic hepatitis B 52

V.I. Midlenko, A.L. Charyshkin, O.V. Midlenko, I.I. Midlenko, V.Yu. Shchegolev
Improvement of surgical treatment of an acute biliary pancreatitis at elderly and senile patients 56

Guideline

Diagnosics, management and treatment of HCV-infection (Part 1) 61

Exchange of experience

A.O. Bueverov, Ye.S. Dolmagambetova
Autoimmune hepatitis with abnormally high level of serum alpha-fetoprotein (Clinical case) 69

National college of gastroenterologist, hepatologist

E.M. Mukhametova, S.I. Erdes
Gastroesophageal reflux disease at children: epidemiology, diagnostic criteria, prognosis 75

News of coloproctology

I.V. Kostarev, L.A. Blagodarny, S.A. Frolov
Results of sclerosing treatment of a hemorrhoids at patients with high surgical risk 82

P.A. Nikiforov, V.N. Lyapunova, V.L. Osin, A.Yu. Tarasova
Optimization of preparation for colonoscopy by application of the enteral form of dulcolax 88

Information

The rules for authors 92

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

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

Телефон: 8-901562-2287

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя
Ответственность за достовер-
ность рекламных публикаций
несут рекламодатели

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь

Т.Л.Лапина
(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия

Е.К.Баранская
А.О.Буеверов
С.А.Булгаков
П.С.Ветшев
Г.И.Воробьев
О.М. Драпкина
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
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
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
П.В. Царьков
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С. Шифрин

Редакционный совет

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

Editor-in-chief

V.T.Ivashkin

Production Manager

G.G.Piskunov

Editorial Manager

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

Editorial board

Ye.K.Baranskaya
A.O.Bueverov
S.A.Bulgakov
P.S.Vetshev
G.I.Vorobiev
O.M. Drapkina
A.V.Kalinin
(deputy editor-in-chief)
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
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
P.V. Tzar'kov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S. Shifrin

Editorial council

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

УДК 616-056.52-07:616-008.915-092

Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Lipototoxicity and metabolic disorders at obesity

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Рассмотреть связь ожирения с феноменами инсулинорезистентности и липотоксичности, а также показать основные терапевтические направления их коррекции.

Основные положения. К наиболее серьезным метаболическим нарушениям, связанным с ожирением, можно отнести *неалкогольную жировую болезнь печени* (НАЖБП), сахарный диабет, артериальную гипертензию с постепенным развитием сердечной недостаточности, дислипидемию, ночное апноэ и т. д. Исследователей в последнее время более всего привлекает концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, сопрягающего ожирение с метаболическим синдромом и НАЖБП. На основании этой гипотезы можно объяснить феномен массивного ожирения без развития метаболических осложнений. В рамках этой же концепции рассматривается значение отличий в наборах ядерных рецепторов, экспрессируемых в печени здоровых лиц и пациентов с НАЖБП.

Феномен липотоксичности можно объяснить следующим образом: в условиях инсулинорезистентности глюкоза перестает быть источником энергии, что сопровождается активацией липолиза с последующим образованием большого количества свободных жирных кислот, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях – печени, сердце, сосудах, поджелудочной железе, мышцах.

Новые данные в изучении патогенеза метаболических расстройств при ожирении предполагают изменения в понимании терапевтических мероприятий. В 2008–2009 гг. опубликованы сведения об

The aim of review. To discuss relation of obesity to phenomena of insulin resistance and lipotoxicity, and to demonstrate main therapeutic directions of their correction.A

Original positions. The most serious metabolic disorders related to obesity, include *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), diabetes mellitus, systemic hypertension with gradual development of heart failure, dyslipidemia, night apnea, etc. Recently scientists are more involved into the concept of limitation of fat tissue capacity to increase its volume as a factor associating obesity to metabolic syndrome and NAFLD. According to this hypothesis it is possible to explain phenomenon of severe obesity without development of metabolic complications. Within the same concept the role of differences in sets of nuclear receptors expressed in the liver of healthy persons and patients with NAFLD is taken into account.

It is possible to explain lipotoxicity phenomenon as follows: in conditions of insulin resistance glucose stops to be an energy source and is substituted by lipolysis, therefore a plenty of free fatty acids is formed, having potential of toxicity and realizing metabolic disorders in target organs: the liver, the pancreas, muscles.

New data on pathogenesis of metabolic disorders at obesity assume changes in comprehension of therapeutic actions. In 2008-2009 data on efficacy in treatment of insulin resistance and NAFLD of such pharmacological compounds, as glitazones, metformin, complex silibinin/phosphatidylcholine, ursodeoxycholic acid were published.

Conclusion. In most cases the significant decrease of body mass is combined to resolution and better control over concomitant diseases. Recent studies dem-

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; 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 ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

эффективности в лечении инсулинорезистентности и НАЖБП такими лекарственными соединениями, как глитазоны, метформин, комплекс силибинин/фосфатидилхолин, урсодезоксихолевая кислота.

Заключение. В большинстве случаев значительное уменьшение массы тела сочетается с разрешением или лучшим контролем над сопутствующими заболеваниями. Недавние исследования показали, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным сердечно-сосудистым риском, в то время как подкожный жир является метаболически более нейтральным. В этом аспекте среди лекарственных веществ следует остановиться на глитазонах (лигандах PPARs), а также на метформине, который не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови, улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц. В 2009 г. представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, которые демонстрируют достоверную эффективность урсодезоксихолевой кислоты в дозе 30 мг на 1 кг массы тела в лечении неалкогольного стеатогепатита и большой терапевтический потенциал действия силибинина и комплекса силибинин/фосфатидилхолин при неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, инсулинорезистентность, липотоксичность, ядерные рецепторы, лечение.

onstrated, that the visceral fat is in the higher degree associated to insulin resistance and the increased cardio-vascular risk while subcutaneous fat is metabolically more inert. In this aspect it is necessary to focus on glitazones (PPARs ligands), metformin among pharmacological substances, which has no influence on insulin secretion, however it has a lot of extrapancreatic effects by which it reduces increased concentrations of glucose in blood, improves tissue sensitivity to insulin and, thus, increases uptake of glucose by liver and muscles cells. In 2009 results of clinical and experimental researches which show significant efficacy of ursodeoxycholic acid at a dose of 30 mg/kg in treatment of non-alcoholic steatohepatitis and major therapeutic potential of silibinin and silibinin/phosphatidylcholine complex at non-alcoholic fatty liver disease were submitted.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, insulin resistance, lipotoxicity, nuclear receptors, treatment.

Ожирение очень часто бывает связано с различными метаболическими нарушениями, что делает его одной из наиболее важных проблем здравоохранения как для развитых, так и развивающихся стран.

Можно очертить целый ряд проблем, которые возникают в жизни пациента с ожирением. С одной стороны, это физические проблемы — избыточная масса тела нередко ограничивает подвижность человека и затрудняет процесс самообслуживания. Близки к ним эстетические и психологические проблемы — люди с ожирением бывают менее привлекательны внешне и часто подвергаются насмешкам. Наконец, существуют разнообразные метаболические проблемы, которые возникают из-за несоответствия между доступностью энергии и способностью к ее накоплению. К наиболее серьезным метаболическим нарушениям, связанным с ожирением (рис. 1), можно отнести *неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию* с постепенным развитием сердечной недостаточности, дислипидемию, ночное апноэ и т. д. [1, 13, 14].

Совершенно очевидно, что в развитии ожирения большую роль играет положительный баланс

энергии, возникающий при ее недостаточном расходе и избыточном потреблении пищи. На эпидемиологическом уровне существует строгая корреляция между ожирением и СД. Эта связь привела к пониманию того, что уровень инсулинорезистентности у индивидуума повышается параллельно с его жировой массой.

В настоящее время принято считать, что в основе развития метаболических проблем у людей с ожирением лежат два феномена: инсулинорезистентность и липотоксичность. Между тем в этом тезисе есть определенные противоречия: некоторые пациенты с морбидным ожирением не имеют метаболических нарушений, в том числе метаболического синдрома, а у пациентов с липодистрофией и дефицитом массы тела может развиваться тяжелая инсулинорезистентность — эти лица часто страдают от сахарного диабета, дислипидемии и т. п. Разрешение указанных парадоксов поможет лучше к пониманию патогенетической связи между ожирением и инсулинорезистентностью, что неизбежно приведет к улучшению лечебных возможностей.

Сегодня существует несколько гипотез, которые пытаются объяснить связь ожирения с инсулинорезистентностью и феномен липотоксичнос-

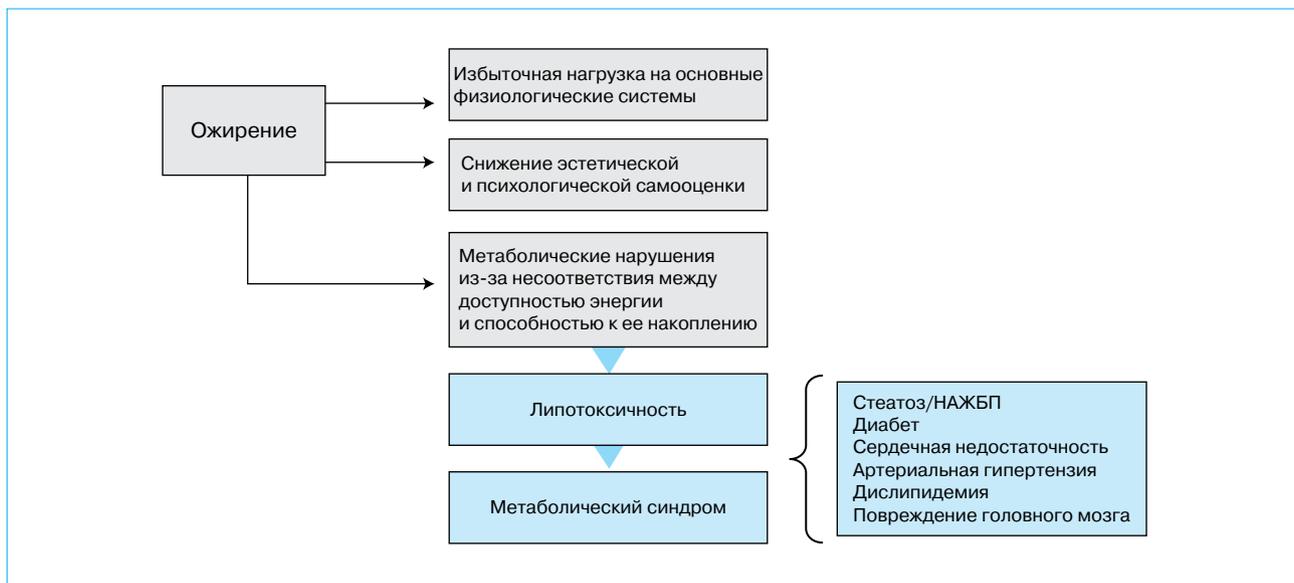


Рис. 1. Ожирение и его клинические последствия

ти. Одна из гипотез предполагает нарушения секреции жировой тканью гормонов (адипокинов). Суть ее заключается в том, что при ожирении секреция адипокинов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, снижается (в частности, адипонектина), напротив, секреция адипокинов, снижающих чувствительность тканей к инсулину, повышается (например, резистина, вистафина и пр.). Вторая гипотеза предполагает увеличение секреции жировой тканью хемокинов, которые способствуют активации макрофагов и их накоплению в жировой и мышечной ткани. Активированные макрофаги продуцируют цитокины, негативно влияющие на чувствительность к инсулину.

В последнее время исследователей более всего привлекает концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, сопрягающего ожирение с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Смысл этой концепции в том, что жировая ткань имеет ограниченные возможности максимального увеличения своей массы, что обусловлено генетическими факторами и влиянием внешней среды. Когда у конкретного индивидуума увеличение объема жировой ткани достигает своего предела и она не в состоянии увеличивать собственную массу, происходит накопление жировой ткани в органах, не приспособленных для данной функции, — в печени, *поджелудочной железе* (ПЖ), мышцах. Факторы, которые могут влиять на способность жировой ткани к экспансии, указаны на рис. 2. [13]. К ним относятся генетически запрограммированное число преадипоцитов, программы адипогенеза, васкулогенеза и т. д. [16].

В рамках этой же концепции рассматривается значение отличий в наборах ядерных рецепторов,

экспрессируемых в печени здоровых лиц или пациентов с НАЖБП. В частности, развитию НАЖБП может способствовать избыточная индукция липидами генетических программ первичной жировой ткани в печени [16]. Такая возможность показана на примере изоформы ядерных рецепторов PPAR γ 2. В физиологических условиях эта изоформа экспрессируется только в белой жировой ткани, но при положительном энергетическом балансе она индуцируется эктопически в печени, что способствует аккумуляции жира.

PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) — группа ядерных рецепторных протеинов, которые действуют как факторы транскрипции для регуляции экспрессии генов клеточной дифференциации, развития метаболизма углеводов, липидов и белков (рис. 3) [3]. Этот класс рецепторов впервые был обнаружен у лягушек *Xenopus* как молекулярная мишень для агентов, повышающих пролиферацию пероксисом. Эндогенными лигандами для PPARs служат жирные кислоты и эйкозаноиды. PPAR γ активируется простагландинами (PGJ2), PPAR α — лейкотриеном B $_4$. Многие факторы транскрипции взаимодействуют с ДНК в виде димеров. PPAR α взаимодействует с ДНК в виде гетеродимера, соединяясь для этого с печеночным X рецептором (LXR), а затем последовательно с *ретиноидным X рецептором* (RXR), после этого — со специфическим доменом ДНК гена-мишени.

Для всех PPARs описаны врожденные нарушения, которые в целом приводят к изменениям функций органов и тканей и сопровождаются развитием липодистрофии, инсулиновой резистентности и/или *acanthosis nigricans*. *Acanthosis nigricans* — состояние, которое характеризуется патологическим утолщением и темным цветом

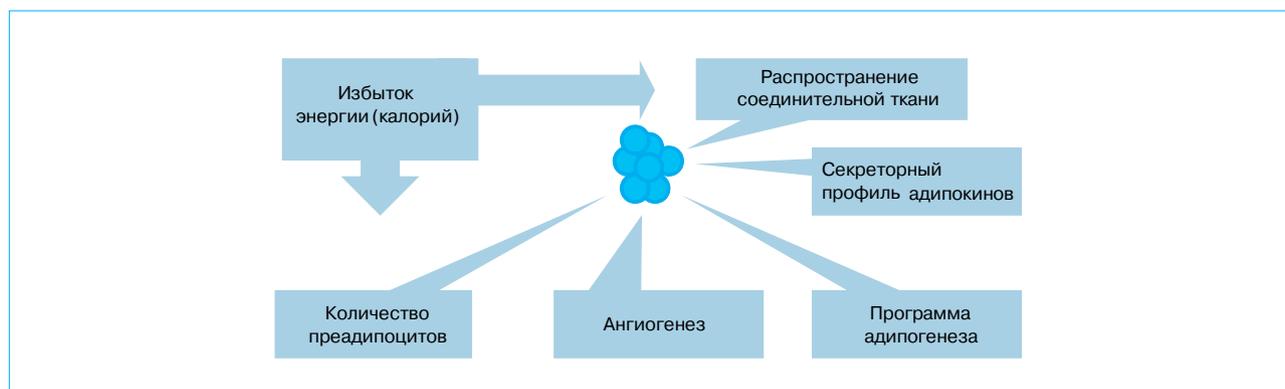


Рис. 2. Факторы, которые могут определять способность жировой ткани к увеличению объема (экспансии) — по K.L. Spalding и соавт., 2008. В их число входят генетически запрограммированное число преадипоцитов, генетическая программа ангиогенеза, нарушения метаболизма непосредственно в жировой ткани, гипоксия

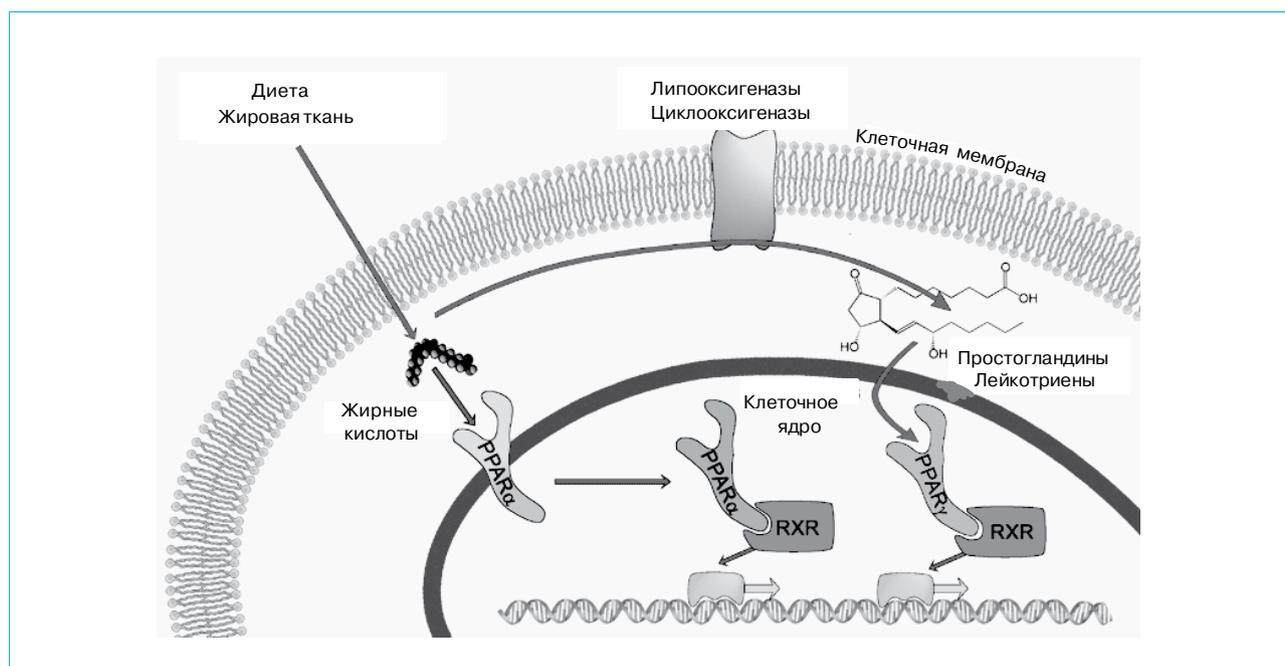


Рис. 3. Пероксисомные пролифератор-активируемые рецепторы (PPARs).

Лигандами PPAR служат жирные кислоты и продукты метаболизма липидов (жирные кислоты, простагландины, лейкотриены). PPAR образуют в регуляторной области генов комплексы с другими ядерными рецепторами — регуляторами транскрипции, в частности с ретиноидным X-рецептором (RXR). Комплекс PPAR-RXR активирует или ингибирует транскрипцию генов и соответственно синтез продуктов этих генов

кожи, особенно в области складок тела. Наиболее часто *acanthosis nigricans* ассоциируется с ожирением или поликистозом яичников у женщин (состояния, в основе которых лежит инсулинорезистентность) либо с приемом определенных медикаментов или более тяжелыми проблемами [7].

Семейная частичная липодистрофия 2-го типа, известная как липодистрофия Даннигана, характеризуется потерей жировой ткани в области конечностей, живота и грудной клетки. Это состояние связано, в частности, с мутацией гена PPAR γ либо гена *lamin A/C*. Клинически помимо косметического дефекта оно проявляется тяжелой инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией,

гипертриглицеридемией и снижением содержания *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП). В лечении этого состояния, помимо косметических и хирургических методов, используются препараты, применяющиеся для коррекции сахарного диабета — глитазоны, основной принцип действия которых заключается в том, что они служат стимуляторами для PPAR.

Изучены и описаны мутации рецептора PPAR γ с заменой пролина на аланин в 12 позиции полипептидной цепи (Pro12Ala), которая уменьшает риск развития инсулинорезистентности, другая мутация с заменой пролина на глицин в 115 положении (pro115gln), наоборот, ассоциирована с ожирением. Еще целый ряд полиморфизмов в

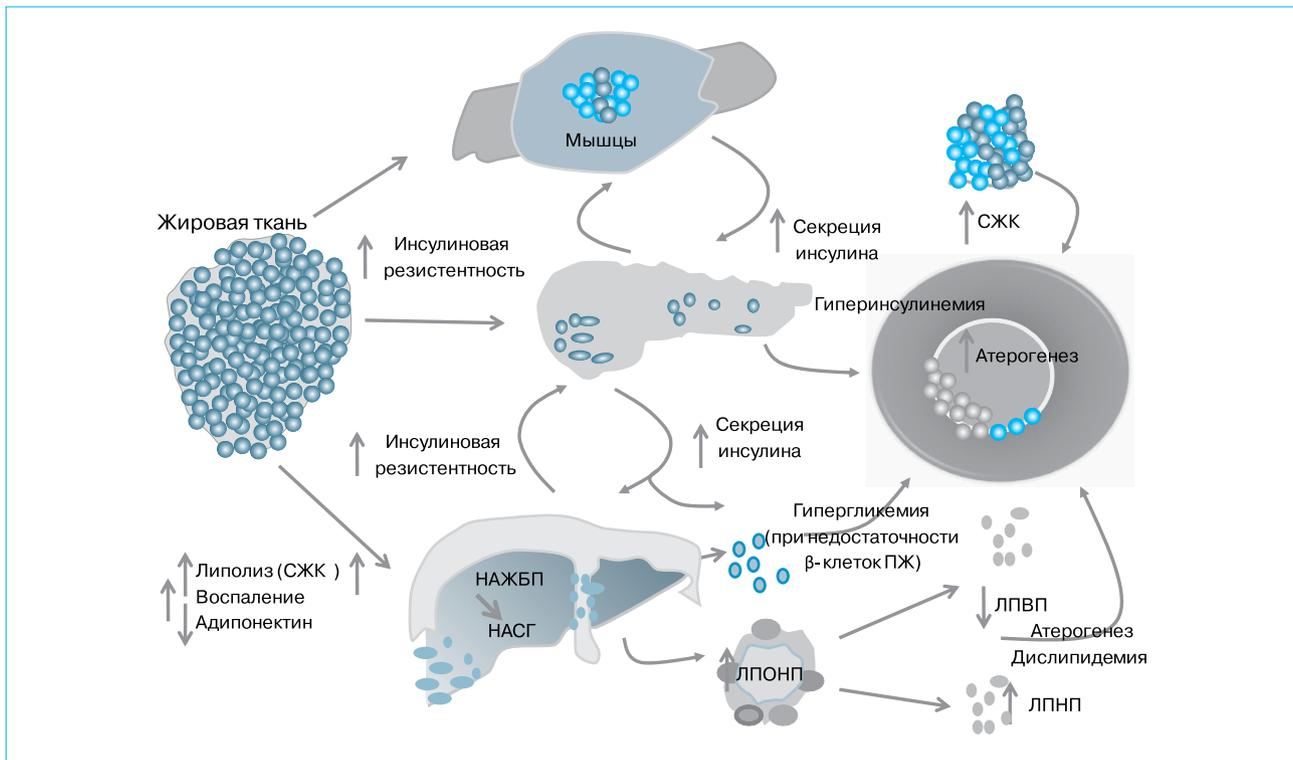


Рис. 4. Свободные жирные кислоты и другие продукты жировой ткани способствуют развитию инсулиновой резистентности, которая манифестирует гипергликемией, гиперинсулинемией, экспансией жира в мышцы, печень, поджелудочную железу, воспалением сосудистой стенки и отложением липидов в ней. СЖК – свободные жирные кислоты; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ПЖ – поджелудочная железа; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности

этих рецепторах часто встречается в популяциях людей с повышенным *индексом массы тела* (ИМТ) [7].

На основании гипотезы об ограниченной способности жировой ткани к экспансии можно объяснить феномен массивного ожирения, не сопровождающегося длительным временем метаболическими осложнениями. В недавних публикациях было показано, что сверхэкспрессия адипонектина у мышей AdTG-ob/ob приводит к безграничной экспансии жировой ткани. Вес этих мышей на 50% больше, чем у обычных животных ob/ob, но они остаются чувствительными к инсулину без эктопического накопления жира в печени и других органах и тканях. Большая часть их жировой ткани располагается подкожно. Если провести параллель с человеком, то следует отметить, что уровень адипонектина – специфического белка жировой ткани, как правило, снижен у тучных индивидуумов. Уже есть данные о снижении содержания адипонектина у 3 пациентов с мутацией PPAR γ 2 [3].

Когда жировая ткань теряет способность удерживать липиды для предотвращения их эктопии в другие органы, тип липидов становится более важен, чем их избыточное количество. Соответственно привлекает внимание концеп-

ция, учитывающая значение специфических типов липидов в развитии метаболических нарушений в печени, в частности резистентности к инсулину. Например, накопление триглицеридов может отражать возрастание липидной нагрузки и, следовательно, рассматриваться как положительный адаптационный процесс, повышающий буферную емкость печени относительно обеспечения запаса энергии в менее токсичной форме. Дополнительный вклад в понимание сущности НАЖБП может быть получен при дальнейшем изучении роли транскрипционных факторов LXR, SREBPS и PPAR, контролирующих баланс между липогенезом *de novo* в печени при развитии НАЖБП и окислением жирных кислот, что регулируется малонил КоА [16].

Идентификация липидных спектров, специфичных для каждого органа, – это ключевая информация для разработки терапевтических вмешательств. Специфические липотоксичные образцы могут быть ранними и очень точными метаболическими биомаркерами, например кардиометаболического риска. Возникает вопрос, что представляет собой феномен липотоксичности. Ответить на него можно следующим образом: в условиях инсулинорезистентности (рис. 4) глюкоза перестает быть основным источником энергии.

Это ведет к активации липолиза и образованию большого количества *свободных жирных кислот* (СЖК), обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях. При этом увеличение секреции инсулина поджелудочной железой продолжается до предела компенсаторных возможностей β -клеток. При относительной недостаточности β -клеток ПЖ нарушается толерантность к глюкозе, а затем развивается сахарный диабет. Изменяется профиль секретируемых липидов с увеличением *липопротеинов низкой и очень низкой плотности* (ЛПНП и ЛПОНП), способствующих развитию атеросклероза [12].

Печень в данном процессе выступает в качестве одного из основных органов-мишеней, причем гепатомегалия у лиц с ожирением обусловлена аккумуляцией жира за счет его экспансии из естественных источников, а также тем, что скорость апоптоза гепатоцитов уступает скорости их пролиферации. Последовательно или одновременно, за счет увеличения продукции свободных радикалов, развивается оксидативный стресс, что приводит к дальнейшим изменениям в форме *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) [2]. В исследованиях было выявлено, что глицазоны, обладающие способностью стимулировать ядерные рецепторы PPAR, в физиологических условиях стимулируют в адипоцитах бурой жировой ткани продукцию митохондриальных разобщающих протеинов (*mitochondrial uncoupling proteins, UCPs*). Эти протеины разобщают окисление и фосфорилирование в митохондриях. Итогом этого процесса служит прекращение продукции *аденозинтрифосфата* (АТФ) и расходование энергии окислительно-восстановительных реакций в виде тепла. Хотя разобщающие белки едва определяется в гепатоцитах здоровых взрослых людей, их синтез увеличивается при стимуляции PPAR. В эксперименте установлено, что скорость продукции и активации UCP2 увеличивается у мышей ob/ob. В свою очередь, увеличение UCP2 в митохондриях приводит к деполяризации внутренней митохондриальной мембраны, повышает активность цепи переноса электронов и в то же время лимитирует продукцию свободных радикалов и аккумуляцию кальция.

Таким образом, синтез UCP2 в жировой печени может предотвращать апоптоз гепатоцитов и объясняет, почему активация PPAR увеличивает продолжительность их жизни. С другой стороны, в клетке с повышенной активностью UCP2 происходит частичная деполяризация митохондриальной мембраны, что лежит в основе «снятия» потенциала внутренней мембраны с последующим дефицитом АТФ и некрозом в том случае, если на эту клетку будут воздействовать такие факторы, как эндотоксины или *фактор некроза опухоли* (TNF α). Эти последовательные реакции уклады-

ваются в концепцию «двух ударов». Следует подчеркнуть, что митохондрия – основная мишень для сигналов клеточной смерти, инициированных TNF α , с последующим высвобождением реактивных молекул кислорода (супероксид-аниона, цитохрома C) и других факторов, индуцирующих апоптоз. Показано, что увеличенная продукция UCP2 определяется в гепатоцитах некоторых пациентов с НАСГ. Хотя и не вполне ясно, участвует ли UCP2 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита, установлено, что способность к восполнению АТФ при неблагоприятных воздействиях нарушена как у пациентов с этим заболеванием, так и у экспериментальных животных. Таким образом, UCP2 можно рассматривать в качестве компонента общего адаптивного ответа, который предохраняет гепатоциты в условиях аккумуляции в печени жира. В то же время UCP2 повышает их уязвимость при неблагоприятных воздействиях [9].

Новые данные в изучении патогенеза метаболических расстройств при ожирении предполагают изменения в понимании лечебных мероприятий. Отмечая, что снижение массы тела (т. е. разрешение ожирения) служит основной целью в процессе ведения этих пациентов, необходимо учитывать не менее важные для каждого конкретного человека промежуточные этапы. Это – лечение инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени, уменьшение количества приступов апноэ ночью, снижение артериального давления, повышение подвижности суставов и т. д.

Значительное уменьшение массы тела сочетается, как правило, с разрешением или лучшим контролем над сопутствующими заболеваниями. Недавними исследованиями обнаружено, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным сердечно-сосудистым риском, тогда как подкожный жир метаболически является более нейтральным.

В этом аспекте среди лекарственных препаратов следует еще раз остановиться на глицазонах (лигандах к PPARs), которые отличаются способностью удерживать жир в пределах жировой ткани. Эти препараты за счет усиления липогенеза жировой ткани способствуют уменьшению содержания СЖК в крови. Снижение концентрации СЖК повышает чувствительность печени к инсулину, способствует уменьшению стеатоза и подавлению продукции глюкозы печенью с последующим снижением ее содержания в сыворотке крови. Глицазоны уменьшают также концентрацию циркулирующих в крови маркеров сердечно-сосудистого риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, С-реактивного протеина, матриксной металлопротеиназы 9), а также снижают экскрецию эндотелина с мочой [14].

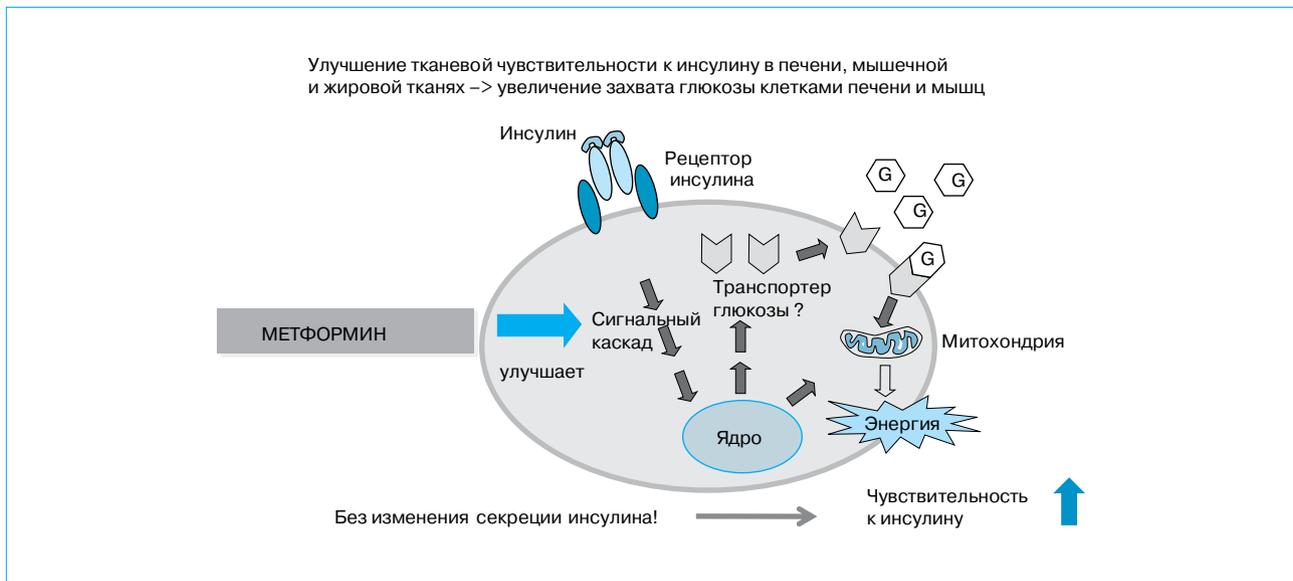


Рис. 5. Механизм действия метформина

Другим препаратом выбора для коррекции инсулинорезистентности служит метформин (рис. 5). Этот препарат не оказывает воздействия на секрецию инсулина, но обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижается повышенная концентрация глюкозы в крови. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц [10]. В недавнем исследовании 7 тучных пациентов с СД 2-го типа (средний ИМТ 29 кг/м²) получали метформин в максимальной переносимой дозе в течение 6 мес. Количество висцерального и подкожного жира оценивалось с помощью КТ-сканирования и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В среднем ИМТ уменьшился на 3,3 кг/м² ($p < 0,008$), отмечалось также более значительное снижение объема висцерального жира по сравнению с подкожным — средние уровни снижения соответственно 15,7% ($p = 0,01$) и 7% ($p = \text{NS}$). Таким образом, метформин приводил к перераспределению висцерального жира, что в известной мере объясняет его благоприятное воздействие на чувствительность тканей к инсулину и клиническое течение болезни.

В последнее время возродился интерес к растительному флавоноиду — силибинину. Силибинин — наиболее биологически активный экстракт *Silibum marianum*, быстро абсорбируется и элиминируется, а также имеет хороший профиль безопасности. В 2009 г. было опубликовано исследование [8], в котором изучалось влияние силибинина на адипогенез. На модели дифференциации клеток — предшественников адипоцитов 3T3-L1 исследователи показали, что липогенез протекает одновременно с адипогенезом и контро-

лируется рядом факторов транскрипции (PPAR γ ; C/EBP α , β — C/enhancer-binding proteins α , β ; SREBPs — sterol response element binding proteins и т. д.). В частности, назначение силибинина подавляло конечную дифференциацию клеток — предшественников адипоцитов 3T3-L1 в адипоциты.

Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени было показано, что силибинин уменьшает экспрессию генов, ассоциированных с адипогенезом, таких как C/EBP α , PPAR γ , адипоцит-специфический липидосвязывающий протеин и липопротеиновую липазу, а также SREBP-1c и увеличивает экспрессию фактора 1 преадипоцитов, гена маркера преадипоцитов. Антиадипогенный эффект силибинина ассоциирован с прямой регуляцией факторов insig-1 и insig-2 (мембранные протеины эндоплазматического ретикулума, контролирующие липогенез в клетках млекопитающих), обеспечивающих ингибирование дифференциации адипоцитов.

В 2009 г. итальянскими авторами [15] опубликованы экспериментальные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина. В проведенном эксперименте использовалась культура стеллатных клеток, изолированных из печени человека. С высокой достоверностью было показано, что силибинин способен дозозависимо подавлять профиброгенные свойства активированных стеллатных клеток, включая клеточную пролиферацию, а также синтез *de novo* компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, силибинин достоверно угнетал синтез MCP-1, опосредуемый интерлейкином-1, а также продукцию интерлейкина-8, отражая тем самым свою противовоспалительную активность. Силибинин оказывал свое антифиброгенное действие посредством подавле-

Урсодезоксихолевая кислота в лечении неалкогольного стеатогепатита*

Уровень активности	УДХК 30 мг/кг/сут	Плацебо	p
АлАТ	-28%	-2%	<0,001
АсАТ	-8%	9%	<0,001
ГГТП	-51%	19%	<0,001

* Рандомизированное двойное слепое исследование (участвовали 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ, курс лечения – 12 мес)

ния фосфорилирования ERK (extracellular signal-regulated kinases), MEK и Raf (компоненты киназного каскада), уменьшал активность NHE1 (Na^+/H^+ ex changer-1, $p < 0,05$) и фосфорилирование I κ B alpha (киназы, отвечающей за активацию транскрипционного фактора NF- κ B).

Несомненный интерес представляют исследования комплексного соединения, содержащего в своем составе силибинин и эссенциальные фосфолипиды. Y. Haddad и соавт. [6] в экспериментальной животной модели неалкогольного стеатогепатита исследовали антиоксидантные и гепатопротективные свойства силибинин-фосфотидилхолинового соединения. Контрольная группа на протяжении 12 нед получала стандартную диету, а исследуемая группа в течение аналогичного времени – диету с высоким содержанием жиров в сочетании с назначением силибинин-фосфотидилхолинового комплекса. В последней группе животных отмечено уменьшение проявлений стеатоза и воспаления в печени, снижение перекисного окисления липидов, содержания в плазме уровня инсулина и TNF α . Силибинин снижал образование свободных радикалов кислорода, нормализовывал содержание глутатиона и относительную массу печени. В ходе исследования выявлены антиоксидантные, гипoinsулинемические и гепатопротективные свойства данного вещества, направленные против повреждения печени при НАСГ.

В 2008 г. в «Journal of Medical Virology» были опубликованы результаты лечения больных хроническим гепатитом С и неалкогольным стеатогепатитом с применением комплексного соединения, содержащего силибинин, фосфолипиды и витамин Е [5]. У пациентов со стеатозом отмечалось достоверное снижение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ) – $p=0,02$, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) – $p=0,008$, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – $p=0,004$, щелочной фосфатазы – $p=0,05$, общего холестерина – $p=0,03$, глюкозы – $p=0,008$, инсулина – $p=0,0006$, НОМА-теста – $p=0,002$ и С-реактивного протеина – $p=0,04$. Наблюдалось достоверное уменьшение уровня интерферона γ , TNF α и интерлейкина-6 – $p=0,02$, 0,05 и 0,04 соответственно. Согласно полученным данным установлено, что изучавшееся комплексное соединение обладает противовоспалительными и антифибротическими свойствами.

В последние годы была показана также эффективность желчных кислот в лечении НАЖБП, в частности НАСГ. Обоснованием их применения служат те физиологические функции, которые они выполняют в организме человека: обеспечивают ток желчи; способствуют абсорбции, транспорту и выведению жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков; активируют ядерные рецепторы (FXR, PXR, VDR), т. е. действуют как сигнальные молекулы; регулируют метаболизм глюкозы и липидов; индуцируют метаболизм лекарств в печени и кишечнике, активируют G-протеин парные рецепторы (TGR5) и стимулируют энергетический метаболизм адипоцитов бурого жира [4]. Недавно обнаруженный рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5 стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, которые секретируются L-клетками кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют выработку инсулина β -клетками ПЖ еще до повышения уровня глюкозы крови). Желчные кислоты, как недавно было показано, выступают в качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии.

В 2009 г. на монотематической конференции в Болонье, посвященной проблемам неалкогольной жировой болезни печени и связанными с ней метаболическими нарушениями, V. Ratziu и соавт. представили результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении неалкогольного стеатогепатита [12]. В исследование были включены 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ. Одна группа пациентов (основная) получала УДХК в дозе 30 мг/кг массы тела в день, вторая группа – плацебо. Курс лечения составил 12 мес. В основной группе по сравнению с контрольной достоверно ($p < 0,005$) снизились значения АлАТ, АсАТ и ГГТП (см. таблицу). В 2008 г. было опубликовано очень похожее исследование Landog и соавт. с включением 166 пациентов с гистологически доказанным НАСГ, которые также были разделены на две группы. Первая получала УДХК в

дозе 15 мг/кг массы тела в день, вторая — плацебо, курс лечения продолжался 24 нед. В ходе исследования достоверной разницы в динамике лабораторных показателей не отмечено.

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что урсодезоксихолевая кислота может успешно применяться в лечении неалкогольного стеатогепатита в дозе 30 мг/кг массы тела с достоверным уменьшением активности сывороточных трансаминаз и ГГТП.

Заключение

К наиболее серьезным метаболическим нарушениям, связанным с ожирением, можно отнести НАЖБП, сахарный диабет, артериальную гипертензию с постепенным развитием сердечной недостаточности, дислипидемию, ночное апноэ и т. д.

Исследователей в последнее время привлекает концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, сопрягающего ожирение с метаболическим синдромом и НАЖБП. Жировая ткань имеет ограниченные возможности максимального увеличения своей массы, что обусловлено генетическими факторами и влиянием внешней среды. Когда у конкретного индивидуума объем жировой ткани достигает своего предела и в ней не могут более накапливаться липиды, происходит их эктопия в органы, не приспособленные для данной функции, — в печень, поджелудочную железу, мышцы.

Патогенетические механизмы неалкогольного стеатогепатита полностью не раскрыты. «Гипотеза двух ударов» предполагает начальную фазу прогрессирующего отложения жира в печени, за которой следует вторая фаза, характеризующаяся интенсивным оксидативным стрессом. Обе фазы в значительной степени перекрывают друг друга, что существенно затрудняет дифференциацию специфических первичных реакций от неспецифических компенсаторных механизмов. Каждый

из этих процессов очень тонко регулируется на различных уровнях и включает в себя активацию специфических ядерных рецепторов, таких как PPAR, LXR или SREBP.

В большинстве случаев значительное уменьшение массы тела сочетается с разрешением или лучшим контролем над сопутствующими заболеваниями. Недавние исследования показали, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным сердечно-сосудистым риском, в то время как подкожный жир метаболически оказывается относительно нейтральным. В этом аспекте среди лекарственных веществ привлекают внимание глитазоны (лиганды PPARs), которые могут усиливать липогенез жировой ткани, что приводит к уменьшению свободных жирных кислот в сыворотке. Однако глитазоны увеличивают количество подкожного жира и соответственно массу тела. Препаратом выбора для коррекции инсулинорезистентности служит метформин: он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови, улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц.

Желчные кислоты регулируют метаболизм глюкозы и липидов, так как служат естественными лигандами ядерных фарнезоидных рецепторов, а также рецепторов клеточной поверхности TGR5. Желчные кислоты могут успешно применяться в лечении НАЖБП. В 2009 г. представлены результаты клинического исследования, показывающие достоверную эффективность урсодезоксихолевой кислоты в дозе 30 мг/кг массы тела в лечении неалкогольного стеатогепатита. Большой интерес вызывает перспектива применения силибинина и комплекса силибинин/фосфатидилхолин в лечении неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол. — 2009. — № 1. — С. 3–9.
2. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 30–35.
3. Расин А. М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном бронхите // Укр. тер. журн. — 2006. — № 2. — С. 100–108.
4. Chiang J.Y.L. Bile acid metabolism // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. — Program and Abstracts — P. 24.
5. Falasca K., Ucciferri C., Mancino P. et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection // J. Med. Virol. — 2008. — Vol. 80, N 11. — P. 1900–1906.
6. Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S. Antioxidant and hepatoprotective effects of silibinin in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis // Evid. Based Complement. Alternat. Med. — 2009, Nov 1. [Epub ahead of print]— <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
7. <http://www.skisight.com/search.htm?search=lipodystrophy&x=0&y=0>.
8. Ka S.O., Kim K.A., Kwon K.D. et al. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway // Int. J. Mol. Med. — Vol. 23, N 5. — P. 633–637.

9. *Karpen S.J.* Clinical perspective: state of art overview // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. – Program and Abstracts. – P. 16.
10. *Moschetta A.* Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut – liver axis // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. – Program and Abstracts. – P. 27.
11. *Nestler J.E.* Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, N 3. – P. 47.
12. *Ratziu V. et al.* A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. – Program and Abstracts. – P. 29.
13. *Spalding K.L., Arner E., Westermark P.O. et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans // Nature. – 2008. – Vol. 453 (7196). – P.783–787.
14. *Tilg H., Mae Diehl A.* Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N 20. – P. 1467–1476.
15. *Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M. et al.* Silybin, a component of sylimarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, N 6. – P. 1102–1111.
16. *Vidal-Puig A.* NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. – Program and Abstracts. – P. 17.
17. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Obesity <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>.
18. *Yki-Jarvinen H.* Thiazolidinediones // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, N 9. – P. 1106–1109.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281-616.36-004-092

Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В

Д.Т. Абдурахманов

(Кафедра терапии и профболезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Antiviral therapy and regression of liver fibrosis at chronic hepatitis B

D.T. Abdurakhmanov

Цель обзора. Изучение влияния противовирусной терапии на регресс фиброза при хроническом гепатите В.

Основные положения. В статье представлен анализ наиболее крупных исследований, оценивавших влияние терапии интерфероном- α и аналогами нуклеозидов/нуклеотидов на динамику фиброза печени. Уменьшение выраженности фиброза (с целью профилактики развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы) является одним из основных критериев эффективности лечения хронических заболеваний печени. В настоящее время обсуждаются различные стратегии воздействия на фиброз, которые включают устранение этиологического фактора, подавление воспаления и специфическую антифибротическую терапию.

Заключение. Успешная противовирусная терапия при хроническом гепатите В (стойкое подавление репликации вируса и активности воспаления в печени) приводит к регрессу фиброза, в том числе на стадии цирроза, и ассоциируется с улучшением выживаемости больных.

Ключевые слова: хронический гепатит В, фиброз, интерферон- α , нуклеозиды, нуклеотиды.

The aim of review. Studying of effect of antiviral therapy on regression of fibrosis in chronic hepatitis B.

Original positions. Article presents analysis of the largest investigations estimating effect of interferon α and nucleoside/nucleotide analogues on development of liver fibrosis. Decrease of severity of fibrosis (for prophylaxis of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma development) is one of the basic criteria of efficacy of treatment of chronic liver diseases. Now various strategies of influence on fibrosis are discussed, including elimination of etiological factor, suppression of inflammation and specific antifibrotic therapy.

Conclusion. Successful antiviral therapy at chronic hepatitis B (continuous suppression of replication of virus and activity of inflammation in the liver) results in regression of fibrosis, including cirrhotic stage, and is associated with improvement of patients' survival rate.

Keywords: chronic hepatitis B, fibrosis, interferon α , nucleosides, nucleotides.

Прогрессирование хронических диффузных заболеваний печени определяется главным образом замещением функционирующей паренхимы печени фиброзной тканью и последую-

ющей структурной перестройкой анатомического строения органа с развитием *цирроза печени* (ЦП) и его осложнений, включая *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК).

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки - abdjamal@mail.ru; 119992, Москва, ул. Россолимо 11/5, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Механизмы фиброгенеза в печени

Фиброз представляет собой универсальную ответную реакцию различных органов и тканей, включая печень, на локальное повреждение. Степень прогрессирования и выраженности фиброза определяется скоростью образования и распада фиброзной ткани, что регулируется профиброгенными и антифиброгенными факторами. В печени фиброз развивается в ответ на персистирующее воспаление, обусловленное различными этиологическими факторами (вирусы гепатита, алкоголь, аутоиммунное воспаление, стеатоз, накопление железа, меди и др.), и характеризуется отложением внеклеточного соединительнотканного матрикса, заменой коллагена IV типа (низкой плотности) на коллаген I типа (высокой плотности) в субэндотелиальном пространстве Диссе [1]. Ключевую роль в развитии фиброза играют печеночные макрофаги (клетки Купфера) и звездчатые клетки (клетки Ито), активация которых приводит к синтезу и секреции профиброгенных факторов и компонентов внеклеточного матрикса. Сохраняющееся воздействие повреждающего фактора приводит к дисбалансу антифиброгенных и профиброгенных факторов в сторону доминирования последних и прогрессированию процесса (рис. 1).

Диагностические методы оценки фиброза печени

Оценка выраженности фиброза осуществляется путем морфологического исследования ткани печени, полученной при пункционной биопсии. Полуколичественный (ранговый) метод для опре-

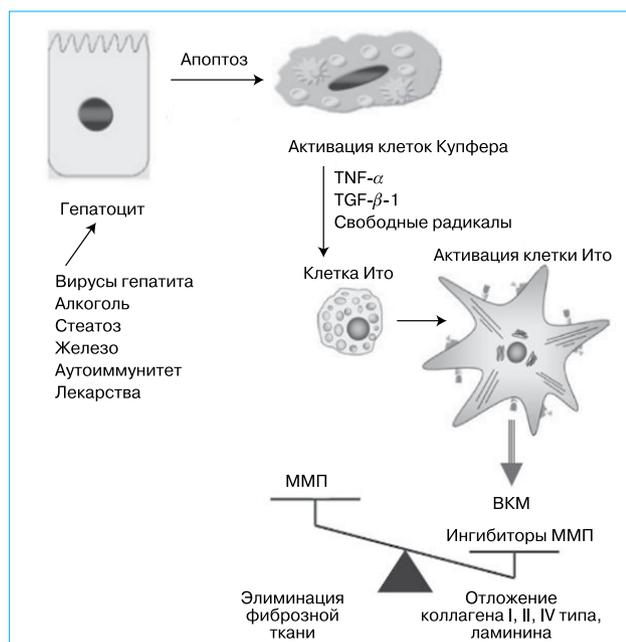


Рис. 1. Механизм фиброгенеза в печени
MMP – матриксные металлопротеиназы;
ВКМ – внеклеточный матрикс

деления стадии фиброза (*индекс фиброза – ИФ*) был впервые предложен R.G. Knodell в 1981 г. [11]. В настоящее время с помощью различных методик стадию фиброза оценивают в баллах от 0 до 4 по шкалам Knodell и METAVIR или от 0 до 6 по шкале Ishak (табл. 1) [2,10].

Инвазивный характер, риск потенциальных осложнений, в том числе летальных (1 случай на 10 000 процедур), недостаточная воспроизводимость (один и тот же биопат два морфолога могут оценивать по-разному), существенный риск недооценки или переоценки тяжести поражения (в зависимости от длины и качества биоптата или участка, где прошла пункционная игла) и отсутствие возможности регулярного динамического исследования серьезно ограничивают ценность пункционной биопсии. В настоящее время предлагается ряд неинвазивных методик оценки выраженности фиброза, среди которых наибольшее применение в клинической практике нашли эластометрия печени с помощью прибора Fibroscan (оценка фиброза на основании определения эластичности печеночной ткани) и оценка фиброза путем анализа нескольких сывороточных показателей (Fibrotest).

Эластичность печеночной ткани (оценивается в килопаскалях) определяется на основании скорости распространения в печени упругих волн, генерируемых прибором, полученные результаты коррелируют с выраженностью фиброза (рис. 2). Объем ткани, подвергающийся исследованию, составляет до 6 см³, что значительно превосходит таковой при биопсии.

Определение фиброза с помощью Fibrotest проводится путем математического анализа пяти биохимических показателей: α-2 макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, γ-глутамилтранспептидазы и общего билирубина. Получаемый индекс позволяет судить о стадии фиброза (табл. 2).

В клинической практике очень часто для повышения чувствительности и специфичности неинвазивной оценки выраженности фиброза сочетают проведение эластометрии печени и Fibrotest.

Уменьшение выраженности фиброза (с целью профилактики развития ЦП и ГЦК) является одним из основных критериев эффективности лечения хронических заболеваний печени. В настоящее время обсуждаются различные стратегии воздействия на фиброз, которые включают

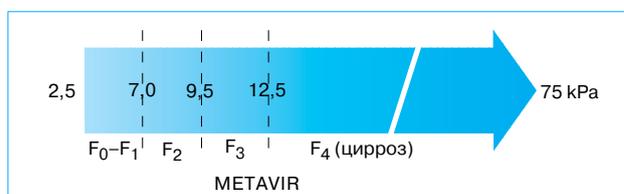


Рис. 2. Клиническая интерпретация данных эластометрии печени [3]

Таблица 1

Полуколичественные методы оценки фиброза печени

Стадия фиброза, баллы	Шкала		
	Knodell	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Расширение портальных трактов в результате фиброза	Появление фиброза в части портальных трактов с/без фиброзных септ	Фиброз портальных трактов без образования септ
2	—	Появление фиброза в большинстве трактов с/без фиброзных септ	Фиброз портальных трактов с единичными септами
3	Мостовидный фиброз (портопортальный или портоцентральный)	Появление фиброза в большинстве трактов с единичными портопортальными септами	Многочисленные септы
4	Цирроз	Распространение фиброза с портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз
5	—	Многочисленные септы с единичными узлами (неполный цирроз)	—
6	—	Цирроз (вероятный или определенный)	—

устранение этиологического фактора, подавление воспаления и специфическую антифибротическую терапию. Последняя стала возможной благодаря расшифровке молекулярно-биологических механизмов фиброгенеза в печени и реализуется с помощью препаратов с так называемым «прямым» антифибротическим действием. Однако данные препараты находятся пока на доклинической стадии изучения. Поэтому сейчас основой профилактики и лечения прогрессирования фиброза остается этиотропная терапия, направленная на устранение повреждающего фактора: противовирусное лечение при хроническом вирусном гепатите; уменьшение массы тела при неалкогольном стеатогепатите; отказ от алкоголя при алкогольном поражении печени; кровопускания при гемохроматозе; медьэлиминирующая терапия при болезни Вильсона—Коновалова; иммуносуп-

рессивная терапия при аутоиммунном гепатите и т. д. Как показывают исследования, устранение этиологического фактора способно не только остановить прогрессирование фиброза, но и привести к его обратному развитию, в том числе на стадии ЦП [5].

Влияние противовирусной терапии на регресс фиброза при хроническом гепатите В

Целый ряд исследований демонстрирует взаимосвязь репликативной активности вируса (оцениваемой на основании уровня виремии, наличия HBeAg в сыворотке крови) с выраженностью гистологических изменений печени (активностью воспаления, стадией фиброза) и прогнозом (риск развития ЦП и ГЦК). В частности показано, что спонтанная сероконверсия HBeAg, особенно в сочетании со снижением виремии, у больных хроническим HBeAg-положительным гепатитом В, ассоциируется со значительным уменьшением темпа нарастания фиброза (рис. 3).

В лечении *хронического гепатита В* (ХГВ) используют два основных класса препаратов: *интерферон-α* (ИФН-α) и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (ламивудин, энтекавир, телбивудин, адефовир и тенофовир). Для оценки эффективности терапии наряду с вирусологическими (клиренс HBV DNA), серологическими (потеря/сероконверсия HBeAg и HBsAg) и биохимическими критериями (нормализация активности *аланинаминотрансферазы* — АлАТ, *аспартатаминотрансферазы* — АсАТ) широко применяется (в основном при проведении многоцентровых регистрационных исследований)

Таблица 2

Количественная оценка выраженности фиброза печени на основании Fibrotest (Роупард Т. и соавт., 2004)

Fibrotest	Шкала		
	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00–0,21	F0	F0	F0
0,22–0,27	F0–F1	F0–F1	F1
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,32–0,48	F1–F2	F1–F3	F2–F3
0,49–0,58	F2	F1–F3	F2–F3
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,73–0,74	F3–F4	F3–F4	F5
0,75–1,00	F4	F4	F6

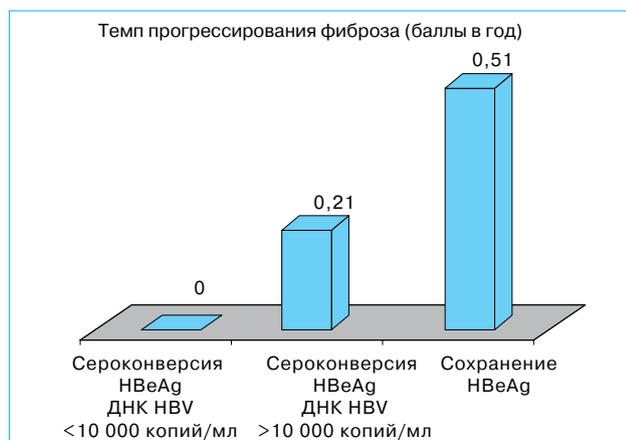


Рис. 3. Динамика фиброза печени в зависимости от уровня вирусемии и сывороточных маркеров репликативной активности вируса у нелеченных больных хроническим гепатитом В ($n=123$) [9]

изучение динамики фиброза с помощью морфологического, а в последние годы и неинвазивных методов исследования.

Анализ результатов лечения нуклеозидными/нуклеотидными аналогами и ИФН- α при ХГВ показывает прямую корреляцию между степенью подавления вирусемии в процессе терапии и улучшением гистологических показателей [21]. При этом регресс фиброза отмечается только у больных, у которых удается добиться подавления репликативной активности вируса. При рецидиве вирусемии, что наблюдается при преждевременном прекращении лечения или развитии резистентности к нему, фиброз печени может снова прогрессировать. При использовании препаратов ИФН- α обсуждается также возможность их прямого антифибротического действия, не связанного с подавлением активности вируса, однако клиническое значение этого эффекта неясно.

Интерферон- α зарегистрирован в Европе для лечения ХГВ в 1992 г. Достижение вирусологического и биохимического ответа при интерферонотерапии ассоциируется с уменьшением риска развития ЦП и улучшением выживаемости. В наиболее крупном сравнительном исследовании влияния ИФН- α на прогноз хронического гепатита В (15-летнее наблюдение) было показано, что у пациентов со стойкой элиминацией HBeAg в результате лечения отмечается значительное снижение риска развития ЦП и ГЦК по сравнению с контрольной группой, сопоставимой исходно по полу, возрасту, активности АЛАТ, морфологической картине (табл. 3).

Другое исследование, проведенное в Греции, показало, что успешное лечение с применением ИФН- α (достижение устойчивого биохимического ответа) при HBeAg-негативном ХГВ сопровождалось достоверным уменьшением выраженности фиброза в сравнении с контролем (рис. 4). В данном исследовании из 120 пациентов, лечен-

Таблица 3
Влияние ИФН- α на риск развития ЦП и ГЦК (% больных) при хроническом HBeAg-позитивном гепатите В [18]

Заболевание	Лечение интерфероном ($n=233$)	Контрольная группа ($n=233$)	p
ЦП	18	34	0,041
ГЦК	3	13	0,011

ных интерфероном, устойчивый биохимический ответ был отмечен у 40 (30%), а рецидив или отсутствие ответа на лечение — у 90 (70%). У больных с рецидивом вирусемии также отмечено снижение ИФ по сравнению с нелечеными пациентами. Однако достигнутое улучшение в случаях возврата вирусемии утрачивалось по мере увеличения времени от момента окончания лечения до повторной биопсии [22].

Первым нуклеозидным аналогом, зарегистрированным для лечения ХГВ, был *ламивудин*. В течение года его применения вирусемия (HBV ДНК < 300 копий/мл) достигается приблизительно у 40% пациентов с HBeAg-позитивным и у 70% с HBeAg-негативным ХГВ [4, 13]. Сероконверсия HBeAg наблюдается в 17–21% случаев через 1 год лечения и нарастает с увеличением длительности последнего до 50% через 5 лет [24]. Продолжение терапии более 1 года позволяет поддерживать нормальный уровень аминотрансфераз и клиренс ДНК HBV у части больных, но в дальнейшем этот эффект постепенно утрачивается, прежде всего вследствие развития резистентных к препарату штаммов вируса. Так, в ряде исследований показано, что доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусемии снижается с 73% после 1 года

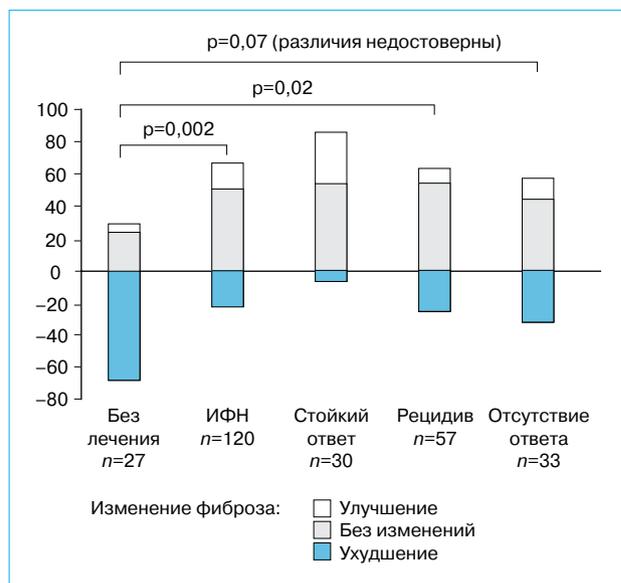


Рис. 4. Динамика фиброза печени в зависимости от результатов лечения ИФН- α и у нелеченных больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом В (%)

лечения соответственно до 52, 40 и 34% на 2, 3 и 4-м году.

Анализ результатов применения ламивудина при ХГВ показал, что в условиях стойкого подавления репликативной активности вируса отмечаются значительные улучшения прогноза, снижение риска развития ЦП и декомпенсации заболевания. В то же время у больных с рецидивом на фоне терапии ламивудином (развитие YMDD-мутантных штаммов, резистентных к препарату) положительный эффект частично утрачивается. При этом разница становится более очевидной, если оценивать в группе лечения отдельно больных со стойким подавлением активности вируса (без YMDD-мутации и без рецидива виремии) [17]. Изучение динамики фиброза с помощью парной биопсии (исходно и к окончанию терапии) при применении ламивудина (регистрационные исследования его эффективности по сравнению с энтекавиром и телбивудином) показало улучшение гистологической картины (по крайней мере на 1 балл по шкале Ishak) в среднем у 35–60% больных. Эти результаты были хуже, чем у препаратов, с которыми сравнивался ламивудин, по-видимому, вследствие более низкой его противовирусной активности [4, 13, 14].

Высокий риск развития резистентных к ламивудину штаммов вируса (почти 70% при 5-летнем приеме) существенно снижает его противовирусную активность и соответственно противовоспалительное и антифибротическое действие. Поэтому учитывая, как правило, необходимость длительного приема препарата, особенно для реализации антифибротического эффекта, ламивудин в настоящее время не может рассматриваться как препарат первой линии при хроническом гепатите В.

Адефовир дитивоксил — нуклеотидный аналог аденина — является пролекарством, которое в процессе метаболизма превращается в организме в активную форму — адефовир дифосфат. При лечении адефовиром пациентов с HBeAg-положительным ХГВ частота клиренса ДНК HBV составила 21%, нормализация активности aminотрансфераз наблюдалась в 48%, а сероконверсия HBeAg — в 12% случаев [19]. При HBeAg-негативном гепатите к концу 12-месячного курса лечения полный (вирусологический и биохимический) ответ зарегистрирован более чем у половины пациентов [7]. Продолжение лечения позволяет сохранять авиремию и нормальные показатели АлАТ у 60–70% больных. Риск развития резистентности к препарату увеличивается со временем и достигает 29% при 5-летнем приеме [8].

При применении адефовира достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалось улучшение гистологической картины, в том числе уменьшение выраженности фиброза, у пациентов как с HBeAg-положительным, так и с HBeAg-негативным ХГВ (рис. 5) [7, 19].

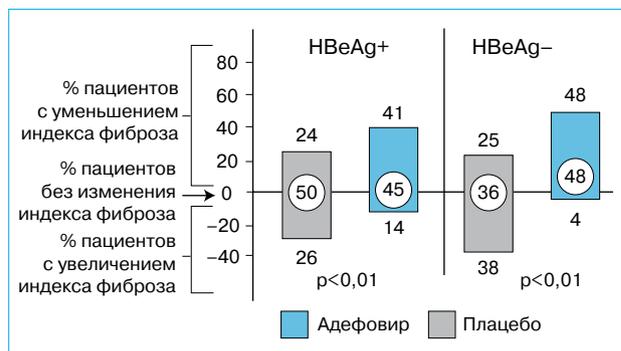


Рис. 5. Динамика фиброза печени при лечении адефовиром в течение 1 года у больных хроническим гепатитом В (%)

Результаты длительного лечения адефовиром (4–5 лет) также демонстрируют уменьшение выраженности фиброза печени (по крайней мере на 1 балл по шкале Ishak) почти у 70% больных HBeAg-негативным гепатитом [8].

Появление в последние годы нуклеозидных и нуклеотидных аналогов с более выраженным противовирусным действием, более высоким генетическим барьером к резистентности и лучшим профилем безопасности (энтекавира и тенофовира) ограничивает применение адефовира в лечении ХГВ.

Телбивудин — нуклеозидный аналог тимидина (L-деокситимидин) — зарегистрирован FDA (США) в октябре 2006 г. и несколько ранее в Европе. При его приеме в течение 2 лет пациентами с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным гепатитом клиренс ДНК HBV наблюдался в 56 и 82% случаев соответственно [16].

В сравнительном исследовании эффективности телбивудина и ламивудина было установлено, что у больных с выраженным фиброзом печени или циррозом (F4–F6 по шкале Ishak), получавших телбивудин на протяжении 1 года, ИФ уменьшался в 68% при HBeAg-положительном и в 56% случаев при HBeAg-негативном гепатите [17]. Несмотря на более высокую противовирусную активность по сравнению с ламивудином и адефовиром, риск развития резистентности при 2-летнем приеме препарата составил около 17% (8% при HBeAg-негативном и 22% при HBeAg-положительном гепатите) [16].

Энтекавир — нуклеозидный аналог гуанозина — зарегистрирован FDA (США) в марте 2005 г. Как показали первые исследования, препарат не только превосходит по противовирусному действию адефовир и ламивудин, но и обладает лучшим профилем резистентности. Так, в регистрационном исследовании у больных HBeAg-положительным ХГВ продемонстрировано, что у энтекавира эффективность в отношении достижения гистологического и вирусологического ответа выше, чем у ламивудина (при лечении

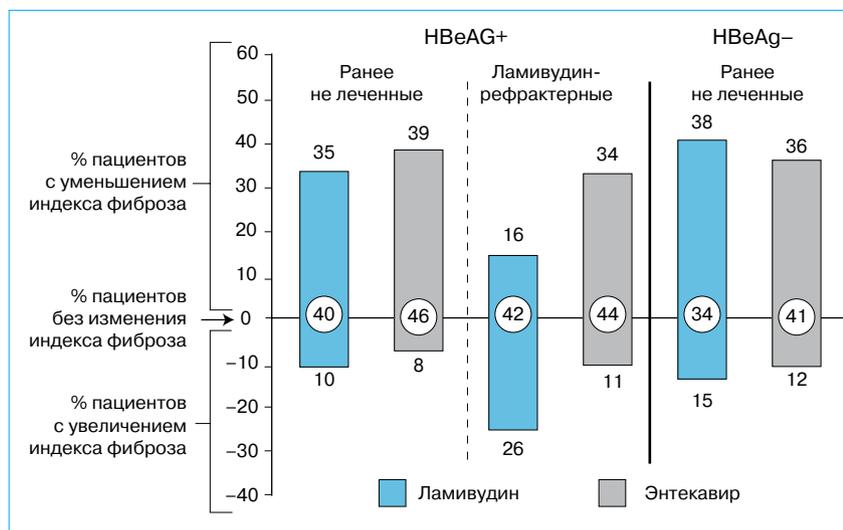


Рис. 6. Динамика фиброза печени при лечении энтекавиром в сравнении с ламивудином (%)

в течение 1 года): уровень ДНК HBV снизился соответственно на 6,9 и 5,4 log₁₀, клиренс ДНК HBV (<300 копий/мл) достигнут у 67 и 36% пациентов, а сероконверсия HBeAg – у 21 и 18% [4]. С увеличением длительности лечения до 2 лет наблюдалось нарастание доли больных с авиремией при лечении энтекавиром до 74% (при приеме ламивудина 37%), кроме того, отмечен прирост сероконверсии HBeAg до 31%, при этом в большинстве случаев она сопровождалась клиренсом ДНК HBV и нормализацией активности АЛАТ [6].

В исследовании у HBeAg-негативных пациентов также установлена большая эффективность энтекавира по сравнению с ламивудином. Через 48 нед его приема авиремия и нормализация показателей АЛАТ наблюдались соответственно у 90 и 78% больных (при приеме ламивудина – у 72 и 71%) [13]. Продление лечения в течение второго года приводило к получению вирусологического ответа в группах энтекавира и ламивудина соответственно у 94 и 77% пациентов [12].

Более частое достижение авиремии при лечении энтекавиром в сравнении с ламивудином ассоциируется с достоверно большей частотой улучшения гистологической картины печени как при HBeAg-негативном, так и при HBeAg-позитивном ХГВ, в том числе у больных с ламивудин-резистентными штаммами вируса. Однако при анализе данных об изменении стадии фиброза различия между группами не были достоверными (рис. 6). По-видимому, это обусловлено медленной динамикой фибротических изменений по сравнению с воспалительными и необходимостью длительного поддержания авиремии для улучшения течения фиброза.

Высокая противовирусная активность, низкий риск развития резистентности и благоприятный

профиль безопасности определяют эффективность долгосрочной терапии энтекавиром. Имеющиеся сведения о непрерывном 5-летнем применении препарата демонстрируют поддержание неопределяемого уровня вирусной нагрузки (<300 копий/мл) у 94% пациентов. При этом кумулятивный риск развития резистентности в течение 6 лет лечения энтекавиром составляет 1,2% [23].

Длительная терапия энтекавиром не только подавляет репликацию вируса и останавливает прогрессирование гепатита у подавляющего числа пациентов, но и приводит к обратному развитию фиброза. Это было установлено при анализе гистологических изменений после приема энтека-

вира в течение 3–7 лет в сравнительно большой когорте больных ХГВ (n=57), которым выполнили 3 биопсии печени – перед началом терапии, через 1 год и отсроченную (спустя 3–7 лет после начала лечения, медиана 6 лет) [15]. Изучение динамики фиброза печени показало, что уменьшение некро-воспалительной активности гепатита наблюдалось у 96% пациентов, а уменьшение стадии фиброза – у 88%. У 10 из 57 больных с исходно выраженным фиброзом или ЦП (4–6 баллов по Ishak) также отмечался регресс фиброза. В целом ИФ при длительном лечении энтекавиром снизился на 1,53 балла (по шкале Ishak).

В другом аналогичном по дизайну исследовании в Японии (у всех пациентов также выполнены 3 пункционные биопсии) уменьшение выраженности фиброза печени зарегистрировано у 63% больных, получавших энтекавир в течение 3 лет [20].

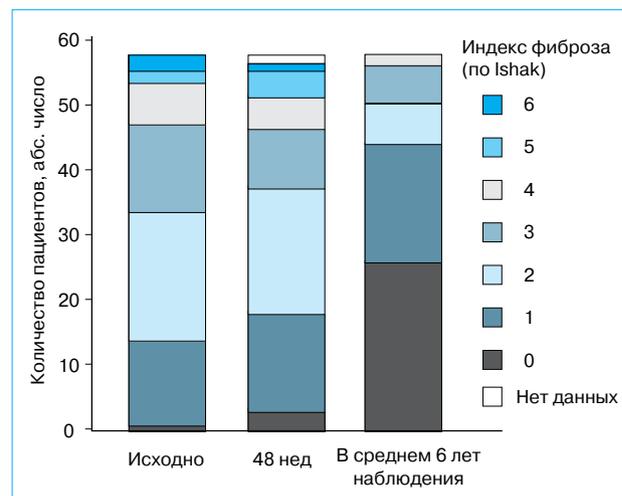


Рис. 7. Динамика фиброза печени при длительном лечении энтекавиром больных хроническим гепатитом В (n = 57)

Возможность обратного развития фиброза была установлена и в более ранних исследованиях, в том числе в результате длительной терапии адефовиром [8]. Однако в случае с энтекавиром впечатляет не только доля пациентов, у которых удается достичь гистологического улучшения, но и степень этих изменений (рис. 7).

Высокая противовирусная активность, минимальный риск развития резистентности и благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать энтекавир в качестве препарата первой линии в лечении хронического гепатита В.

Список литературы

1. *Albanis E., Friedman S.L.* Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy // *Clin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 315–334.
2. *Bedossa P., Poynard T.* The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24. – P. 289–293.
3. *Castera L., Forns X., Alberti A.* Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, N 5. – P. 835–847.
4. *Chang T.T., Gish R.G., de Man R.* et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1001–1010.
5. *Friedman S.L., Bansal M.B.* Reversal of hepatic fibrosis – fact or fantasy? // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 2 (suppl. 1). – P. 82–88.
6. *Gish R., Lok A.S., Chang T.T.* et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1437–1444.
7. *Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J.* et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 800–807.
8. *Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J.* et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 1743–1751.
9. *Hui C.K., Leung N., Shek T.W.* et al. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 690–698.
10. *Ishak K., Baptista A., Bianchi L.* et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 696–699.
11. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C.* et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* – 1981. – Vol. 4. – P. 431–435.
12. *Lai C.L., Chang T.T., Chao Y.C.* et al. Continued virological and biochemical improvement through 96 weeks of Entecavir treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B // *APASL*, 2006.
13. *Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F.* et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2576–2588.
14. *Lai C.L., Shouval D., Lok A.S.* et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1011–1020.
15. *Liaw Y.F., Chang T.T., Wu S.S.* et al. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in patients with HBeAg(+) and (–) chronic hepatitis B: results from studies ETV-022, – 027 and – 901 // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48 (suppl. 1). – P. 706A (abstract 894).
16. *Liaw Y.F., Gane E., Leung N.* et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 486–495.
17. *Liaw Y.F., Sung J.Y., Chow W.C.* et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1521–1531.
18. *Lin S.M., Yu M.L., Lee C.M.* et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 1. – P. 45–52.
19. *Marcellin P., Chang T.T., Lim S.G.* et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 808–816.
20. *Mochida S., Takaguchi K., Yokosuka O.* et al. Long term efficacy, safety and resistance analyses of entecavir treatment in Japanese nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (suppl. 2). – P. 262.
21. *Mommeja-Marin H., Mondou E., Blum M.R., Rousseau F.* Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic 3HBV infection: analysis and review of the literature // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37, N 6. – P. 1309–1319.
22. *Papatheodoridis G.V., Petraki K., Cholongitas E.* et al. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *J. Viral Hepat.* – 2005. – Vol. 12, N 2. – P. 199–206.
23. *Tenney D.J., Pokornovski K.A., Rose R.E.* et al. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naïve patients // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50 (suppl. 1). – P. 10.
24. *Yoon S.K., Jang J.W., Kim C.W.* et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion // *Intervirology.* – 2005. – Vol. 48, N 6. – P. 341–349.

Заключение

Таким образом, в настоящее время при хроническом гепатите В регресс фиброза печени, профилактика развития ЦП и его осложнений обеспечиваются, в первую очередь, устойчивым подавлением репликативной активности вируса, что достижимо при использовании препаратов, обладающих наиболее выраженным противовирусным действием и минимальным риском развития резистентности.

Статья издана при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб».

УДК 616.36-06:[616-092:612.55]-02

Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени

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

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Leading causes of fever in patients with liver function disorders

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

Цель обзора. Анализ данных литературы, касающихся возможных причин лихорадки у больных с нарушением функции печени. В статье освещены патофизиологические механизмы развития лихорадки. Представлен алгоритм обследования пациента с нарушением функции печени и лихорадкой.

Основные положения. Лихорадка у пациентов с печеночной недостаточностью может быть вызвана как инфекционными, так и неинфекционными причинами. Наиболее частыми причинами лихорадки при нарушении функции печени служат инфекционные осложнения, что объясняется иммунодефицитным состоянием данной категории больных. Немаловажную роль в развитии лихорадки у пациентов с циррозом печени играют развивающийся у них синдром избыточного бактериального роста, процессы бактериальной транслокации и, как следствие, эндотоксемия. В случае невыявления очага инфекции следует помнить о вероятности развития неинфекционной лихорадки в рамках ответа острой фазы, неопластического процесса или реакции на применяемые медикаментозные средства.

Заключение. При развитии лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью необходимо проведение дифференциальной диагностики причин повышения температуры, что позволит разработать более дифференцированные подходы к лечению.

Ключевые слова: лихорадка, цирроз печени, печеночная недостаточность, инфекционные осложнения, эндотоксемия.

The aim of review. Analysis of literature data on the possible causes of fever at patients with disorders of liver function. Article presents pathophysiological mechanisms of development of fever. The algorithm of assessment of patient with disorder of liver function and fever is submitted.

Original positions. Fever in patients with liver failure can be caused both by infectious and non-infectious causes. Infections are the most frequent causes of fever at disorder of the liver function, that accounts for immunodeficiency state at this category of patients. An important role in development of fever at patients with liver cirrhosis is bacterial overgrowth syndrome, bacterial translocation processes and, as a consequence, endotoxemia. If the site of infection is not detected, it is necessary to keep in mind the option of development of non-infectious fever within acute phase reaction, neoplastic process or reaction to applied pharmaceutical agents.

Conclusion. At development of fever at patients with liver failure carrying out differential diagnostics of the causes of body temperature elevation is necessary that allows more differentiated approaches to treatment.

Key words: fever, liver cirrhosis, liver disfunction, infection, endotoxemia

Морозова Мария Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — morozova-maria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

В настоящее время лихорадка определяется как физиологическая реакция организма на определенные агенты, проявляющаяся повышением температуры тела [29]. Она может развиваться вследствие как инфекционных, так и неинфекционных причин. Патофизиологические основы лихорадки во всех случаях и у всех организмов стереотипны и не зависят от вызвавшей ее причины. Лихорадочная реакция относится к числу базовых эволюционно сложившихся механизмов адаптации наравне с механизмами поддержания гомеостаза, обменом веществ и процессами размножения [15, 49, 50].

Лихорадка служит одним из наиболее ярких проявлений ответа острой фазы и является результатом комплексного взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем, а также ряда поведенческих реакций [14].

Патофизиологические основы лихорадки

Лихорадку вызывают вещества, называемые пирогенами. Данные вещества могут попадать в организм из окружающей среды — экзогенные пирогены, а могут вырабатываться в организме в рамках иммунного ответа — эндогенные пирогены. Основными экзогенными пирогенами признаны микроорганизмы и компоненты их стенки. Obligатный компонент стенки большинства грамотрицательных микроорганизмов — эндотоксин представляет собой *липополисахарид* (ЛПС), состоящий из О-антигена, полисахарида и липида А [36]. Попадание ЛПС в системную циркуляцию запускает каскад иммунных реакций. ЛПС связывается циркулирующим в крови *липополисахаридсвязывающим белком* (ЛПБ), который способствует взаимодействию эндотоксина с CD14 и *толл-подобным рецептором 4-го типа* (TLR4), находящимися на поверхностной мембране макрофага. CD14 — это компонент рецепторного комплекса, включающего, кроме того, TLR4 и белок MD2. TLR4 — мембранный белок, который относится к группе толл-подобных рецепторов, участвующих во врожденном иммунитете. MD2 — небольшой белок, компонент мультимолекулярного комплекса ЛПС-рецептора, который способен связываться с рецепторами TLR2 и TLR4. Связывание лиганда с MD2 вызывает его последующее связывание с TLR4 и олигомеризацию комплекса, что приводит к активации фактора транскрипции NF-κB.

TLR4 связывает липополисахарид клеточной стенки бактерии. Сигнал, передающийся в клетку через этот рецептор, функционально близок к рецептору *интерлейкина-1* (Ил-1) и является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма. Взаимодействие CD14 с эндотоксином запускает каскад реакций, приво-

дящих к синтезу и секреции макрофагами различных медиаторов воспаления, в том числе *фактора некроза опухоли α* (TNF-α), который, в свою очередь, индуцирует синтез Ил-1 [54] — рис. 1. Кроме CD14 в распознавании компонентов бактериальной стенки принимают участие комплемент (активация его происходит по альтернативному пути), маннозосвязывающий белок и С-реактивный белок. TNF-α и Ил-1 действуют на эндотелиальные клетки, которые, в свою очередь, продуцируют Ил-6, Ил-8 и адгезивные молекулы. Названные вещества поступают в кровоток, воздействуют на терморегуляторный центр в гипоталамусе и вызывают лихорадку [40].

Данные литературы свидетельствуют о том, что существует множество механизмов цитокиноопосредованного развития лихорадки. Помимо описанного выше важную роль в данном процессе играют: локальная продукция цитокинов с последующей передачей сигнала по волокнам блуждающего нерва; продукция медиаторов на тканевом уровне, обусловленная присутствием мембраносвязанных цитокинов; локальный выброс цитокинов в гипоталамусе циркулирующими активированными моноцитами. Бактериальные продукты могут стимулировать секрецию цитокинов на уровне гипоталамуса, вероятно, за счет активации напрямую толл-подобных рецепторов [40]. В эксперименте блокада активности Ил-1 и TNF-α не приводила к уменьшению или исчезновению лихорадки в ответ на присутствие ЛПС или других бактериальных агентов. Авторы настоящего исследования делают вывод: лихорадочная реакция не всегда зависит от активности пирогенных цитокинов и определенное место в развитии лихорадки занимает система толл-подобных рецепторов. Система передачи сигнала через толл-подобные рецепторы обладает цитокиноподобными свойствами. Вероятно, любой микробный продукт может вызвать лихорадку посредством связывания со специфическим толл-подобным рецептором, находящимся в сосудистой сети терморегуляторного центра в гипоталамусе [16]. Далее механизм развития лихорадки одинаков независимо от вызвавшего ее агента.

Гипоталамус служит основным терморегуляторным органом человека. В преоптической области передней части гипоталамуса находятся термочувствительные рецепторы. Они усиливают импульсацию при подъеме температуры омывающей их крови выше определенного значения, называемого установочной точкой температурного гомеостаза (37,1 °C), и ослабляют ее при снижении температуры ниже указанного значения. Аналогичные рецепторы находятся в коже, спинном мозге, брюшной полости, они также посылают сигналы в гипоталамус.

Преоптическое поле и передняя гипоталамическая область снабжаются кровью через густую высокопроницаемую сосудистую сеть — сосудистый

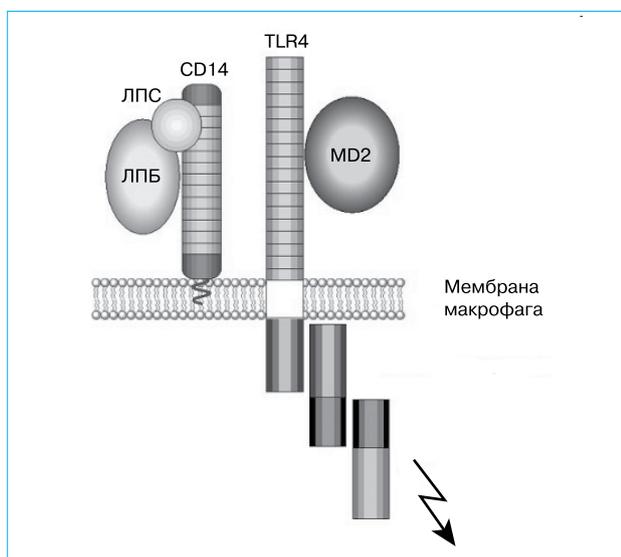


Рис. 1. Взаимодействие липополисахарида с комплексом CD14/TLR4/MD2 на мембране макрофага

Липополисахарид (ЛПС) связывается циркулирующим в крови липополисахаридсвязывающим белком (ЛПБ) и образует комплекс ЛПС – ЛПБ. На мембране макрофага находится комплекс CD14/TLR4/MD2, включающий в себя CD14, толл-подобный рецептор 4-го типа (TLR4) и белок MD2. Комплекс ЛПС – ЛПБ связывается с CD14 и TLR4. Взаимодействие CD14 с эндотоксином запускает каскад реакций, приводящих к синтезу и секреции макрофагами различных медиаторов воспаления. TLR4 связывает также липополисахарид клеточной стенки бактерии. Сигнал, передающийся в клетку через этот рецептор, функционально близок к рецептору Ил-1 и является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма

орган терминальной пластинки. Циркулирующие в крови цитокины воздействуют на нейроны сосудистого органа терминальной пластинки, содержащие циклооксигеназу. В результате наблюдается локальная продукция простагландина E₂, который посредством диффузии проникает в преоптическую и переднюю гипоталамическую область, где воздействует на цитокинсодержащие нейроны. Происходит выброс цитокинов из нервных окончаний, обуславливающий эндокринные и поведенческие особенности лихорадочной реакции [49].

Далее сигналы из гипоталамуса по системе симпатических волокон поступают к артериолам, вызывая их сужение и, как следствие, уменьшение теплоотдачи. Как только кровь, омывающая переднюю гипоталамическую область, нагреется до необходимой температуры, соответствующей «установочной точке температурного гомеостаза» гипоталамуса, прекращаются дальнейшее уменьшение теплоотдачи и увеличение теплопродукции и температура поддерживается на постоянном уровне. Когда пирогенные вещества элиминируются из крови и «точка температурного гомеостаза» возвращается к прежнему уровню, температура тела снижается. Повышение температуры тела

приводит к снижению активности симпатической нервной системы, что способствует расширению сосудов кожи и стимуляции активности потовых желез. Данные процессы продолжают до того момента, пока температура не достигнет необходимого значения и теплопродукция не будет равна теплоотдаче.

В ситуации, когда температура оказывается ниже необходимого значения, включаются механизмы, направленные на увеличение продукции тепла и его сохранение. В числе этих механизмов называют активацию симпатической нервной системы, вазоконстрикцию, снижение потоотделения, появление дрожи, усиление продукции нейротрансмиттеров, повышающих клеточный метаболизм. Кроме того, включаются определенные поведенческие реакции, направленные на сохранение тепла [15, 34] – рис. 2.

Стереотипное развитие лихорадочной реакции независимо от вызвавшей ее причины позволяет рассматривать лихорадку как следствие тесного взаимодействия иммунной, эндокринной и нервной систем организма [5, 29].

Причины лихорадки у пациентов с нарушенной функцией печени

Печеночная недостаточность представляет собой состояние, характеризующееся снижением синтетической функции печени, что приводит к коагулопатии, гипоальбуминемии, желтухе и печеночной энцефалопатии [1]. Течение основного заболевания у данной категории пациентов довольно часто осложняется развитием лихорадки, что приводит к ухудшению состояния больных и усугубляет их жизненный прогноз. Как известно, лихорадка может быть вызвана как бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, так и неинфекционными причинами.

I. Инфекционные осложнения как причина лихорадки у пациентов с нарушением функции печени

Обычно появление лихорадки у пациента с нарушением функции печени рассматривается врачом как манифестация какого-либо инфекционного осложнения. *Цирроз печени* (ЦП) часто является причиной вторичного иммунодефицита, вследствие чего бактериальные, вирусные и грибковые инфекции служат одними из наиболее частых осложнений, а также поводов для декомпенсации заболевания и причин смерти больных с печеночной недостаточностью [25]. Предрасполагающими факторами к частым инфекционным осложнениям у этих пациентов служат сниженная опсонизирующая способность сыворотки крови, сниженная активность полиморфноядерных лейкоцитов и ослабленный клеточный и гуморальный иммунитет [56]. По данным литера-

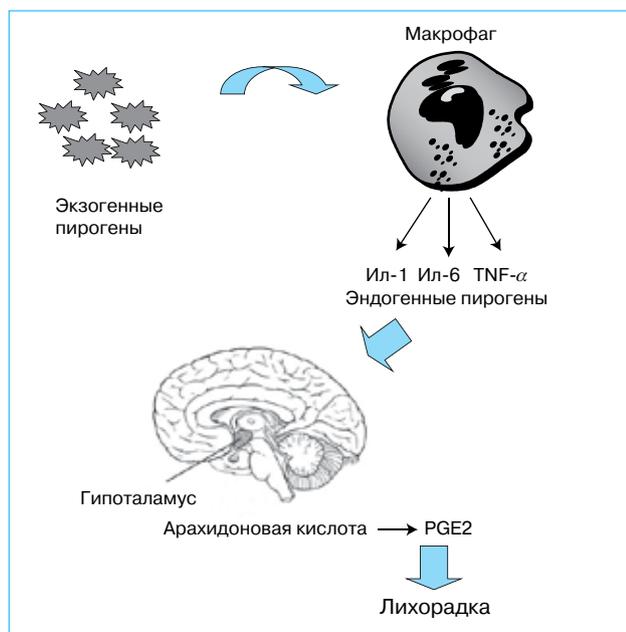


Рис. 2. Патофизиологические механизмы развития лихорадки

Экзогенные пирогены опсонизируются комплектом или подвергаются фагоцитозу макрофагами. Активизированные макрофаги вырабатывают эндогенные пирогены, такие как Ил-1, Ил-6, Ил-8, Ил-11, интерфероны и TNF- α . Вышеуказанные вещества поступают в кровоток. При контакте с пирогенными цитокинами эндотелий сосудистого органа терминальной пластинки в передней области гипоталамуса начинает вырабатывать производные арахидоновой кислоты, в том числе простагландин E2, которые проникают через гематоэнцефалический барьер. Данные вещества через систему вторых посредников повышают для гипоталамуса значение «установочной точки температурного гомеостаза», что приводит к развитию лихорадки

туры, инфекционные осложнения наблюдаются приблизительно у одной трети госпитализированных больных ЦП [24]. Обращает внимание, что нозокомиальная инфекция у таких пациентов развивается в 15–35% случаев, тогда как в общей популяции стационарных больных инфекционные осложнения регистрируются в 5–7% [38].

Высокая частота госпитальных инфекций у пациентов с печеночной недостаточностью связана со значительным количеством факторов, повышающих риск развития инфекции: тяжелое состояние больных и уровень их сознания (часто кома), большое количество инвазивных процедур, в том числе катетеризация вен, применение глюкокортикостероидов и антибиотиков широкого спектра действия, нередко в течение длительного времени [39]. Наиболее частыми инфекциями у пациентов с ЦП являются: спонтанный бактериальный перитонит (25%), инфекции мочевыделительной системы (20%), пневмония (15%), бактериемия (12%) [18]. По сведениям авторов, исследовавших инфекционные осложнения при острой печеночной недостаточности, возбудителя

инфекции удается обнаружить приблизительно в 50% случаев [39].

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Это одно из самых грозных инфекционных осложнений у больных ЦП [18, 29]. Лихорадка при этом осложнении встречается, по наблюдениям разных авторов, в 60–80% случаев [6]. Как правило, возбудителем служит *Escherichia coli*. В настоящее время общепринята теория патогенеза СБП, основанная на феномене бактериальной транслокации [53]. Механизмы данного процесса продолжают активно обсуждаться в современной литературе.

Инфекции мочевыделительной системы.

Указанные инфекции составляют в среднем от 12 до 29% всех инфекционных осложнений у больных с декомпенсированной функцией печени и также могут служить причиной лихорадки [13, 39]. В 70–80% данные осложнения вызываются грамотрицательными микроорганизмами [10, 48]. Следует иметь в виду, что у пациентов с ЦП инфекции мочевыделительной системы могут протекать бессимптомно или со смазанной клинической картиной [10]. В одном из исследований у 4,9% амбулаторных больных ЦП без каких-либо проявлений инфекции мочевыделительного тракта была обнаружена асимптомная бактериурия. В абсолютном большинстве случаев при бактериологическом исследовании мочи определялась *E. coli*. Исследователи обратили внимание на то, что у всех пациентов с мочевой инфекцией впоследствии развились осложнения портальной гипертензии и цирроза – желудочно-кишечное кровотечение, печеночная энцефалопатия [10].

Инфекции дыхательной системы. Пневмония диагностируется приблизительно у 15% пациентов с ЦП. Возбудителем чаще всего служит *Streptococcus pneumoniae* [29]. К более редким инфекционным осложнениям относится спонтанная бактериальная эмпиема плевры, вызываемая *E. coli*, *Streptococcus species*, *Enterococcus*, *Klebsiella* [8]. Данное осложнение встречается у 13% больных с печеночным гидротораксом. Факторами риска развития спонтанной бактериальной эмпиемы являются: цирроз печени класса С по Child–Pugh, гипоальбуминемия, низкое содержание белка и С3 в плевральной жидкости, слабая опсонизирующая способность последней, спонтанный бактериальный перитонит [4, 8]. Разработаны диагностические критерии данного осложнения: отношение концентрации альбумина в сыворотке крови к его содержанию в плевральной жидкости >1,1 г/дл, количество полиморфно-ядерных лейкоцитов >500/мм³ или положительный посев плевральной жидкости + количество полиморфно-ядерных лейкоцитов >250/мм³, отсутствие признаков пневмонии или другой инфекции при рентгенологическом исследовании грудной клетки [8].

Инфекционный эндокардит. В литературе описаны единичные наблюдения инфекционного эндокардита у пациентов с печеночной недостаточностью. В каждом из этих случаев имелись predisполагающие заболевания сердечно-сосудистой системы. В другом исследовании проводилось сравнение пациентов с инфекционным эндокардитом и циррозом и пациентов с инфекционным эндокардитом без заболеваний печени. В 61% случаев у больных циррозом возбудителя инфекции обнаружить не удалось. В остальных случаях возбудителями были энтерококки и стрептококки. Частота смертельных исходов, ассоциированная с инфекционным эндокардитом, в группе пациентов с ЦП составила 38,8% по сравнению с 22% в группе контроля [42].

Сепсис. Наличие цирроза и печеночной недостаточности считается одним из факторов риска развития сепсиса. При появлении у пациента с печеночной недостаточностью лихорадки, олиго- или анурии, возникновении или усугублении признаков печеночной энцефалопатии необходимо проведение обследования, направленного на диагностику сепсиса. Как известно, критериями сепсиса является наличие очага инфекции и одного или двух признаков системной воспалительной реакции: температура ≥ 38 °C или ≤ 36 °C, число сердечных сокращений ≥ 90 в минуту, частота дыхания > 20 в минуту, уровень лейкоцитов крови $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$, или незрелых форм $> 10\%$.

Бактериemia, по данным литературы, наблюдается приблизительно у 8–10% пациентов с ЦП. Частота данного состояния коррелирует с тяжестью заболевания печени. Согласно результатам одного из исследований, бактериemia была выявлена у 1% больных циррозом с классом А по Child–Pugh, у 4,8% – с классом В и у 17,1% – с классом С [32]. Следует отметить, что в группе пациентов с бактериемией наблюдалась более высокая смертность (54,8 и 23,2% соответственно, $p < 0,05$). Случаи бактериемии в основном были ассоциированы с инвазивными процедурами. Наиболее часто при бактериемии обнаруживаются *St. aureus*, *E. coli*, *стрептококки*, *Klebsiella pneumoniae* [47]. Наиболее вероятными источниками бактериемии в подобных случаях являются: инфекция дыхательных путей, мочевого тракта, СБП.

Грибковые инфекции. Учитывая снижение иммунитета, длительный прием антибиотиков широкого спектра действия, необходимо помнить о высокой вероятности развития грибковых инфекций у пациентов с нарушением функции печени. В одном из исследований грибковая инфекция была диагностирована у 32% больных с острой печеночной недостаточностью. В абсолютном большинстве случаев возбудителем послужила культура *Candida albicans* [46].

Бактериальная транслокация и эндотоксемия. В клинической практике довольно

часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда у пациента с нарушенной функцией печени наблюдается лихорадка в случае необнаруженного очага инфекции. В подобных ситуациях необходимо иметь в виду, что одной из вероятных причин развития лихорадки может быть эндотоксемия. Как известно, механизм развития лихорадки запускается присутствием в системной циркуляции компонента стенки грамотрицательных микроорганизмов. Эндотоксемия – процесс, который определяется как циркуляция в крови бактериального эндотоксина в концентрации выше 2,5 EU/ml [22, 28, 41, 44]. По имеющимся наблюдениям, она может быть выявлена у 79% пациентов с ЦП и в 82% случаев ассоциируется с пирогенными реакциями [23].

Изучение возможных механизмов развития эндотоксемии продолжается в течение десятков лет. Источником поступления эндотоксина в системный кровоток может быть не только очаг инфекции, но и при определенных условиях проксимальные отделы тонкой кишки и толстая кишка [6]. В литературе рассматриваются три основных механизма развития данного состояния у пациентов с ЦП. *Во-первых*, дисфункция клеток Купфера и снижение их способности обезвреживать эндотоксин [55]. *Во-вторых*, развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, следствием чего является бактериальная транслокация. *В-третьих*, нарушение кишечного барьера и повышение проницаемости стенки кишки для эндотоксинов и бактерий [17].

В норме эндотоксин проникает через кишечный барьер лишь в следовых количествах [45]. Первичным в развитии эндотоксемии является синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который может быть диагностирован у 60% пациентов с ЦП [30, 52]. Данные литературы свидетельствуют о том, что при декомпенсированном циррозе синдром избыточного бактериального роста диагностируется достоверно чаще, чем при компенсированной функции печени. У больных ЦП класса А он встречается приблизительно в 20% случаев, класса В – в 52% и класса С – в 73% [43].

В другом опубликованном исследовании определены независимые факторы риска развития данного состояния – наличие асцита и подъем уровня сывороточного билирубина выше 2 мг/дл. Доказано, что у пациентов, имеющих оба фактора риска, синдром избыточного бактериального роста развивался в 82% случаев [9].

С учетом данных различных авторов последовательность событий, приводящую к эндотоксемии у больных с печеночной недостаточностью, можно представить следующим образом. У пациентов с ЦП и портальной гипертензией вследствие нарушения перистальтики, замедления скорости орорекального транзита, венозного застоя в стенке

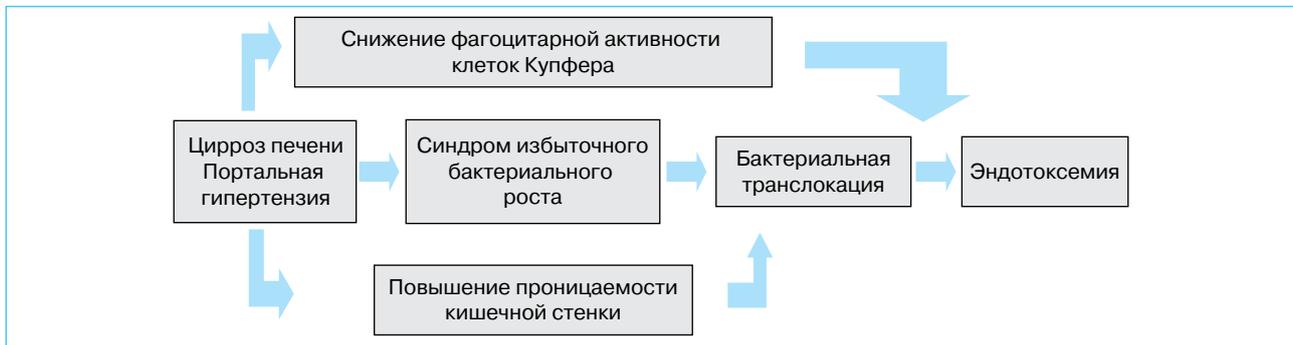


Рис. 3. Механизм развития эндотоксемии при циррозе печени

Пациенты с ЦП и портальной гипертензией предрасположены к развитию структурных и функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, что способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации. В цирротически измененной печени значительно снижается фагоцитарная активность клеток Купфера, что приводит к циркуляции большой концентрации бактерий и эндотоксина в крови

кишки существует предрасположенность к развитию синдрома избыточного бактериального роста. Снижение способности к иммунной защите приводит к разрушению звеньев защитного слизистого барьера и повышению проницаемости кишечной стенки для микроорганизмов и компонентов их стенки. Бактерии, проникая через собственную пластинку кишки, попадают в лимфатические узлы, а затем в системный кровоток.

В норме микроорганизмы, поступающие в системную циркуляцию, уничтожаются ретикулоэндотелиальной системой [19]. Основную роль в этом играют клетки Купфера и эндотелиоциты печеночных синусоидов. В цирротически измененной печени значительно снижается фагоцитарная активность клеток Купфера, что приводит к циркуляции большой концентрации бактерий и эндотоксина в крови [21] – рис. 3.

Доказательством данной теории послужили результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных – обнаружение бактериальной ДНК в мезентериальных лимфатических узлах у мышей [11, 19, 53]. В силу понятных причин определение бактериальной ДНК в мезентериальных узлах у пациентов с ЦП возможно лишь в случае проведения им трансплантации печени или других хирургических вмешательств. Предложены альтернативные методы диагностики бактериальной транслокации и эндотоксемии: определение у больных бактериальной ДНК в асцитической жидкости, концентрации эндотоксина в крови и асцитической жидкости, уровня ЛПБ в крови [19, 53].

В клинической практике получение доказательств того, что именно описанная выше последовательность событий служит причиной развития лихорадки у части пациентов с нарушением функции печени, является крайне ценным для дифференцированного подхода к определению тактики ведения больного. Проведение определенного спектра исследований позволит избежать

необоснованного назначения больших доз антибиотиков широкого спектра действия в случае, когда требуется коррекция синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

II. Неинфекционные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени

Несмотря на то, что наиболее часто лихорадка у пациентов с печеночной недостаточностью связана с развитием инфекционного процесса, в клинической практике необходимо учитывать вероятность развития неинфекционной лихорадки. Как и в общей популяции, причинами неинфекционной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью могут служить опухоли, гранулематозная патология, системные заболевания соединительной ткани, гемотрансфузии, тромбозы, реакции на применяемые препараты [12]. В ряде случаев лихорадка может быть проявлением некровоспалительной активности заболевания печени в рамках ответа острой фазы.

Среди пациентов с нарушением функции печени значительную долю составляют лица, страдающие острым алкогольным гепатитом. Характерными клиническими признаками данного заболевания являются быстро нарастающая желтуха, лихорадка, асцит, потеря мышечной массы, реже печеночная энцефалопатия. Лихорадка у этой категории больных отчасти служит примером неинфекционной лихорадки в рамках некровоспалительной активности заболевания печени.

В патогенезе алкогольного гепатита немаловажное значение имеет транслокация ЛПС через кишечную стенку [3]. Липополисахарид в комплексе с ЛПБ взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера в печени. Экспериментально доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии алкогольного гепатита. Для их активации комплексом ЛПС–ЛПБ необходимо участие трех компонентов – CD14, толл-подобного рецептора 4-го типа и белка MD2, участвующе-

го в связывании TLR4 с комплексом ЛПС–ЛППБ [27, 35, 51]. Далее запускается сложный каскад реакций, приводящий к продукции большого количества TNF- α . Продукция данного цитокина клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины алкогольного гепатита и лихорадки [2, 31] – рис. 4.

Патогенетически обоснованным представляется назначение таким пациентам препаратов, подавляющих секрецию TNF- α , в том числе для лечения лихорадки. В клинических исследованиях была показана, в частности, эффективность пентоксифиллина, который является ингибитором фосфодиэстеразы и модулирует транскрипцию гена TNF- α . Назначение препарата в дозе 1200 мг/сут в течение длительного времени приводило к повышению выживаемости больных острым алкогольным гепатитом (индекс Мадррея при поступлении в стационар выше 32) [7]. Учитывая весомую роль TNF- α в патогенезе острого алкогольного гепатита, предполагалось, что применение препаратов из группы ингибиторов активности данного цитокина, в том числе инфлексимаба, должно приводить к уменьшению клинических проявлений заболевания и улучшению жизненного прогноза пациентов. Однако результаты исследований свидетельствуют о высокой смертности больных острым алкогольным гепатитом на фоне лечения инфлексимабом, что, вероятно, обусловлено широким спектром побочных эффектов этой группы препаратов.

Развитие лихорадки при злокачественных новообразованиях связано с распадом опухоли, синтезом гормонов, цитокинов и медиаторов, а также с присоединением вторичной инфекции.

Алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой представлен на рис. 5. Как указывалось выше, наиболее частой причиной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью служат инфекционные осложнения. В первую очередь, при обследовании указанной категории больных необходимо проведение диагностики, направленной на поиск очага инфекции. Наряду с такими рутинными мероприятиями, как клинический и биохимический анализы крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗ- или КТ-исследование брюшной полости, до назначения антибиотиков требуется правильно выполнить бактериологическое исследование крови. Для этого необходим забор крови только из периферических вен верхних конечностей (из обеих с временным промежутком в 30 мин) при условии соблюдения правил асептики и антисептики с последующим посевом полученного материала на питательные среды. Кроме того, осуществляется бактериологическое исследование мочи с обязательным забором материала катетером, а также асцитической и

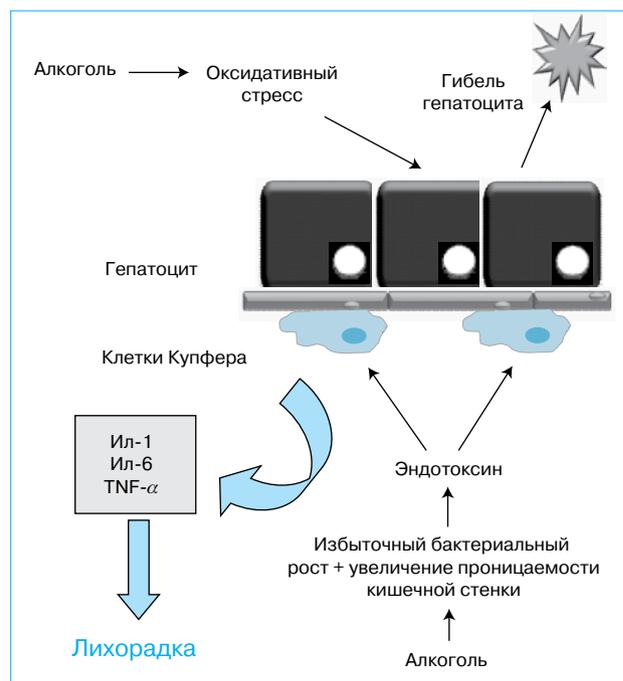


Рис. 4. Механизм развития лихорадки при остром алкогольном гепатите

Злоупотребление алкоголем способствует нарушению как качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, так и структурным и функциональным нарушениям кишечного барьера, что приводит к транслокации бактерий и компонентов их стенки в системный кровоток. Липополисахарид в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера в печени, что запускает сложный каскад реакций, приводящий к продукции большого количества TNF- α клетками Купфера. Продукция данного цитокина клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины алкогольного гепатита и лихорадки

плевральной жидкости, мокроты. Для исключения инфекционного эндокардита желательное проведение эхокардиографии. С целью диагностики генерализованной инфекции предлагается исследовать уровень прокальцитонина. В план обследования пациента целесообразно включить консультацию стоматолога, обследование ЛОР-органов и органов малого таза.

В случае необнаружения очага инфекции, опухоли или других наиболее частых причин лихорадки представляется целесообразным проведение ряда исследований, направленных на диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии. Для этого предлагается использовать дыхательный тест (например, глюкозородный), определение концентрации эндотоксина в крови или асцитической жидкости, бактериальной ДНК в асцитической жидкости, а также уровня ЛППБ в крови. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики причин лихорадки у пациен-



Рис. 5. Алгоритм обследования больного с нарушением функции печени и лихорадкой

В первую очередь требуется поиск очага инфекции. В случае необнаружения очага инфекции, опухоли или других наиболее частых причин лихорадки целесообразно проведение исследований, направленных на выявление синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики причин лихорадки необходимо учитывать патогенез основного заболевания и возможность развития лихорадки в рамках ответа острой фазы. Для подтверждения данной гипотезы представляется целесообразным исследование спектра про- и противовоспалительных цитокинов

тов с нарушенной функцией печени необходимо учитывать патогенез основного заболевания и возможность развития лихорадки в рамках ответа острой фазы. Для подтверждения данной гипотезы желательнее исследовать спектр про- и противовоспалительных цитокинов.

Заключение

У больных с нарушением функции печени наиболее частой причиной лихорадки служат инфекционные осложнения, чему, в первую очередь, способствует иммунодефицитное состояние таких больных. Пациенты с циррозом печени, портальной гипертензией и печеночной недостаточностью предрасположены к развитию синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации. При обсуждении возможных причин лихорадки у данной категории больных необходимо иметь в виду вероятность развития у них эндотоксемии.

Алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой включает в себя поиск очага инфекции, диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии, а также рассмотрение возможных неинфекционных причин лихорадки. Эта проблема требует дальнейшего изучения, так как понимание причин повышения температуры у обсуждаемой категории пациентов позволит разработать более дифференцированные терапевтические стратегии.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. — С. 84–85.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 61–64.
4. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2009. — Т. 95, № 10. — С. 1088.
5. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. А.Д. Адо. — М.: Триада-Х, 2000. — С. 202.
6. Федосына Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 4–9.
7. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1637–1648.
8. Allam N.A. Spontaneous bacterial empyema in liver cirrhosis: An underdiagnosed pleural complication // Saudi J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 43–45.
9. Bellot P., Frances R., Such J. Bacterial translocation in cirrhosis // Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 31, N 8. — P. 508–514.
10. Campillo B., Dupeyron C., Richardet J.P. et al.

- Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 1066–1070.
11. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 34. — P. 32–37.
12. Cleary J.F. Fever and sweats: including the immunocompromised hosts. In: Berger A., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds // Principles Pract. Support. Oncol. — Philadelphia, Pa: Lippicott-Raven Publishers, 1998. — P. 119–131.
13. Cruz R., Reis C., Tanajura D. et al. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study // Braz. J. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 10, N 6. — P. 126–135.
14. Dalal S., Zhukovsky S. Pathophysiology and management of fever // J. Support. Oncol. — 2006. — Vol. 4. — P. 9–16.
15. Dinarello C.A. Endogenous pyrogens: the role of cytokines in the pathogenesis of fever // Fever: basic mechanisms and management / Ed. P.A. Mackowiak. — N. J.: Raven Press, 1991. — P. 23–47.
16. Dinarello Ch. Review: Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed // J. Endotoxin Res. — 2004. — Vol. 10, N 4. — P. 201–222.
17. El-Naggar M.M., Khalil el-S.A., El-Daker M.A., Salama M.F. Bacterial DNA and its consequences in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neuro-

- cytic ascites // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1533–1538.
18. *Fernandez J., Navasa M., Gomez J.* et al. Bacterial infection in cirrhosis // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 140–148.
 19. *Francüs R., Benlloch S., Zapater P.* et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 484–491.
 20. *Francüs R., Mucoz C., Zapater P.* et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 860–864.
 21. *Francüs R., Rodruiguez E., Mucoz C.* et al. Intracellular cytokine expression in peritoneal monocyte/macrophages obtained from patients with cirrhosis and presence of bacterial DNA // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 45–51.
 22. *Fujimoto M., Uemura M., Nakatani Y.* et al. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2000. – Vol. 24. – P. 48–54.
 23. *Fukai H., Brauner B., Bode J.C., Bode C.* Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and nonalcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 162–169.
 24. *Garcia-Tsao G.* Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 585–592.
 25. *Garcia-Tsao G.* Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41. – P. 522–527.
 26. *Garcia-Tsao G., Wiest R.* Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 353–372.
 27. *Giovanni T.L., Teghanemt A., Zhang D.* et al. Isolation of an endotoxin-MD-2 complex that produces Toll-like receptor 4-dependent cell activation of picomolar concentrations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 4186–4191.
 28. *Hanck CL., Rossol S., Bucker* et al. Presence of plasma endotoxin is correlated with tumour necrosis factor receptor levels and disease activity in alcoholic cirrhosis // *Alcohol Alcohol.* – 1998. – Vol. 33, N 6. – P. 606–608.
 29. *Johnson P.* Pathophysiology of fever Part 1: The role of cytokines // *Dimensions Crit. Care Nurs.* – 1997. – Vol. 16, N 4. – P. 135–143.
 30. *Jun D.W., Kim K.T., Lee O.Y.* et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 11. – P. 41–48.
 31. *Khoruts A., Stahnke L., McClain C.J.* et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 13. – P. 267–276.
 32. *Kuo Ch.-H., Changchien Chi-Sin, Chaur-Young Yang* et al. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver // *Liver.* – 1999. – Vol. 11, N 6. – P. 334–339.
 33. *Lucey M.R., Mathurin Ph., Morgan T.R.* Alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 26. – P. 2758–2769.
 34. *Mackowiak P.A.* Drug fever // *Fever: basic mechanisms and management* / Ed. *P.A. Mackowiak.* – N. J.: Raven Press, 1991. – P. 255–265.
 35. *Mitsuzawa H., Nishitani C., Hyakushima N.* et al. Recombinant soluble forms of extracellular TLR4 domain and MD-2 inhibit lipopolysaccharide binding on cell surface and dampen lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 8133–8139.
 36. *Modlin R.L., Brightbill H.D., Godowski P.J.* The toll of innate immunity on microbial pathogens // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, N 23. – P. 1834–1835.
 37. *Morencos F.C., Castaco G.H., Ramos L.M.* et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41, N 3. – P. 552–556.
 38. *Navasa M., Fernandez J., Rodes J.* Bacterial infections in liver cirrhosis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 616–625.
 39. *Navasa M., Rimola A., Rodes J.* Bacterial infections in liver disease // *Semin. Liver Dis.* – 1997. – Vol. 17, N 4. – P. 323–333.
 40. *Netea M.G., Kullberg B.J., Van der Meer J.W.* Circulating cytokines as mediators of fever // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31 (suppl. 5). – P. 178–184.
 41. *O'Malley C.M., Frumento R.J., Mets B.* et al. Endotoxemia during left ventricular assist device insertion relationship between risk factors and outcome // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92. – P. 131–133.
 42. *Oksenberg R.D., Castelli T.A., Fica C.A.* Infective endocarditis in patients with chronic hepatic failure: a four cases series // *Rev. Chil. Infectol.* – 2009. – Vol. 26, N 3. – P. 258–262.
 43. *Pande C., Kumar A., Sarin S.K.* Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to severity of liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29, N 12. – P. 1273–1281.
 44. *Parlesak A., Schafer C., Schutz T.* et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 742–747.
 45. *Rayo R.K., Seth A., Sheth P.* Recent advances in alcoholic liver disease. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 881–884.
 46. *Rolando N., Harvey F., Brahm J.* et al. Fungal infection: a common, unrecognized complication of acute liver failure // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 12, N 1. – P. 9.
 47. *Rolando N., Harvey F., Brahm J.* et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 11, N 1. – P. 49–53.
 48. *Rosa H., Silverio A.O., Perini R.F.* et al. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 1290–1293.
 49. *Saper C.B., Breder C.D.* Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile response // *The human hypothalamus in health and disease* / Eds. *D.F. Swaab, M.A. Hofman, M. Mirmiran* et al. // *Prog. Brain Res.* – 1992. – Vol. 93. – P. 419–429.
 50. *Scarborough D.E.* Cytokine modulation of pituitary hormone secretion // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1990. – Vol. 594. – P. 169–187.
 51. *Simazu R., Akashi S., Ogata H.* et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness. on Toll-like receptor 4 // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 189. – P. 1777–1782.
 52. *Singh V.V., Toskes P.P.* Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment // *Curr. Treat Options. Gastroenterol* – 2004. – Vol. 7. – P. 19–28.
 53. *Such J., Runyon B.A.* Spontaneous bacterial peritonitis // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – P. 669–674.
 54. *Thieblemont N., Wright S.D.* Transport of bacterial lipopolysaccharide to the golgi apparatus // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 190, N 4. – P. 523–534.
 55. *Wheeler M.D.* Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease // *Alcohol Res. Health.* – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 300–306.
 56. *Lee W.M.* Acute liver failure // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329, N 25. – P. 1862–1872.

УДК [616.36-006.2+616.361/368-006.2]-089

Хирургический взгляд на лечение билиарных кист печени и поликистоза

М.П. Кочиева, Н.Н. Багмет, А.Г. Абдуллаев, О.Г. Скипенко

(Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН, Москва)

Treatment of biliary cysts of the liver and polycystic liver disease: a surgical view

M.P. Kochieva, N.N. Bagmet, A.G. Abdullayev, O.G. Skipenko

Цель обзора. Представить современную тактику ведения больных с билиарными кистами печени и поликистозом.

Основные положения. Мнения хирургов различаются в вопросах, кого и когда оперировать, а также в выборе методики вмешательства. При поликистозе лечению подвергаются пациенты с кистами печени II типа (по классификации J. Gigot). При наличии кист III типа, когда имеет место массивное поражение паренхимы (>70%), трансплантации печени альтернативы нет. На данный момент не существует единой лечебной тактики в зависимости от диаметра кист, что приводит к применению различных методов терапии. Выделяют следующие варианты: 1) чрескожная пункция и дренирование кист с введением склерозирующих веществ; 2) лапароскопическое удаление свободных стенок кист с воздействием на оставшийся эпителий; 3) удаление кист из лапаротомного доступа. Наиболее оптимальным способом считается лапароскопическое иссечение кист, что обусловлено малой травматичностью, низкой частотой рецидивирования (0–4%) и минимальным сроком госпитализации.

Заключение. Всего 5–10% больных с непаразитарными (билиарными) кистами печени подлежат хирургическому лечению, остальные должны наблюдаться либо у гастроэнтеролога, либо у хирурга амбулаторно-поликлинического отделения.

Ключевые слова: непаразитарные кисты печени, поликистоз, лечение.

Aim of the review. To present up-to-date management approach to biliary cysts of the liver and polycystosis.

Original positions. Opinions of surgeons differ in the issue of whom and when to operate, as well as in the choice of intervention procedure. At polycystosis, patients with the II type liver cysts (by J. Gigot classification) are exposed to treatment. At the presence of cysts of the III type, when the massive lesion of parenchyma takes place (>70%), there is no alternative for liver transplantation. At present there is no uniform medical approach in relation to diameter of cysts that results in application of various methods of treatment. Following variants are defined: 1) percutaneous puncture and drainage of cysts with injection of sclerosing agents; 2) laparoscopic erasion of free walls of cysts with impact on remaining epithelium; 3) erasion of cysts by laparotomic access. Laparoscopic resection of cysts is considered to be the optimal method that is low traumatic, with low frequency of relapses (0–4%) and minimum duration of hospital stay.

Conclusion. Only 5–10% of patients with not parasitic (biliary) cysts of the liver are subject to surgical treatment, the others should be observed either by gastroenterologist, or by surgeon of out-patient department.

Key words: non-parasitic cysts of the liver, polycystic liver disease.

Кочиева Марина Петровна — аспирант отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН; контактная информация для переписки — osemar@rambler.ru; 119992, Москва, Абрикосовский переулок, д 2, РНЦХ им.акад. Б.В. Петровского РАМН

Проблема лечения кист печени имеет достаточно длинную историю. На первый взгляд в настоящее время она не очень сложная: диагностика проста, в операции нуждается небольшое количество пациентов, послеоперационных осложнений мало, результаты лечения хорошие. Мнения хирургов различаются в вопросах, кого и когда оперировать, а также в выборе методики вмешательства. Хирургическому лечению подлежат всего 5–10% больных [25], остальные должны наблюдаться либо у гастроэнтеролога, либо у амбулаторного хирурга. В случае отрицательной динамики по результатам мониторинга пациентов необходимо направлять в специализированный хирургический стационар для определения дальнейшей тактики лечения.

Эпидемиология

Внедрение в медицинскую практику таких визуализационных методов, как *ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)*, повысило частоту выявления билиарных кист печени с 2,5 до 5% [26, 62, 65]. Заболевание чаще наблюдается у женщин, что может быть вызвано активностью эстрогенов [76]. Манифестация болезни наступает преимущественно после 40–60 лет [47].

Патоморфология

Билиарные кисты печени возникают из абберантных желчных ходов — «комплексов Meyenburg»; во время эмбрионального развития не происходит их подключения к системе внутридольковых и междольковых желчных протоков. Стенка кисты состоит из трех слоев: 1) внутренний — представлен рыхлой соединительной тканью с цилиндрическим или кубическим эпителием; 2) средний — плотная соединительная ткань с кровеносными сосудами; 3) наружный — ткань с крупными кровеносными сосудами, желчными протоками и аномальными «комплексами Meyenburg» [31]. Внутренний эпителий кист секретирует жидкость; по структуре выстилка идентична желчным протокам, что определило название «билиарные» [20, 58, 60, 73]. Существуют другие синонимичные термины — непаразитарные, эпителиальные, истинные или простые кисты. Содержимое кист представляет собой светлую или бурую прозрачную жидкость, иногда с примесью крови и желчи [3].

Особое место в группе кист печени занимает поликистоз, или так называемая поликистозная болезнь. По данным аутопсии, частота невыявленного поликистоза составляет 0,13% [45]. Развитие заболевания обусловлено мутацией в генах PKD1, PKD2 и белке kinase C substrate 80K-H (PRKCSH), которые способствуют появ-

лению различных форм поликистоза печени или сочетанной кистозной трансформации почек [29]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и выявляется между 30–50 годами жизни [5, 17]. Сочетанное поражение печени и почек наблюдается у 90% больных, реже вовлекаются поджелудочная железа, яичники, головной мозг [21]. Одним из отличительных признаков поликистоза является сочетание тотального кистозного поражения печени с явлениями гепатомегалии [10]. Пациенты с поликистозом отличаются от больных с простыми билиарными кистами печени по тактике терапии и прогнозу. Хирургическому лечению подлежат около 20% больных [70].

Классификация

К настоящему времени существует несколько классификаций кист печени (Б.В. Петровский, 1972, Р.К. Хайлобеков, 1997, А.В. Гаврилин, 1999, J. Edwards, 1987 и др.), основанных на размерах, количестве кист, этиологии и клиническом течении заболевания. С практической точки зрения наиболее удобной представляется классификация А.А. Шалимова и соавт. (1993), согласно которой различают следующие виды кист: А — по количеству: 1) солитарные; 2) множественные; 3) поликистоз печени; Б — по клиническому течению: 1) неосложненные; 2) осложненные.

При поликистозе печени наиболее интересной является классификация J.F. Gigot и соавт. (1997), базирующаяся на данных дооперационной компьютерной томографии. Классификация учитывает как количество, так и размеры кист [33]: I тип — ограниченное количество крупных кист (<10) с большим объемом непораженной паренхимы; II тип — диффузное поражение печеночной паренхимы кистами средних размеров с большим объемом непораженной паренхимы; III тип — массивное, диффузное поражение печеночной паренхимы с непораженной только межкистозной паренхимой.

Диагностика

Диагностика билиарных кист и поликистоза печени включает стандартные методы исследования — УЗИ, КТ и/или МРТ органов брюшной полости с возможным развитием клинической картины. Дифференциальную диагностику следует проводить с паразитарными кистами, доброкачественными и злокачественными образованиями печени. В алгоритм исследования включается определение антипаразитарных антител (иммуноферментный анализ с эхинококковыми антителами), онкомаркеров — альфа-фетопротеина, ракового эмбрионального антигена, карбогидратного антигена (CA 19-9 и CA 72-4).

Клинические проявления

Билиарные кисты и поликистоз печени в большинстве случаев протекают бессимптомно, выявляются случайно при обследовании по поводу другой патологии и чаще всего имеют благоприятный прогноз. По мере увеличения объема солитарных и множественных кист происходит сдавление печеночной паренхимы и сосудисто-секреторных структур, появляются боль в правом подреберье или в эпигастральной области, иногда тошнота, рвота. Появление таких неспецифических симптомов, как слабость, повышенная потливость, потеря аппетита, одышка, раннее чувство насыщения, обычно вызвано большим объемом кисты и ее давлением на соседние органы.

При поликистозе клинические симптомы, как правило, возникают после 40–50 лет: появляются дискомфорт в правом подреберье и верхних отделах живота [27], изжога, отрыжка, что связано с давлением увеличенной печени на соседние органы. Нарушение синтетической функции печени вплоть до развития терминальной печеночной недостаточности происходит на поздних стадиях при массивном распространении процесса и выраженной атрофии печеночной паренхимы.

Для поликистоза характерно кистозное замещение не менее 60% ткани органа с обязательным расположением кист в обеих долях печени и отсутствием ткани печени между стенками кист.

Осложнения

Скудность и неспецифичность клинических проявлений кист печени, длительное бессимптомное течение и несвоевременная диагностика обуславливают риск возникновения таких осложнений, как: 1) развитие желтухи за счет сдавления протоков большими кистами [36, 54, 63, 82]; 2) кровотечение в полость кисты [39, 78, 85, 90]; 3) нагноение кисты [84]; 4) перфорация или разрыв кисты [12, 67, 74]; 5) злокачественное перерождение непаразитарных кист печени [69]; 6) атрофия вследствие давления растущей кисты на окружающую паренхиму, что ведет к компенсаторной гипертрофии с развитием гепатомегалии [2]; 7) развитие тромботических осложнений при сдавлении кистой нижней полой вены [18, 49]; 8) инфицирование кист, при котором заболеваемость и смертность составляют 3 и 5% соответственно [11, 80].

Показания к операции

Все авторы высказывают мнение о необходимости хирургического вмешательства при больших симптомных и осложненных кистах, а также при сдавлении кистой желчных протоков и/или магистральных сосудов независимо от размера

кист. Считается оправданным оперативное лечение при сочетанной хирургической патологии [1, 4, 8, 14, 23, 25, 34, 40, 55]. На данный момент не существует единой тактики терапии в зависимости от диаметра кист, что приводит к применению того или иного метода.

Лечение

Выделяют следующие основные варианты хирургического лечения билиарных кист печени: 1) чрескожная пункция и дренирование кист с введением склерозирующих веществ; 2) лапароскопическое удаление свободных стенок кист с воздействием на оставшийся эпителий; 3) удаление кист из лапаротомного доступа.

Среди всех хирургических манипуляций наименее травматичной является пункция кисты печени под контролем УЗИ или КТ. После удаления содержимого в полость кисты рекомендуется вводить различные склерозирующие вещества. В качестве склерозантов, вызывающих асептическое воспаление, используют: 96% этиловый спирт (6–10% от объема кисты), в который добавляют 5% раствор йода [16, 66, 68], миноциклина гидрохлорид [38, 87], рентгеноконтрастные вещества (верографин, урографин) [8], уксусную кислоту [37]. Целью чрескожного пункционного склерозирующего лечения крупных и гигантских непаразитарных кист является превращение истинной кисты в ложную, лишенную эпителиальной выстилки, что ведет к быстрому закрытию и рубцеванию остаточной полости [2, 6, 48]. Учитывая простоту пункционных вмешательств под контролем УЗИ, А.А. Шалимов и соавт. считают этот способ лечения методом выбора. Более крупные кисты необходимо дренировать с помощью стилет-катетеров и проводить пролонгированную склерозирующую терапию. По мнению С.Ф. Yang, применение чрескожных вмешательств при непаразитарных кистах печени является адекватным и окончательным способом мининвазивного лечения заболевания [86].

Рецидив кист при чрескожном пункционном лечении, по данным W.J. Vean, В.А. Rodan, возникает вследствие продолжающейся секреции, т. е. при неполном устранении эпителиальной выстилки [15]. Частота рецидивирования после пункционного дренирования может достигать 100%, что в дальнейшем требует повторных хирургических вмешательств [69]. Кроме того, при данном методе лечения не представляется возможной полноценная ревизия полости кисты на предмет наличия в ней желчных протоков, сосудистых структур, а следовательно, может повышаться риск развития осложнений.

Многие специалисты сдержанно относятся к пункционному методу лечения [7, 9]. Существует другая, более активная позиция хирургов, заклю-

чающаяся в выполнении пунксионного вмешательства даже при кистах небольших размеров без клинических проявлений. В частности, В.А. Вишнеvский и соавт. предлагают при кистах диаметром от 5 до 10 см выполнять чрескожную пункцию с обработкой полости кисты 96% спиртом или склерозирующей композицией [1, 89].

Пациенты старшей возрастной группы, имеющие крупные и гигантские кисты печени, страдающие тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, дыхательная недостаточность, сахарный диабет), нередко перенесшие в прошлом операции на органах брюшной полости, при наличии противопоказаний к лапаротомному или лапароскопическому вмешательству нуждаются в чрескожном пунксионном склерозирующем лечении кист под ультразвуковым контролем с использованием только местной анестезии. При этих вмешательствах существенно уменьшается операционная травма, устраняются факторы риска, присущие лапароскопическим и открытым операциям, но увеличивается время до полного излечения за счет медленного рубцевания остаточной полости кисты. Таким образом, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний малоинвазивные методы лечения являются методом выбора и часто позволяют избежать опасного для данного пациента хирургического вмешательства. При инфицированных кистах печени адекватное дренирование сочетается с антибактериальной терапией [80].

При лапароскопическом удалении экстрапаренхиматозной стенки кисты остаточную полость внимательно осматривают с целью выявления мелких желчных ходов, а также крупных сосудов и протоков в непосредственной близости от имеющейся полости. Рецидив кистозных образований может быть предупрежден посредством полной эксцизии экстрапаренхиматозной части кисты с прилегающей печеночной паренхимой [52, 53, 83, 84]. Для повышения радикальности операции проводят деэпителизацию оставшейся эпителиальной выстилки аргонным коагулятором, расфокусированным лучом CO₂ лазера либо электрокоагулятором в режиме «spray» [1, 9, 46]. Глубокие интрапаренхиматозные кисты пунктируют под контролем лапароскопического УЗИ с последующей деэпителизацией 1–3% раствором этоксисклерола или 96% спиртом с экспозицией 10–15 мин [15].

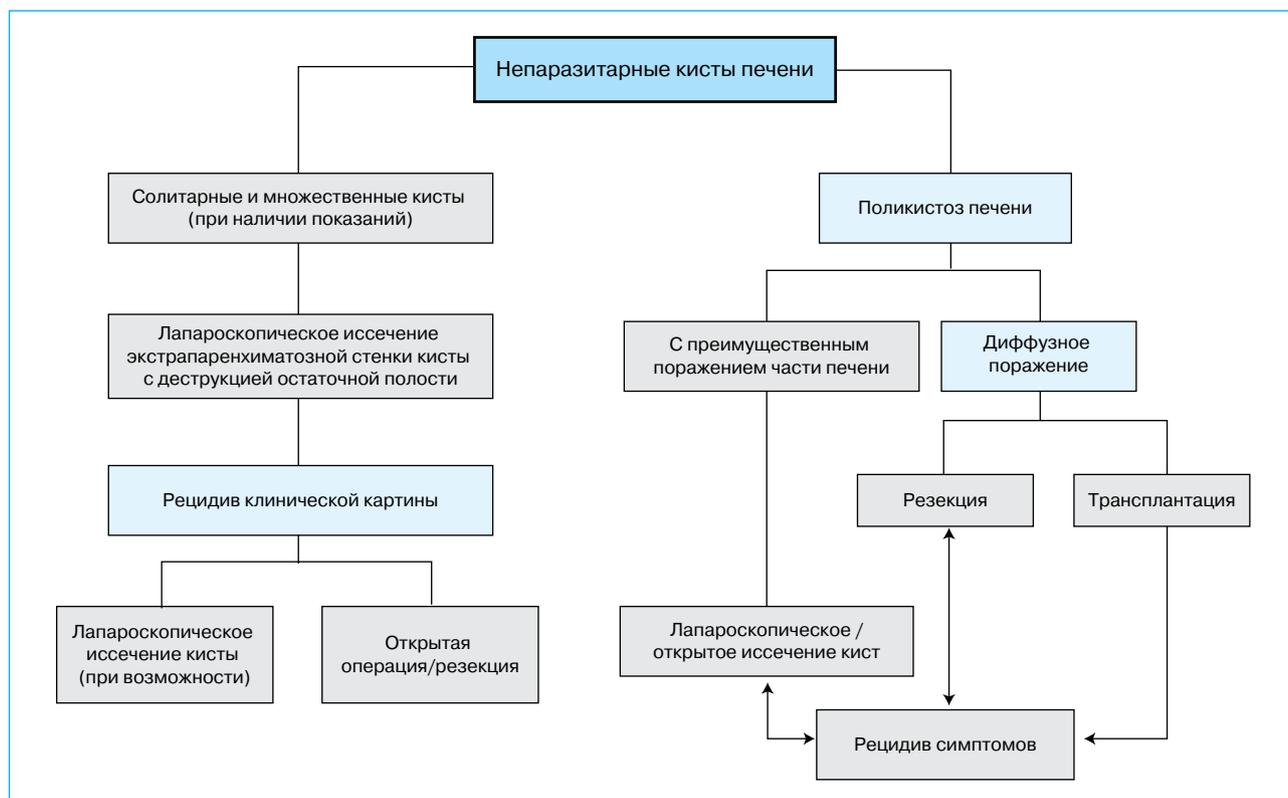
Несмотря на существующее мнение о технической сложности лапароскопического вмешательства, даже для хирургов с большим хирургическим и лапароскопическим опытом, данный способ лечения является оптимальным [22, 61, 75, 79, 81, 84]. Основными преимуществами при этом являются малая травматичность, низкая частота рецидивирования (0–4%) и минимальный

срок госпитализации (4 дня) [13, 42, 53, 62, 65, 71, 77, 88]. Иногда использование указанной методики существенно затруднено при кистозных образованиях, локализованных по заднедиафрагмальной поверхности VII–VIII сегментов печени [64, 83]. В этой ситуации необходимы специальные приемы и частичная мобилизация печени. Раннее проявление сращений между стенкой кисты и диафрагмой повышает риск формирования остаточной полости, которая при неадекватном дренировании, недостаточном иссечении стенки кисты и неполноценной деэпителизации может достигать больших размеров [65].

При поликистозе печени основополагающими в выборе метода лечения являются количество, размер и локализация кист. Состояние пациентов следует оценивать по основным симптомам и степени нетрудоспособности, по печеночной и почечной дисфункции. Целесообразно определение типа заболевания по классификации Gigot для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике [32]. В настоящее время лапароскопическая сегментэктомия с фенестрацией кист при поликистозе представляет надежный и успешный метод терапии в 100% случаев [19, 28].

Традиционные открытые операции включают различный объем — от иссечения экстрапаренхиматозной стенки кисты до резекции печени. Наиболее радикальными вмешательствами при лечении непаразитарных кист являются перицистэктомия и резекция печени. Перицистэктомия правомочна при незначительных размерах кисты с большим экстрапеченочным объемом стенки, что встречается относительно редко. Необходимость атипичных резекций печени возникает у очень небольшого количества пациентов с подобным заболеванием [27, 65, 78, 81]. Некоторые авторы при воспалительных кистах с мутным содержимым считают оправданным выполнение лобэктомии или наложение анастомоза между кистой и петлей тонкой кишки по Roux. В последние годы от данного способа лечения пришлось отказаться ввиду возможного рефлюкса кишечного содержимого в полость кисты при цистоэнтероанастомозе и малой эффективности методики [57]. Основным стандартом считается открытая фенестрация, техника которой впервые была описана Т.У. Lin и соавт. в 1968 г. [50].

Показания к резекции печени при поликистозе резко ограничены вследствие небольшого объема функционирующей паренхимы и травматичности вмешательства. В случае выраженной атрофии паренхимы возможно выполнение неанатомической и краевой резекции печени. При поликистозе проводятся следующие хирургические вмешательства: иссечение стенок кист с фенестрацией, перицистэктомия, резекция печени, сочетанные операции, чрескожные пункции кист [27]. При I типе поликистоза (по классификации Gigot) оператив-



Хирургическая тактика при непаразитарных кистах печени (М. Тамага с изменениями) [59]

ное вмешательство не показано. Для пациентов со II типом поликистоза (88,9%) оптимальным способом терапии является сочетание резекции печени с фенестрацией [43, 44]. Однако вышеуказанные методы при данном типе поражения являются паллиативными, и только трансплантация печени может привести к окончательному

излечению [72]. При поликистозе III типа, т. е. когда имеет место массивное поражение паренхимы (>70%), трансплантации печени альтернативы нет. Алгоритм оперативного лечения может быть представлен в виде таблицы (см. рисунок).

Отдаленные результаты лечения при непаразитарных кистах печени и поликистозе

Автор (год публикации)	Учреждение	Количество больных	Успешные результаты лечения	
			простых кист	поли- кистоза
Morino M. et al. (1994) [56]	University of Torino, Italy	17	100%	40%
Hansen P. et al. (1997) [35]	University of California, San Francisco, United States	19	94%	0%
Fabiani P. et al. (1997) [24]	University of Nice, France	10	100%	N/A
Martin I.J. et al. (1998) [51]	Royal Infirmary, Edinburgh, Scotland	38	92%	39%
Katkhouda N. et al. (1999) [41]	University of Southern California, United States	25	100%	89%
Zacherl J. (2000) [88]	University Clinic of Surgery, Vienna, Austria	11	86%	N/A
Fiamingo P. et al. (2003) [25]	University Hospital, Via Giustiniani, Italy	15	89%	50%
Robinson T.N. et al. (2005) [71]	University of Colorado, United States	11	N/A	45%
Konstadoulakis M.M. et al. (2005) [43]	Athens University, Greece	9	N/A	78%
Fabiani P. et al. (2005) [23]	University Nice, France	38	96%	N/A

Непосредственные и отдаленные результаты

У большинства пациентов с кистами печени не отмечается послеоперационных осложнений. В ближайший послеоперационный период возможно развитие асцита (7,8%), появление кровотечений (6,5%), желчеистечения (5,2%) и др. [30, 42, 51].

Оценка отдаленных результатов после различных вмешательств по поводу кист печени остается нелегкой задачей. Данный вопрос необходимо решать основываясь на наличии или отсутствии клинической симптоматики. Сложнее оценить состояние кисты по объему остаточной полости. По мнению J. Zacherl, термин «рецидив» применим лишь к радикальным операциям (резекция печени или перикистэктомия) [88]. Повторное образование кист после фенестрации обусловлено заполнением резидуальной кистозной полости, при этом более подходит понятие «вторичное наполнение кист» [10, 42].

При билиарных кистах печени частота рецидива составляет 0–14%, при поликистозе – 11–60%

Список литературы

1. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени: Руководство для хирургов. – М., 2003. – С. 76–79.
2. Гаврилин А.В., Вишневский В.А., Жаворонкова О.И. Непаразитарные кисты печени // Мед. газета. – 2008. – № 4. – С. 8–9.
3. Заривцацкий М.Ф., Пирожников О.Ю., Мугатаров И.Н., Гаврилов О.В. Принципы лечения непаразитарных кист печени // Вестн. хир. – 2006. – Т. 165, № 4. – С. 31–33.
4. Матевосян Р.В., Харнас С.С., Лотов А.Н. и др. Диагностика и выбор метода хирургического лечения при непаразитарных кистах печени // Хирургия. – 2002. – № 7. – С. 31–36.
5. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В. Доброкачественные очаговые образования печени: возрастные психосоматические аспекты // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 24–28.
6. Нартайлаков М.А. Хирургия объемных образований и повреждений печени // Хирургия печени и желчных путей. – Ростов н/Д, 2007. – С. 188–189.
7. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / Под ред. А.Е. Борисова. – Том I. Хирургия печени. – СПб, 2003. – С. 223–257.
8. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / Под ред. А.Е. Борисова. – Том I. Хирургия печени. – СПб, 2003. – С. 488.
9. Старков Ю.Г., Шишин К.В., Вишневский В.А. и др. Лапароскопические операции при непаразитарных кистах печени // Анналы хир. гепатол. – 2007. – № 1. – С. 36–42.
10. Шишин К.В., Старков Ю.Г., Вишневский В.А. и др. Хирургическое лечение непаразитарных кист печени // Хирургия. – 2006. – № 10. – С. 62–66.
11. Abascal J., Moya M., Martin F. Infection of hepatic cysts in polycystic disease // World J. Surg. – 1984. – N 8. – P. 424–425.
12. Akkriviadis E.A., Steindel H., Ralls P. et al. Spontaneous rupture of nonparasitic cyst of the liver // Gastroenterology. – 1989. – N 97. – P. 213–215.
13. Ammori B.J., Jenkins B.L., Lim P.C. et al. Surgical strategy for cystic diseases of the liver in a western hepatobiliary center // World J. Surg. – 2002. – N 4. – P. 462–469.
14. Aoyagi T., Sasaki F., Okada T. et al. Rapidly enlarging solitary nonparasitic cyst of the liver in a child presenting as acute abdomen // Pediatr. Surg. Int. – 2007. – N 10. – P. 1007–1009.
15. Bean W.J., Rodan B.A. Hepatic cysts: treatment with alcohol // AJR Am. J. Roentgenol. – 1985. – Vol. 144. – P. 237–241.
16. Blonski W.C., Campbell M.S., Faust T., Metz D.C. Successful aspiration and ethanol sclerosis of a large, symptomatic, simple liver cyst: case presentation and review of the literature // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 18. – P. 2949–2954.
17. Brodsky K.S., McWilliams R.R., Amura C.R. et al. Liver cyst cytokines promote endothelial cell proliferation and development // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2009. – Vol. 234, N 10. – P. 1155–1165.
18. Buysse S., Asselah T., Vilgrain V. et al. Acute pulmonary embolism: a rare complication of a large non-parasitic hepatic cyst // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16, N 11. – P. 1241–1244.
19. Carswell K.A., Sagias F.G., Murgatroyd B. et al. Laparoscopic versus open left lateral segmentectomy // BMC Surg. – 2009. – N 9. – P. 14.
20. Cowles R.A., Mullholland M.W. Solitary hepatic cysts // J. Am. Coll. Surg. – 2000. – Vol. 101. – P. 311–321.
21. D'Agata I.D., Jonas M.M., Perez-Atayde A.R., Guay-Woodford L.M. Combined cystic disease of the liver and kidney // Semin. Liver Dis. – 1994. – N 14. – P. 215–228.
22. Ertem M., Uras C., Karahasanoglu T. et al. Laparoscopic approach to hepatic hydatid disease // Dig. Surg. – 1998. – N 15. – P. 333–336.
23. Fabiani P., Iannelli A., Chevallier P. et al. Long-term outcome after laparoscopic fenestration of symptomatic simple cysts of the liver // Br. J. Surg. – 2005. – Vol. 92, N 5 – P. 596–597.

(см. таблицу) [24, 41, 56, 88]. Определяющими факторами при этом являются недостаточное иссечение выступающей части кисты, большие размеры кист, неполноценная деэпителизация, а также поликистозное поражение [65].

Заключение

Среди пациентов с билиарными кистами печени в хирургическом лечении нуждается лишь около 10%, при поликистозе – 20%, остальные подлежат амбулаторному наблюдению. На данный момент нет единой концепции в определении показаний для оперативного вмешательства. Лапароскопическое иссечение экстрапаренхиматозной стенки кисты печени с последующей деструкцией остаточной полости представляет оптимальный вариант лечения билиарных кист с минимальным числом рецидивов.

При поликистозе фенестрация кист с возможной резекцией остается паллиативным методом терапии с высокой частотой рецидивов. Радикальным методом лечения в данном случае является ортотопическая трансплантация печени.

24. *Fabiani P., Mazza D., Toouli J.* et al. Laparoscopic fenestration of symptomatic non-parasitic cysts of the liver // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84, N 3 – P. 321–322.
25. *Fiamingo P., Tedeschi U., Veroux M.* et al. Laparoscopic treatment of simple hepatic cysts and polycystic liver disease // *Surg. Endosc.* – 2003. – N 17. – P. 623–626.
26. *Gaines P.A., Sampson M.A.* The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination // *Br. J. Radiol.* – 1989. – Vol. 62, N 736 – P. 335–337.
27. *Gall T.M., Oniscu G.C., Madhavan K.* et al. Surgical management and longterm follow-up of non-parasitic hepatic cysts // *HPB (Oxford)*. – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 235–241.
28. *Gamblin T.C., Holloway S.E., Heckman J.T., Geller D.A.* Laparoscopic resection of benign hepatic cysts: a new standard // *J. Am. Coll. Surg.* – 2008. – Vol. 207, N 5. – P. 731–736.
29. *Gao H., Wang Y., Wegierski T.* et al. PRKCSH/80KH, the protein mutated in polycystic liver disease, protects polycystin-2/TRPP2 against HERP-mediated degradation // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – N 3. – P. 3.
30. *Garcea G., Pattenden C.J., Stephenson J.* et al. Nine-year single-center experience with nonparasitic liver cysts: diagnosis and management // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, N 1. – P. 185–191.
31. *Gaviser D.* Solitary nonparasitic cysts of the liver // *Minn. Med.* – 1953. – Vol. 36, N 8. – P. 831–836.
32. *Gigot J.F., Hubert C., Banice R., Kendrick M.L.* Laparoscopic management of benign liver diseases: where are we? // *HPB (Oxford)*. – 2004. – Vol. 6, N 4. – P. 197–212.
33. *Gigot J.F., Jadoul P., Que F.* et al. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225. – P. 286–294.
34. *Giuliante F., D'Acapito F., Vellone M.* et al. Risk for laparoscopic fenestration of liver cysts // *Surg. Endosc.* – 2003. – Vol. 17, N 11. – P. 1735–1738.
35. *Hansen P., Bhojru S., Legha P.* et al. Laparoscopic treatment of liver cysts // *J. Gastrointest. Surg.* – 1997. – Vol. 1, N 1. – P. 47–53.
36. *Ikenaga N., Chijiwa K., Otani K.* et al. A case of peribiliary cyst presenting with obstructive jaundice // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13, N 1. – P. 174–176.
37. *Inayoshi A., Sawada T., Azuma K., Yagi Y.* Three cases of nonparasitic liver cyst treated by intracystic instillation of acetic acid under ultrasonic guidance // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* – 1997. – Vol. 94, N 9. – P. 627–631.
38. *Ishii K., Yoshida H., Taniai N.* et al. Infected hepatic cyst treated with percutaneous transhepatic drainage // *J. Nippon Med. Sch.* – 2009. – Vol. 76, N 3. – P. 160–164.
39. *Ishikawa H., Uchida S., Yokokura Y.* et al. Nonparasitic solitary huge liver cysts causing intracystic hemorrhage or obstructive jaundice // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2002. – Vol. 9, N 6. – P. 764–768.
40. *Ito K., Taira K., Arai S.* Intrahepatic bile duct dilatation with a liver cyst and hemangioma: report of a case // *Surg. Today.* – 2009. – Vol. 39, N 3. – P. 256–260.
41. *Kathouda N., Hurwitz M., Gugenheim J.* et al. Laparoscopic management of benign solid and cystic lesions of the liver // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229, N 4. – P. 460–466.
42. *Kathouda N., Mavor E., Gugenheim J., Mouiel J.* Laparoscopic management of benign cystic lesions of the liver // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2000. – Vol. 7, N 2. – P. 212–217.
43. *Konstadoulakis M.M., Gomatos I.P., Albanopoulos K.* et al. Laparoscopic fenestration for the treatment of patients with severe adult polycystic liver disease // *Am. J. Surg.* – 2005. – Vol. 189, N 1. – P. 71–75.
44. *Kornprat P., Cerwenka H., Bacher H.* et al. Surgical therapy options in polycystic liver disease // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2005. – Vol. 117, N 5–6. – P. 215–258.
45. *Kwok M.K., Lewin K.J.* Massive hepatomegaly in adult polycystic liver disease // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1988. – Vol. 12, N 4. – P. 321–324.
46. *Kwon A.H., Matsui Y., Inui H.* et al. Laparoscopic treatment using an argon beam coagulator for nonparasitic liver cysts // *Am. J. Surg.* – 2003. – Vol. 185, N 3. – P. 273–277.
47. *Larssen T.B., Rorvik J., Hoff S.R.* et al. The occurrence of asymptomatic and symptomatic simple hepatic cysts. A prospective, hospital-based study // *Clin. Radiol.* – 2005. – Vol. 60, N 9. – P. 1026–1029.
48. *Larssen T.B., Rorvik J., Horn A.* et al. Biochemical and cytologic analysis of cystic contents in benign non-parasitic symptomatic hepatic cysts before and after ethanol sclerotherapy // *Acta Radiol.* – 2004. – Vol. 45, N 5. – P. 504–509.
49. *Leung T.K., Lee C.M., Chen H.C.* Fatal thrombotic complications of hepatic cystic compression of the inferior vena: a case report // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 11. – P. 1728–1729.
50. *Lin T.Y., Chen C.C., Wang S.M.* Treatment of non-parasitic cystic disease of the liver: a new approach to therapy with polycystic liver // *Ann. Surg.* – 1968. – Vol. 168. – P. 921–927.
51. *Martin I.J., McKinley A.J., Currie E.J.* et al. Tailoring the management of nonparasitic liver cysts // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, N 2. – P. 167–172.
52. *Mekeel K.L., Moss A.A., Reddy K.S.* et al. Laparoscopic fenestration of giant hepatic cysts // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2008. – Vol. 18, N 5. – P. 511–513.
53. *Mimatsu K., Oida T., Kawasaki A.* et al. Long-term outcome of laparoscopic deroofting for symptomatic nonparasitic liver cysts // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56, N 91–92. – P. 850–853.
54. *Miyamoto M., Oka M., Izumiya T.* et al. Nonparasitic solitary giant hepatic cyst causing obstructive jaundice was successfully treated with monoethanolamine oleate // *Intern. Med.* – 2006. – Vol. 45, N 9. – P. 6621–6625.
55. *Mori T., Abe N., Sugiyama M., Atomi Y.* Laparoscopic hepatobiliary and pancreatic surgery: an overview // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2002. – Vol. 9, N 6. – P. 710–722.
56. *Morino M., De Giuli M., Festa V., Garrone C.* Laparoscopic management of symptomatic nonparasitic cysts of the liver. Indications and results // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 219, N 2. – P. 157–164.
57. *Nelson J., Davidson D., McKittrick J.E.* Simple surgical treatment of nonparasitic hepatic cysts // *Am. Surg.* – 1992. – Vol. 58, N 12. – P. 755–757.
58. *Neri V., Ambrosi A., Fersini A.* et al. Laparoscopic treatment of biliary cysts: short- and medium-term results // *HPB.* – 2006. – N 8. – P. 306–310.
59. *Oniscu G.C., Madhavan K., Parks R.W., Garden O.J.* Surgical management and longterm follow-up of non-parasitic hepatic cysts // *HPB (Oxford)*. – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 235–241.
60. *Otani Y., Takayasu H., Ishimaru Y.* et al. Secretion and expression of epithelial markers supports the biliary origin of solitary nonparasitic cyst of the liver in infancy // *J. Pediatr. Surg.* – 2005. – Vol. 40, N 12. – P. 27–30.
61. *Palanivelu C., Jani K., Malladi V.* Laparoscopic management of benign nonparasitic hepatic cysts: A prospective nonrandomized study // *South Med. J.* – 2006. – Vol. 99, N 10. – P. 1063–1067.
62. *Palanivelu C., Rangarajan M., Senthilkumar R., Madankumar M.V.* Laparoscopic management of symptomatic multiple hepatic cysts: a combination of deroofting and radical excision // *JLS.* – 2007. – Vol. 11, N 4. – P. 466–469.

63. Parenti R., Leone V., Del Buono G. et al. Obstructive jaundice caused by solitary nonparasitic cyst of the liver // *Minerva Chir.* – 1991. – Vol. 46, N 6. – P. 273–277.
64. Paclidis T.E. The role of laparoscopy in the management of segment VII nonparasitic liver cyst // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* – 2006. – Vol. 16, N 1. – P. 81.
65. Petri A., Höhn J., Makula E. et al. Experience with different methods of treatment of nonparasitic liver cysts // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 387, N 5–6. – P. 229–233.
66. Plard L., Guedin P., Le Pennec V., Chiche L. Hepatic cysts: diagnosis and management // *J. Chir. (Paris).* – 2008. – Vol. 145, N 3. – P. 217–225.
67. Poggi G., Gatti C., Delmonte A. et al. Spontaneous rupture of non-parasitic hepatic cyst // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60, N 1. – P. 99–103.
68. Poźniczek M., Wysocki A., Bobrzyński A. et al. Sclerosant therapy as first-line treatment for solitary liver cysts // *Dig. Surg.* – 2004. – Vol. 21, N 5–6. – P. 452–454.
69. Regev A., Reddy K.R., Berho M. et al. Large cystic lesions of the liver in adults: a 15-year experience in a tertiary center // *J. Am. Coll. Surg.* – 2001. – Vol. 193, N 1. – P. 36–45.
70. Robert T., Russel C. Write Pinson. Surgical management of polycystic liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 38. – P. 5052–5059.
71. Robinson T.N., Stiegmann G.V., Everson G.T. Laparoscopic palliation of polycystic liver disease // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19, N 1. – P. 130–132.
72. Russell R.T., Pinson C.W. Surgical management of polycystic liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 38. – P. 5052–5059.
73. Saini S., Mueller P.R., Ferrucci J.T.Jr. et al. Percutaneous aspiration of hepatic cysts does not provide definitive therapy // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1983. – Vol. 141, N 3. – P. 559–560.
74. Salemis N.S., Georgoulis E., Gourgiotis S., Tsohataridis E. Spontaneous rupture of a giant non parasitic hepatic cyst presenting as an acute surgical abdomen // *Ann. Hepatol.* – 2007. – Vol. 6, N 3. – P. 190–193.
75. Sendt W., Weber T., Retschke S., Altendorf-Hofmann A. Symptomatic non-parasitic liver cysts: early and long-term results of surgical management // *Zentralbl. Chir.* – 2009. – Vol. 134, N 2. – P. 149–154.
76. Sheresta R., McKinley C., Russ P. et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant disease // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26, N 5. – P. 1282–1286.
77. Szabó L.S., Takács I., Arkosy P. et al. Laparoscopic treatment of nonparasitic hepatic cysts // *Surg Endosc.* – 2006. – Vol. 20, N 4. – P. 595–597.
78. Takahashi G., Yoshida H., Mamada Y. et al. Intracystic hemorrhage of a large simple hepatic cyst // *J. Nippon Med. Sch.* – 2008. – Vol. 75, N 5. – P. 302–305.
79. Tan Y.M., Chung A., Mack P. et al. Role of fenestration and resection for symptomatic solitary liver cysts // *ANZ J Surg.* – 2005. – Vol. 75, N 7. – P. 577–580.
80. Telenti A., Torres V.E., Gross J.B.Jr. et al. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Mayo Clin Proc.* – 1990. – Vol. 65. – P. 933–942.
81. Tocchi A., Mazzoni G., Costa G. et al. Symptomatic non-parasitic hepatic cysts // *JAMA.* – 2002. – Vol. 137. – P. 154–158.
82. Tucker O.N., Smith J., Fenlon H.M., McEntee G.P. Giant solitary non-parasitic cyst of the liver // *Ir. J. Med. Sci.* – 2005. – Vol. 174, N 2. – P. 60–62.
83. Weber T., Sendt W., Scheele J. Laparoscopic unroofing of nonparasitic liver cysts within segments VII and VIII: technical considerations // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2004. – Vol. 14, N 1. – P. 37–42.
84. Yamada T., Furukawa K., Yokoi K. et al. Liver cyst with biliary communication successfully treated with laparoscopic deroofing: a case report // *J. Nippon Med. Sch.* – 2009. – Vol. 76, N 2. – P. 103–108.
85. Yamaguchi M., Kuzume M., Matsumoto T. et al. Spontaneous rupture of a nonparasitic liver cyst complicated by intracystic hemorrhage // *J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34, N 5. – P. 645–648.
86. Yang C.F., Liang H.L., Pan H.B. et al. Single-session prolonged alcohol-retention sclerotherapy for large hepatic cysts // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2006. – Vol. 187, N 4. – P. 940–943.
87. Yoshida H., Onda M., Tajiry T. et al. Long-term results of multiple monocycline hydrochloride injections for the treatment of symptomatic solitary hepatic cyst // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 595–598.
88. Zacherl J., Scheuba C., Imhof M. et al. Long-term results after laparoscopic unroofing of solitary symptomatic congenital liver cysts // *Surg. Endosc.* – 2000. – Vol. 14, N 1. – P. 59–62.
89. Zerem E., Imamović G., Omerović S. Percutaneous treatment of symptomatic non-parasitic benign liver cysts: single-session alcohol sclerotherapy versus prolonged catheter drainage with negative pressure // *Eur. Radiol.* – 2008. – Vol. 18, N 2. – P. 400–406.
90. Zhang Y.L., Yuan L., Shen F., Wang Y. Hemorrhagic hepatic cysts mimicking biliary cystadenoma // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 36. – P. 4601–4603.

УДК [616.36-092:612.017.1]-092.9

Влияние на экспериментальную иммунную патологию печени ингибитора активации ядерного транскрипционного фактора κB — куркумина

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

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

The effect of nuclear transcriptional factor κB activation inhibitor – curcumine on the experimental immune liver disease

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

Цель исследования. Изучить на двух моделях иммунного гепатита у мышей (Т-клеточного и антительного генеза) повреждение печени, активность и гибель ее иммунокомпетентных клеток, тимуса и селезенки, а также влияние ингибитора активации NF- κB куркумина на развитие патологического процесса.

Материал и методы. Иммунное поражение печени у мышей линии СВА вызывали с помощью Т-клеточного митогена конканавалина А и ксеногенных противопеченочных антител. Исследования проводили с применением гистологического, цитологического и биохимического методов.

Результаты. В сравнительных исследованиях выявлены особенности развития гепатита клеточного и антительного генеза. При Т-клеточном гепатите более выражены цитолитический компонент поражения печени, первичный и вторичный некроз клеток, угнетение фагоцитарной активности макрофагов, что создает предпосылки для усиления воспаления. При гепатите антительного генеза, по крайней мере на ранних этапах, выражены сосудистые и иммунные реакции на территории печени.

Заключение. Ингибитор активации NF- κB куркумин уменьшает предпосылки для развития воспалительных реакций при экспериментальном Т-клеточном гепатите, а также оказывает протективное действие на печень.

Ключевые слова: экспериментальный иммунный гепатит, конканавалин А, противопеченочные антитела.

Aim of investigation. To study at two models of immune hepatitis (T-cellular and antibody origin) in mice damage of the liver, activity and destruction of its immunocompetent cells, thymus gland and the spleen, as well as the effect of curcumine — inhibitor of NF- κB activation on development of pathological process.

Material and methods. An immune lesion of the liver in mice of CBA line was invoked by T-cellular mitogen concanavalin A and xenogenic anti-liver antibodies. Study was carried out with application of histological, cytological and biochemical methods.

Results. In comparative studies features of hepatitis development of cellular and antibody origin were revealed. At T-cellular hepatitis cytolytic component of liver lesion, primary and secondary cell necrosis, depression of cytophagous activity of macrophages that causes preconditions for enhancement of inflammation were more intensive. At hepatitis of antibody origin, at least at early stages, vascular and immunological reactions are expressed in the liver.

Conclusion. Curcumine, the inhibitor of NF- κB activation reduces preconditions for development of inflammatory response at experimental T-cellular hepatitis, and has protective action for the liver.

Key words: experimental immune hepatitis, concanavalin A, anti-liver antibodies.

Павлович Светлана Ивановна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; контактная информация для переписки — spravl@biph.kiev.ua, tas@biph.kiev.ua, отдел иммунологии и цитотоксических сывороток, Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, ул. Богомольца 4, Киев 01024, Украина

Иммунное воспаление играет существенную роль в механизмах аутоиммунных заболеваний печени (первичный билиарный цирроз, аутоиммунные гепатиты типа 1 и 2, первичный склерозирующий холангит), а также при других видах ее патологии. Установлено участие Т-клеток, в частности Т-хелперов и натуральных киллеров Т-клеток, в патогенезе аутоиммунного гепатита [8, 16, 22]. Об участии гуморального звена иммунной системы в повреждении печени свидетельствуют гипергаммаглобулинемия, присутствие противопеченочных антител и повышение количества плазмочитов в органе [7, 16, 22]. Роль и соотношение клеточных и гуморальных факторов в развитии аутоиммунных заболеваний печени могут определять стратегию терапевтических воздействий и требуют дальнейшего изучения.

Одним из фундаментальных механизмов функционирования иммунной системы, нарушение которого может приводить к аутоиммунной патологии, является поддержание клеточного гомеостаза, необходимого баланса между пролиферацией, дифференциацией, активацией и гибелью иммунокомпетентных клеток, в частности в печени. Особенно важно изучать соотношение апоптотического и некротического путей клеточной гибели, поскольку некроз клеток в отличие от апоптоза способствует развитию воспаления.

Существующие экспериментальные модели аутоиммунного поражения печени не отражают полностью развитие аутоиммунной патологии у человека, но тем не менее позволяют отделить и изучить роль того или иного компонента иммунного воздействия, в частности механизмов, опосредованных Т-клетками или антителами. Признанной моделью иммунного гепатита у мышей стало применение Т-клеточного митогена — *конканавалина А* (КонаА) [20, 21]. Печень богата иммунокомпетентными клетками, поскольку на ее территории разворачиваются реакции защиты организма, связанные с поступлением из кишечника бактерий, токсинов, пищевых антигенов. Кроме того, в печени накапливаются Т-лимфоциты как следствие ее специфического кровоснабжения и функции по удалению активированных Т-клеток. Все это приводит к тому, что активация лимфоцитов КонаА вызывает провоспалительный цитокиновый ответ и агрессию лимфоцитов относительно паренхимы. С целью воспроизведения иммунного гепатита антительного генеза применяют ксеногенные противопеченочные антитела [1].

Одним из кардинальных регуляторов воспалительной реакции является *ядерный фактор kappa B* (NF-κB), который активирует экспрессию генов провоспалительных медиаторов — цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α), а также молекул адгезии, индуцибельных циклооксигеназы и NO-синтазы [11, 13, 14]. ИЛ-1 и ФНО-α,

в свою очередь, активируют NF-κB, что может приводить к порочному кругу усиления воспалительного процесса.

Блокада активации NF-κB может оказаться перспективным методом терапии, однако требует тщательного изучения, поскольку роль NF-κB, по крайней мере в печени, многогранна. Наряду с провоспалительным действием он способствует выживанию гепатоцитов, ингибируя их апоптотическую гибель через транскрипционную индукцию различных супрессоров апоптоза [15, 23]. Показано, что NF-κB может быть как про-, так и антиапоптотическим фактором в зависимости от природы сигналов клеточной гибели.

Одним из ингибиторов активации NF-κB является куркумин, биологически активный компонент растения *Curcuma longa L.* Куркумин угнетает экспрессию генов ФНО-α и индуцибельной циклооксигеназы, действует как антиоксидант и модулятор пролиферации и апоптоза клеток [17]. Протективное действие блокаторов активации NF-κB было установлено в эксперименте при различных поражениях печени — токсическом, вызванном введением четыреххлористого углерода, при ишемии-реперфузии, стеатогепатите [14, 17, 18], а также на моделях аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, иммунный артрит [6, 11]. Влияние ингибиторов активации NF-κB при аутоиммунной патологии печени изучено недостаточно.

Целью наших исследований было изучить на двух моделях иммунного гепатита у мышей (Т-клеточного и антительного генеза) повреждение печени, активность и гибель ее иммунокомпетентных клеток, тимуса и селезенки, а также влияние ингибитора активации NF-κB куркумина на развитие патологического процесса.

Материал и методы исследования

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

Ксеногенные противопеченочные антитела получали путем внутривенной иммунизации кроликов породы шиншилла экстрактом мышинной печени. Из сыворотки крови иммунизированных кроликов с титром противопеченочных антител по реакции связывания комплекса 1:400–1:640 путем высаливания сернокислым аммонием выделяли гамма-глобулиновую фракцию, которую использовали в качестве противопеченочных антител [1].

Иммунное повреждение печени Т-клеточного или антительного генеза вызывали однократным внутривенным введением КонаА (Sigma, USA) в

дозе 0,6 мг на 20 г массы тела или противопеченочных антител в дозе 4,5 мг белка на 20 г массы тела соответственно. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Исследования проводили через 20 ч. Куркумин (Sigma, USA) суспендировали в 5% этаноле и вводили внутривентрикулярно (2 мг/20 г) за 2 ч до введения КонА или антител и через 1 ч после. Контрольным животным вводили растворитель куркумина – 5% этанол.

Активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) и *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в сыворотке крови определяли по общепринятой методике [2]. Гистологическое исследование печени проводили на парафиновых срезах при окраске гематоксилином и эозином. Оценивали диффузную (количество лейкоцитов в 10 полях зрения $\times 40$) и очаговую (количество инфильтратов в 10 полях зрения $\times 20$) инфильтрацию печени. Из печени выделяли мононуклеарные клетки [9], подсчитывали количество больших, средних и малых лимфоцитов, плазмочитов. Иммунофлуоресцентным методом определяли количество мононуклеаров, экспрессирующих ядерный антиген пролиферирующих клеток (с помощью моноклональных антител ИПО-38). Апоптотическую и некротическую гибель мононуклеаров печени, а также клеток, выделенных из тимуса и селезенки, изучали путем прижизненной двойной окраски флуоресцентными красителями нуклеиновых кислот Хёхст 33342 и йодид пропидиума [19].

Все данные, выраженные в процентах, подвергали арксинус-преобразованию Фишера [3]. Для статистической обработки использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с дальнейшим сравнением средних значений по тесту Фишера с использованием программы «STATISTICA-6».

Результаты исследования и их обсуждение

Введение как КонА, так и противопеченочных антител приводило к повышению активности АлАТ в сыворотке крови, в большей степени выраженному при КонА (рис. 1). Показатель АсАТ повышался в равной степени – с $2,0 \pm 0,2$ мМ/л в час в контроле до $2,9 \pm 0,3$ и $3,0 \pm 0,5$ при действии КонА и антител соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). Активность ЩФ повышалась лишь при введении антител – с $2,1 \pm 0,1$ мМ/л в час в контроле до $2,9 \pm 0,1$ при действии антител ($p < 0,001$).

Гистоструктурные изменения в печени при введении КонА и антител имели черты как сходства, так и различия. Для обоих видов поражения была характерна белковая дистрофия паренхимы с цитоллизом и некробиозом отдельных клеток и

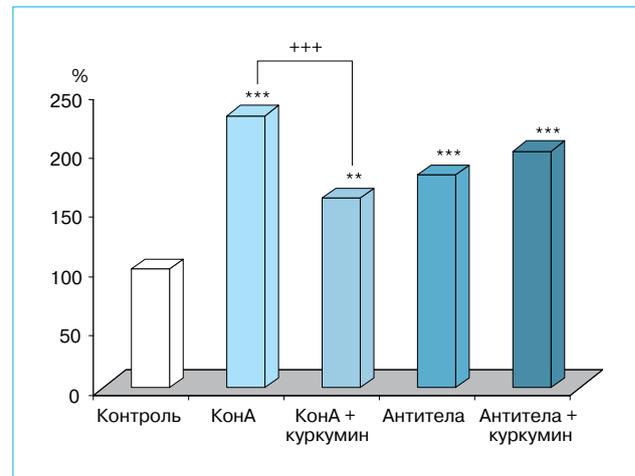


Рис. 1. Изменение активности АлАТ в сыворотке крови мышей (процент от контрольного уровня) при введении КонА и противопеченочных антител, а также при действии куркумина в этих условиях ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к контролю, *** $p < 0,001$ по отношению к действию КонА

нарушением микроциркуляции. Однако при введении КонА более отчетливо проявлялся цитолитический компонент повреждения печени, тогда как при введении антител преобладали дисциркуляторные изменения. При обоих воздействиях увеличивалась диффузная и очаговая инфильтрация печени лейкоцитами (рис. 2). Анализ распределения инфильтратов на категории по количеству клеток в них показал, что при двух видах иммунного поражения увеличивалось количество многоклеточных и уменьшалось количество малоклеточных инфильтратов, но более выраженным такое перераспределение наблюдалось в условиях введения антител: количество инфильтратов с более чем 50 клетками было большим, чем при

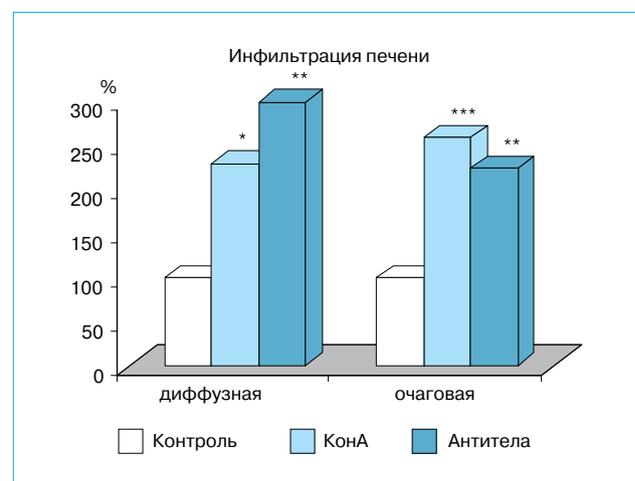


Рис. 2. Диффузная (количество лейкоцитов в 10 полях зрения $\times 40$) и очаговая (количество инфильтратов в 10 полях зрения $\times 20$) инфильтрация печени при действии КонА и противопеченочных антител По оси ординат – процент от уровня контроля. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ по отношению к контролю

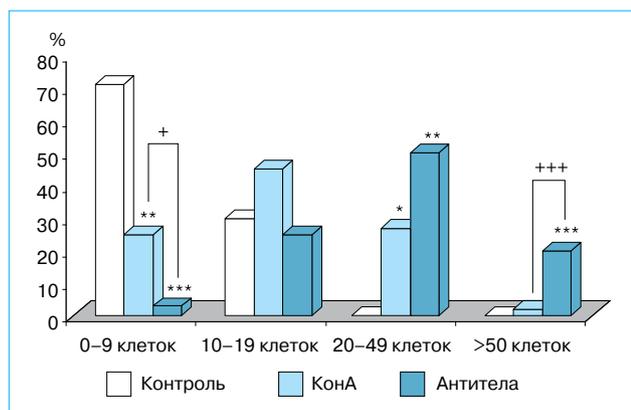


Рис. 3. Распределение инфильтратов по количеству клеток в них при действии КонА и противопеченочных антител

По оси ординат — процент от общего количества инфильтратов. По оси абсцисс — количество клеток в инфильтратах разных категорий. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к контролю, + $p < 0,05$, +++ $p < 0,001$ по отношению к действию КонА

введении КонА ($p < 0,001$) — рис. 3. При этом чаще отмечалось присутствие отдельных плазмочитов и эозинофилов в составе инфильтратов смешанного типа, что является признаком активации иммунных процессов.

При введении антител в отличие от КонА выявлено увеличение количества плазмочитов в составе мононуклеаров, выделенных из печени ($0,09 \pm 0,01\%$ в контроле, $1,02 \pm 0,38\%$ при введении антител, $p < 0,01$; $0,47 \pm 0,20\%$ при действии КонА). Только при введении антител обнаруживалось перераспределение субпопуляций лимфоцитов печени в сторону увеличения процента малых, более дифференцированных лимфоцитов (рис. 4). Установлено усиление пролиферации мононук-

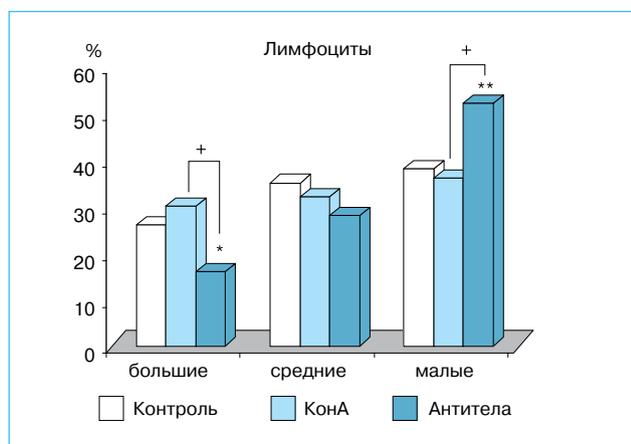


Рис. 4. Влияние КонА и противопеченочных антител на количество больших, средних и малых лимфоцитов в мононуклеарных клетках печени

По оси ординат — процент от количества лимфоцитов, выделенных из печени. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по отношению к контролю, + $p < 0,05$ по отношению к действию КонА

леаров печени при обоих видах ее иммунного поражения: количество клеток, экспрессирующих специфический для пролиферирующих клеток антиген, возрастало с $13,9 \pm 0,9\%$ в контроле до $31,4 \pm 1,8$ и $34,4 \pm 2,5\%$ при действии КонА и антител соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Известно, что пролиферация и активация иммунокомпетентных клеток приводит к усилению клеточной гибели. Это один из базовых механизмов поддержания клеточного гомеостаза и ограничения чрезмерного развития иммунных реакций. Наши исследования выявили увеличение апоптоза мононуклеаров печени с $17,1 \pm 2,6\%$ в контроле до $34,1 \pm 2,2$ и $25,5 \pm 2,8\%$ при введении КонА и антител соответственно ($p < 0,05$ по отношению к контролю в обоих случаях), однако в большей степени апоптоз усиливался при КонА ($p < 0,05$ при сравнении с действием антител).

Ранее мы показали, что при иммунном поражении печени процент мононуклеаров, экспрессирующих Fas-рецептор апоптоза, увеличивался в большей степени при введении КонА, чем при введении антител [4]. В отличие от антител введение КонА усиливало гибель клеток и по некротическому пути. При этом увеличивалось количество мононуклеаров с цитологическими признаками первичного некроза — с $2,2 \pm 0,4\%$ в контроле до $10,4 \pm 1,0\%$ при введении КонА ($p < 0,001$), а также вторичного постапоптотического некроза с фрагментированными ядрами и повреждением плазматической мембраны — с $0,25 \pm 0,17\%$ в контроле до $1,32 \pm 0,41\%$ ($p < 0,05$).

Реакция центрального и периферического органов иммунитета — тимуса и селезенки — при введении КонА и антител также была различной. Только при КонА резко снижалась масса тимуса и уменьшалось количество клеток в нем. Иммунокомпетентные клетки при КонА гибли как по апоптотическому, так и по некротическому пути, наблюдалось усиление первичного и вторичного некроза (рис. 5). Такое усиление некротических процессов при действии КонА приводило к развитию воспаления в организме, подтверждением чего является увеличение процента нейтрофилов, в том числе палочкоядерных, — с $3,1 \pm 0,5\%$ в контроле до $28,0 \pm 2,1\%$ при КонА ($p < 0,001$) при снижении процента лимфоцитов.

Как продемонстрировали наши предыдущие исследования, реакция перитонеальных макрофагов при двух видах иммунного повреждения печени была разнонаправленной [5]: при КонА фагоцитарная активность снижалась, при введении противопеченочных антител повышалась. Учитывая полифункциональность макрофагов, можно предположить, что при КонА-индуцированном гепатите уменьшение их фагоцитарной активности будет способствовать снижению элиминации некротических клеток, что приведет к значительному усилению воспаления. В то же

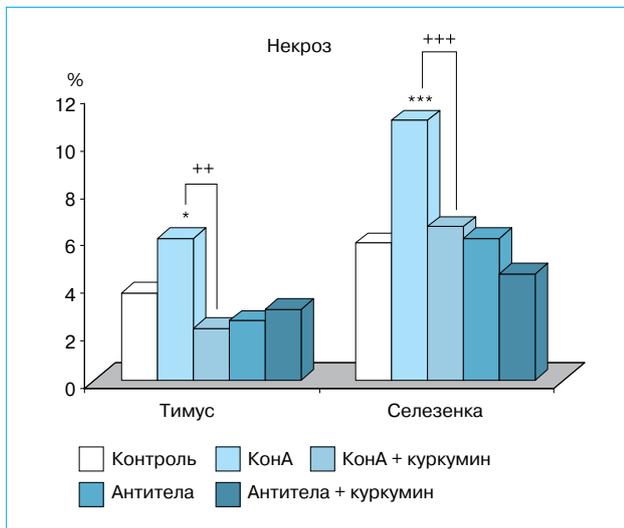


Рис. 5. Некротическая гибель клеток тимуса и селезенки при действии куркумина в условиях введения КонА и противопеченочных антител

По оси ординат – процент от общего количества клеток. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по отношению к контролю, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к действию КонА

время введение антител, которые являются мощными опсонинами и активаторами макрофагов, может вызвать активацию иммунных процессов, в том числе на территории печени, что мы видели по другим показателям.

Представленные данные свидетельствуют, что при иммунной патологии Т-клеточного или антительного генеза помимо общих черт повреждения печени и гибели иммунокомпетентных клеток имеются и существенные различия. Так, в первом случае (введение КонА) в изменении гистоструктуры печени преобладал цитолитический компонент, что отражается на более значительном повышении активности АлАТ в сыворотке крови. Наряду с апоптотической гибелью клеток наблюдается и их некроз, который является предпосылкой развития воспалительных реакций, что и проявляется в существенном изменении лейкограммы крови. При иммунной патологии антительного генеза более выражены изменения сосудистого русла и предпосылки для развития иммунных реакций на территории печени (пролиферация мононуклеаров, образование многоклеточных смешанных инфильтратов, увеличение количества плазмочитов, активация макрофагов).

Список литературы

1. Алексеева И.Н. Противопеченочные антитела и функции печени. – Киев: Наукова думка, 1980. – 184 с.
2. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 912 с.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 293 с.

Ингибитор активации NF- κ B куркумин оказывал протективное действие на печень (по данным активности АлАТ) только при введении КонА (см. рис. 1). При этом снижалась гибель клеток тимуса и селезенки по некротическому пути (см. рис. 5). Куркумин ослаблял воспалительную реакцию по показателям лейкограммы крови: снижалось количество палочкоядерных нейтрофилов – с $28,0 \pm 2,1\%$ при КонА до $17,7 \pm 1,7\%$ при действии куркумина ($p < 0,001$). При введении куркумина на фоне противопеченочных антител существенных изменений этих параметров не происходило. Таким образом, протективное действие куркумина проявлялось только в условиях выраженных воспалительных реакций. Эти наши наблюдения могут быть сопоставлены с данными литературы о том, что куркумин обладает более выраженным противовоспалительным действием при остром воспалении и вдвое меньшим – при хроническом процессе [10, 12].

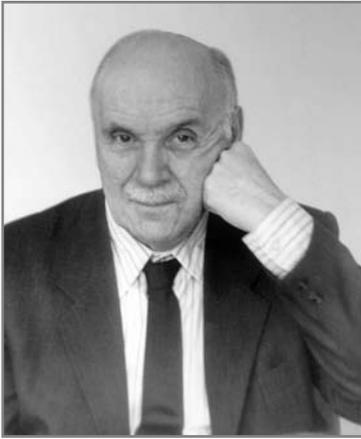
Выявленные различия в развитии иммунного гепатита Т-клеточного и антительного генеза свидетельствуют о том, что эти два вида иммунного поражения печени в значительной степени опосредуются разными сигнальными механизмами. Известно, что активация Т-клеток митогеном КонА приводит к синтезу ими целого ряда провоспалительных факторов, в первую очередь цитокинов, оказывающих непосредственное влияние на гепатоциты, а также вызывающих активацию NF- κ B и усиление каскада воспалительных как про-, так и антиапоптотических сигналов [13, 20, 23]. При иммунном поражении печени антителами, по крайней мере на ранних этапах, более важным патогенетическим фактором является взаимодействие введенных ксеногенных антител с антигенами печени с вовлечением системы комплемента и образованием иммунных комплексов.

Заключение

Полученные данные о протективном действии куркумина на печень представляют экспериментальное обоснование для дальнейшего исследования возможности терапевтического применения ингибитора активации NF- κ B при аутоиммунном гепатите с активацией Т-клеточного звена иммунитета и выраженными воспалительными реакциями.

4. Макогон Н.В., Павлович С.І., Бризгина 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. Мартинова Т.В., Алексеева І.М. Функціональна активність перитонеальних макрофагів у мишей при імунному ушкодженні печінки клітинного та антитіль-

- ного генезу // Физиол. журн. — 2008. — Т. 55, № 1. — С. 36–42.
6. *Cuzzocrea S., Chatterjee P.K., Mazzone E.* et al. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates the development of acute and chronic inflammation // *Br. J. Pharm.* — 2002. — Vol. 135, N 2. — P. 496–510.
 7. *Czaja A.* Autoantibodies in autoimmune liver disease // *Adv. Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 40. — P. 127–164.
 8. *Czaja A.* Current concepts in autoimmune hepatitis // *Ann. Hepatol.* — 2005. — Vol. 4, N 1. — P. 6–24.
 9. *Dong Z.J., Wei H.M., Sun R.* et al. Isolation and dissection of murine hepatic lymphocytes using mechanical dissection for phenotypic and functional analysis of NK1.1+ cells // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10, N 13. — P. 1928–1933.
 10. *Gao X., Kuo J., Jiang H.* et al. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro // *Biochem. Pharm.* — 2004. — Vol. 68. — P. 51–61.
 11. *Jiang H., Deng C.S., Zhang M., Xia J.* Curcumin-attenuated trinitrobenzene sulphonic acid induces chronic colitis by inhibiting expression of cyclooxygenase-2 // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 24. — P. 3848–3853.
 12. *Kang B., Song Y., Kim K.* et al. Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4+ T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages // *British J. Pharm.* — 1999. — Vol. 128, N 2. — P. 380–384.
 13. *Koerber K., Sass G., Kiemer A.K.* et al. In vivo regulation of inducible NO synthase in immune-mediated liver injury in mice // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36, N 5. — P. 1061–1069.
 14. *Leclercq I.A., Farrell G.C., Sempoux C.* et al. Curcumin inhibits NF- κ B activation and reduces the severity of experimental steatohepatitis in mice // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 41, N 6. — P. 926–934.
 15. *Luedde T., Trautwein C.* Intracellular survival pathways in the liver // *Liver International.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1163–1174.
 16. *Mackay I.R.* Hepatoimmunology: a perspective // *Immunol. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 80, N 1. — P. 36–44.
 17. *Reyes-Gordillo K., Segovia J., Shibayama M.* et al. Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NF- κ B proinflammatory cytokines production and oxidative stress // *Biochem. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1770. — P. 989–996.
 18. *Shen S-Q., Zhang Y., Xiang J-J.* et al. Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 13. — P. 1953–1961.
 19. *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.
 20. *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.
 21. *Tiegs G., Hentschel G., Wendel A.* A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by Concanavalin A // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, N 1. — P. 196–203.
 22. *Washington M.K.* Autoimmune liver disease: overlap and outliers // *Modern Pathology.* — 2007. — Vol. 20, N 6. — P. 15–30.
 23. *Wullaert A., van Loo G., Heyninck., Beyaert R.* Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor- κ B: effects on liver homeostasis and beyond // *Endocrine Reviews.* — 2007. — Vol. 28, N 4. — P. 365–386.



Александр Израилевич Хазанов

По традиции ежегодно один из первых выпусков нашего журнала посвящен гепатологии. Многие годы этот номер планировал и готовил профессор **Александр Израилевич Хазанов**, который ушел из жизни в сентябре 2009 г. Александр Израилевич – замечательный врач и чудесный человек – прожил очень интересную и сложную жизнь. В годы Великой Отечественной войны он ушел добровольцем на фронт, защищал Москву, диплом врача получил уже после ранения. Практически вся его профессиональная деятельность была связана с Главным военным клиническим госпиталем им. Н.Н. Бурденко. Весной 1948 г. он стал его сотрудником – был ординатором, старшим ординатором, начальником гастроэнтерологического отделения. В 1956 г. защитил кандидатскую, а в 1982 г. – докторскую диссертацию. Работа в госпитале нашла отражение в его книге «40 лет в Лефортово

на берегу Яузы (записки врача Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко)».

Александр Израилевич внес большой вклад в развитие отечественной гепатологии. Им подробно описаны неконъюгированные гипербилирубинемии, одним из первых он показал связь рака печени с хроническим вирусным гепатитом. Со своими учениками он на протяжении нескольких десятилетий тщательно исследовал этиологическую структуру циррозов печени. Им многое сделано в изучении алкогольной болезни печени. Александр Израилевич – автор руководств и монографий, которые пользуются большой популярностью у врачей и студентов вузов и факультетов последипломного образования. В течение 10 лет Александр Израилевич был строгим и беспристрастным председателем научного комитета ежегодной конференции «Гепатология сегодня», являлся членом редколлегии «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» с момента его основания. Можно бесконечно много писать и говорить о великом труженике и незаурядной личности, каким был Александр Израилевич.

Редакционная коллегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» приносит соболезнование родственникам, коллегам и друзьям Александра Израилевича.

УДК 616.36-06:[615.917:547.262].074

Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени

А.И. Павлов¹, А.И. Хазанов²¹3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого,²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Laboratory diagnostics of alcohol intoxication in patients with alcohol-induced liver disease

A.I. Pavlov, A.I. Khazanov

Цель исследования. Выяснить целесообразность определения углеводно-дефицитного трансферрина для диагностики интоксикации алкоголем.

Материал и методы. На протяжении 1996–2007 гг. изучены 978 больных циррозом печени (ЦП),

Aim of investigation. To evaluate expediency of testing for carbohydrate-deficient transferrin for diagnostics of alcohol intoxication.

Material and methods. For 1996–2007 overall 978 patients with *liver cirrhosis* (LC) were investigated,

Павлов Александр Игоревич – кандидат медицинских наук, старший ординатор 14 гастроэнтерологического отделения ГУП «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ; контактная информация для переписки – Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское ГУП «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ; эл. почта doctor-pavlov@mail.ru

включая 531 больного алкогольным ЦП, 189 пациентов с HBV ЦП и 258 человек с HCV ЦП. Обследованы 103 пациента (разделены на две группы), употреблявших алкоголь, для определения уровня углеводно-дефицитного трансферрина – маркера хронической интоксикации алкоголем. У 56 (54,4%) человек исследовали асиалогликозидный трансферрин, а у 47 (45,6%) – весь спектр дефицита сиаалогликозидного трансферрина: дефицит а-, моно-, ди- и трисиалотрансферрина.

Результаты. Увеличение потребления алкоголя населением страны привело к росту больных алкогольным ЦП. От него умерло в 3,5 раза больше больных (78,0%), чем от всех вирусных ЦП. Результаты этих исследований показали, что при определении только асиалотрансферрина положительный результат был выявлен лишь у 3 (5,4%) больных, поступавших в стационар с выраженными проявлениями острого алкогольного гепатита. При определении суммарного дефицита трансферрина патологические изменения были обнаружены у 36 (76,6%) больных. Это подтверждает достаточно высокую диагностическую способность данного метода в тестировании хронической интоксикации алкоголем.

Заключение. В последнее десятилетие число больных алкогольным ЦП с летальным исходом существенно превысило число умерших больных вирусными ЦП. Определение суммарного дефицита трансферрина является высокоинформативным методом диагностики хронической интоксикации алкоголем.

Ключевые слова: потребление алкоголя, алкогольный цирроз печени, острая и хроническая интоксикация алкоголем, углеводно-дефицитный трансферрин.

including 531 patients with alcoholic LC, 189 patients with HBV-related LC and 258 patients with HCV-related LC. One hundred and three patients taking alcohol (as two subgroups) were tested for carbohydrate-deficient transferrin – a marker of chronic alcohol intoxication. In 56 patients (54,4%) asialoglycoside transferrin was studied, in 47 (45,6%) – all spectrum of sialoglycoside transferrin deficiency: a-, mono-, bi- and three- sialotransferrin deficiency.

Results. Growth of alcohol consumption by population in the country resulted in increase of number of patients with alcohol-induced LC. It account for 3,5 times more deaths (78,0%), than all viral LC. Results of these investigations demonstrated, that at testing only for asialotransferrin positive result was obtained only in 3 (5,4%) patients admitted to the hospital with severe manifestations of acute alcoholic hepatitis. At assessment of integral deficiency of transferrin, changes have been found in 36 (76,6%) patients. It confirms high diagnostic capacity of this method in testing for chronic alcohol intoxication.

Conclusion. In the last decade the number of patients with alcohol-induced LC with lethal outcome essentially exceeded number of patients, died of viral LC. Assessment of integral deficiency of transferrin is highly informative method of diagnostics of chronic alcohol intoxication.

Key words: alcohol consumption, alcohol-induced liver cirrhosis, acute and chronic intoxication alcohol, carbohydrate-deficient transferrin.

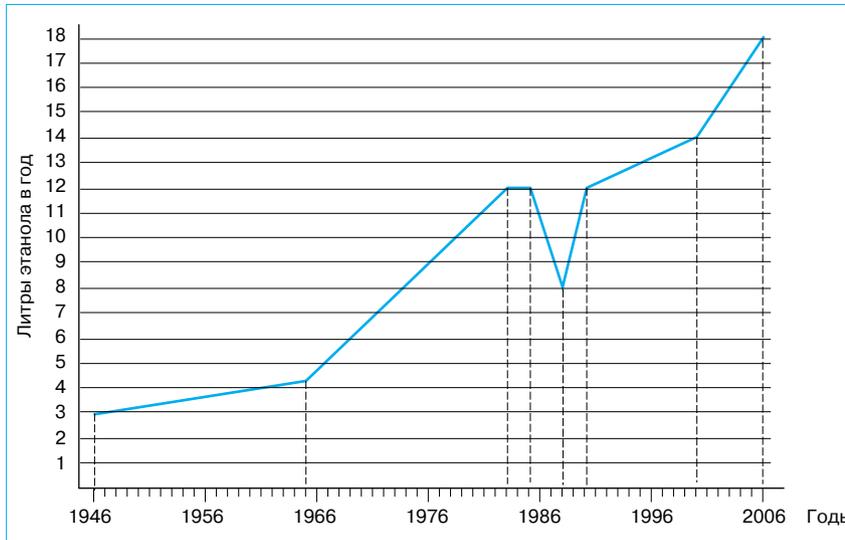
Основная причина развития *алкогольного цирроза печени* (АЦП) – хроническая интоксикация алкоголем. Как известно, для здорового мужчины безопасной ежедневной дозой (по состоянию печени) считается 30 мл этанола. К явно токсическим относятся дозы свыше 50–60 мл этанола в день и, наконец, к циррогенным – 80 мл и более. Такие дозы при длительном потреблении вызывают развитие АЦП у 10–15% потребляющих (табл. 1) [8, 11–13, 22, 28, 31].

Определенные представления о частоте хронической алкогольной интоксикации в СССР и Российской Федерации дает кривая потребления алкоголя (этанола) в мл на одного человека в год (см. рисунок). В основном кривая составлена по данным Минздрава СССР и РФ, позднее – Министерства здравоохранения и социального развития [5].

Несмотря на очевидный прогресс лечения в последние годы, летальность от АЦП остается

высокой [7]. Одна из главных причин этого кроется в несоблюдении режима абстиненции, даже у самых тяжелых больных в условиях стационара. Более того, можно говорить о некотором ухудшении отношения больных и их родственников к ограничению потребления алкоголя. Многие пациенты с тяжелыми формами АЦП стали в этом плане прямо-таки бесцеремонными: найти пустую или полупустую бутылку, флакон под подушкой и даже пустую бутылку на полу рядом с кроватью стало не редкостью. Произошло и некоторое изменение состава «поставщиков» алкоголя. Ранее это были главным образом приятели (собутельники), сейчас в этой роли нередко оказываются ближайшие родственники.

Больные АЦП не верят в гепатотоксичность алкоголя. Сегодня даже в стационаре несоблюдение режима абстиненции становится частой причиной некурабельности или малой курабельности осложнений и активности цирротического процесса.



Потребление алкоголя (этанола) в мл в СССР и РФ на одного человека в год

Для доказательности прямого повреждающего фактора алкоголя (этанола) необходимо вспомнить основополагающие научные исследования в области *алкогольной болезни печени* (АБП).

В 1961 г. A.G. Beckett и соавт. [20] впервые описали острый алкогольный гепатит. Заболевание возникает после массивного употребления алкоголя и часто протекает тяжело. Так был выявлен элемент (важный этап) алкогольной болезни печени, нередко резко убаыстривающий прогрессирование заболевания.

В том же 1961 г. G. Penquignot [26] проанализировал ситуацию с алкогольной интоксикацией в период Второй мировой войны. В Парижском районе в это время резко ухудшилось питание населения и одновременно более чем в 10 раз сократилось производство виноградного

вина — основного алкогольного напитка Франции. Общая смертность населения заметно возросла, а смертность от ЦП отчетливо уменьшилась. Кончилась война, существенно улучшилось питание населения, одновременно восстановилось производство вина и смертность от цирроза снова резко возросла.

Позднее в 1974 г. E. Rubin и Ch. Lieber [27] описали развитие острого алкогольного гепатита и АЦП за счет длительного перорального приема алкоголя обезьянами, находившимися на полноценном рационе.

По рассматриваемой проблеме с середины 70-х годов прошлого столетия в нашей стране подводились итоги ряда клинических исследований. А.И. Хазанов [13]

изучил в стационаре 516 больных ЦП, из них диагноз морфологически был подтвержден у 481 (93,2%). У 109 (21,1%) пациентов обнаружена алкогольная этиология болезни. А.С. Мухин [10] обследовал 250 больных алкоголизмом. У каждого из них проведена биопсия печени, у 110 (44%) — лапароскопия. Были выявлены все стадии АБП.

Таким образом, к началу 80-х годов прошлого столетия в стране сформировались четкие представления о клинических особенностях стадий (нозологических форм) АБП.

В многопрофильном стационаре нами был изучен 12-летний период (1996–2007 гг.) регистрации клиничко-лабораторных и эпидемиологических данных у большой группы (978) больных вирусными и алкогольным ЦП (табл. 2). При сравнении первого (1996–2001 гг.) и второго

Таблица 1

Оценка различных уровней потребления алкоголя взрослым населением (21 год и старше)

Характер потребления алкоголя	Ежедневная доза этанола, мл		Характер алкогольного повреждения печени
	Мужчины	Женщины	
Безопасный уровень для здорового взрослого человека ^{2) 3)}	До 30,0	До 20,0	Как правило, отсутствует
Рискованный уровень	30,5–60,0	20,0–40,0	Стеатоз
Опасный уровень	60,0–80,0	40,0–60,0	Стеатогепатит
Циррогенный уровень:			
Пенквино I	80,0–160,0	60,0–110,0	Цирроз
Пенквино II ¹⁾	Более 160,0	Более 110,0	Цирроз и острый алкогольный гепатит

Примечания: 1) острый алкогольный гепатит (тяжелой и средней степени тяжести) возникает, как правило, при дозах Пенквино II; 2) у лиц 13–15 лет гепатотоксичность алкоголя в 2 раза больше указанной, темпы развития ЦП в 2–3 раза быстрее, чем у взрослых; 3) у лиц 15–20 лет гепатотоксичность алкоголя в 1,5 раза больше указанной, темпы развития ЦП в 1,5–2 раза быстрее, чем у взрослых.

Таблица 2

Изменение распространенности алкогольного и вирусных циррозов печени в стационаре при наблюдении за 12 лет (1996 – 2007 гг.)

Этиология ЦП	Периоды наблюдения, годы						Изменение частоты показателей во втором периоде в сравнении с первым, %
	1996–2001		2002–2007		1996–2007		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Алкогольный	236	51,6	295	56,6	531	54,3	+25,0
HBV	102	22,3	87	16,7	189	19,3	–14,7
HCV	119	26,1	139	26,7	258	26,4	+16,8
HBV+HCV	221	48,4	226	43,4	447	45,7	+2,3
В с е г о ...	457	100,0	521	100,0	978	100,0	+14,0

Таблица 3

Изменение летальности от алкогольного и вирусных циррозов печени в стационаре при наблюдении за 12 лет (1996 – 2007 гг.)

Этиология ЦП	Периоды наблюдения, годы						Изменение частоты показателей во втором периоде в сравнении с первым, %
	1996–2001		2002–2007		1996–2007		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Алкогольный	38	77,6	40	78,4	78	78,0	+5,3
HBV	7	14,3	6	11,8	13	13,0	–14,3
HCV	4	8,1	5	9,8	9	9,0	+25,0
HBV+HCV	11	22,4	11	21,6	22	22,0	–
В с е г о ...	49	100,0	51	100,0	100	100,0	+4,1

(2002–2007 гг.) периодов количество больных увеличилось на 64 (6,5%) человека, главным образом за счет алкогольного ЦП (+25,0%) и HCV ЦП (+16,8%) при значительном уменьшении числа больных HBV ЦП (–14,7%). Суммарно вирусные ЦП (HCV+HBV) увеличились незначительно – на 5 человек.

Алкогольный цирроз являлся причиной смерти у 78,0% больных ЦП. От него умерло в 3,5 раза больше больных, чем от всех вирусных ЦП (табл. 3). В большей части случаев (81,4%) это были лица трудоспособного возраста. Средний возраст умерших от алкогольного ЦП был самым молодым – $54,9 \pm 10,2$ года.

Представленные в табл. 2 и 3 данные могут служить в известной мере показателями уровня алкоголизации населения страны. Следовательно, своевременная диагностика алкогольной интоксикации до сих пор является актуальной и в значительной степени трудной задачей [1–4, 6, 13–18].

В настоящем сообщении мы не будем касаться факторов длительности алкоголизации, а также общеклинической диагностики алкогольной интоксикации, они известны (табл. 4).

Не входили в объем нашего исследования и вопросы этиологической диагностики основного заболевания. Общеизвестно, что диагностика острой алкогольной интоксикации в первые 12–48 ч после употребления токсических доз алкоголя

дает хорошие результаты. Определение алкоголя, а также группы ферментов – *глутамилтранспептидазы* (ГТП), амилазы, аминотрансфераз (*аланинаминотрансферазы* – АлАТ, *аспартатаминотрансферазы* – АсАТ) суммарно выявляет эту форму интоксикации у 80–85% больных (табл. 5).

Повышенная концентрация этанола в сыворотке крови сохраняется 8–24 ч после окончания алкогольного эксцесса. Активность глутамилтранспептидазы обычно существенно превышает активность трансаминаз, особое диагностическое значение имеет резкое снижение ее уровня на фоне абстиненции.

Помимо этого проводят исследование содержания этилглюкуронида мочи. Его определяют через несколько часов и в течение 5 сут после употребления токсических доз алкоголя.

Совершенно иное положение при хронической алкогольной интоксикации. Реально в этом отношении может приносить пользу только определение ГТП. Ее уровень повышается у 70% мужчин при употреблении токсических доз алкоголя в течение 6–15 дней. Гиперферментемия может сохраняться до 7–20 сут. Но недостаток этого метода, в первую очередь, заключается в его слабой специфичности: высокие показатели ферментемии могут наблюдаться и при холестазах неалкогольного происхождения. Следовательно, необходимо применение иных средств диагностики.

Таблица 4

Общеклинические признаки интоксикации алкоголем

Интоксикация алкоголем	
острая	хроническая
1. Язык отечен, густо обложен белым налетом	1. Контрактура Дюпоитрена – контрактура сухожилий сгибателей рук
2. Артериальная гипертензия (у лиц, не страдающих гипертонической болезнью), тахикардия	2. Гинекомастия у мужчин
3. Эмоциональная лабильность (возбуждение с элементами эйфории или подавленность)	3. Сосудистые звездочки кожи – важный симптом тяжелого, чаще алкогольного поражения печени
	4. Гепатомегалия

Таблица 5

Острая алкогольная интоксикация
(лабораторные исследования в первые 12–36 ч после интоксикации алкоголем)

Показатель	Частота обнаружения или получения патологических результатов, %
Алкоголь (прямое определение)	Около 85
ГГТП	75–80
Амилаза	65–75
Аминотрансферазы	60–65

Таблица 6

Подострая и хроническая интоксикация алкоголем

Показатель	Частота обнаружения или получения патологических результатов, %
1. Углеводно-дефицитный тест	75–100
2. ГГТП	65–75*
3. Средний корпускулярный объем эритроцитов	60–70
3. АсАТ/АлАТ (>1)	50–60

*Гиперферментемия недостаточно специфична (отмечается также при холестазах, лекарственных повреждениях и опухолях печени).

Учитывая отрицание большинством пациентов факта злоупотребления алкоголем, актуальным представляется изучение места высокоспецифичного и высокочувствительного маркера – *углеводно-дефицитного трансферрина* (УДТ), или безуглеводистого трансферрина, повышение концентрации которого в крови происходит при регулярном приеме 60 г и более этанола в сутки и сохраняется в течение 8–14 дней (табл. 6). Метод известен с 70-х годов прошлого века.

При высокой специфичности (75–100%) чувствительность различных методов, согласно исследованиям, колеблется от 20 до 100% [19, 29, 30]. Подобная разница объясняется методами определения УДТ, различиями в исследуемой группе (от пациентов-алкоголиков, имеющих заболевание печени и другие поражения органов-мишеней, до здоровых добровольцев), разницей норм и объема установленного количества алкоголя, отсутствием унифицированных международных стандартов [29].

УДТ – термин, объединяющий изоформы трансферрина, которые образуются при нарушении гликозилирования, а именно асиало-, моносиало-, дисиало-изоформы [30]. Некоторые ученые предполагают также значимость трисиалотрансферрина [21] в диагностике хронической алкогольной интоксикации, но это спорный вопрос.

Общее количество изоформ трансферрина в процентном содержании у здоровых лиц: гептасиалотрансферрин <1,5%, гексасиалотрансферрин 1–3%, пентасиалотрансферрин 12–18%, тетра-сиалотрансферрин 64–80%, трисиалотрансферрин 4,5–9% и дисиалотрансферрин <2,5% [25]. Асиало-, моносиало- и октасиалотрансферрин не определяются либо содержатся в ничтожно малых концентрациях: асиалотрансферрин <0,5% и моносиалотрансферрин <0,9% при отсутствии патологических изменений [23].

Основная проблема применения УДТ, помимо высокой стоимости, – большое разнообразие как спектра исследуемых изоформ, так и методов их

Таблица 7

Углеводно-дефицитный трансферрин у больных с выраженными проявлениями острого алкогольного гепатита

Форма УДТ	Общее количество больных, <i>n</i>	Результаты исследования			
		патология		норма	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Асиалотрансферрин	56	3	5,4	53	94,6
Суммарный дефицит*	47	36	76,6	11	23,4
В с е г о ...	103	39	37,9	64	62,1

Примечание. Нормальный уровень общего трансферрина 2–3,6 г/л; нормальные показатели УДТ: для женщин <26 ед/л, для мужчин <20 ед/л.

*Суммарный дефицит трансферрина: а-, моно-, ди- и трисиалогликозидного трансферрина.

Таблица 8

Общий трансферрин при различных показателях углеводно-дефицитного трансферрина

Форма УДТ	Трансферрин общий				Суммарно	
	сниженный		нормальный			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1. Асиалогликозид (<i>n</i> =56)						
1.1. Патология	–	–	3	5,4	3	5,4
1.2. Норма	29	51,8	24	42,8	53	94,6
Суммарно	29	51,8	27	48,2	56	100,0
2. Суммарный дефицит трансферрина** (<i>n</i> =47)						
2.1. Патология	13	27,7	23	48,9	36	76,6
2.2. Норма	11	23,4	–	–	11	23,4
Суммарно	24	51,1	23	48,9	47*	100,0

*Имел место только один случай превышения нормы общего трансферрина – 3,74 г/л при уровне УДТ 23,52 ед/л

**Суммарный дефицит трансферрина: а-, моно-, ди- и трисиалотрансферрина; нормальный уровень общего трансферрина 2–3,6 г/л; нормальные показатели УДТ: для женщин <26 ед/л, для мужчин <20 ед/л.

определения (радиоиммунный, иммуноферментный анализ с использованием моноклональных антител к УДТ, ионообменная хроматография, изоэлектрофокусировка, жидкостная хроматография и др.).

Показатели УДТ оцениваются различными специалистами неоднозначно, и это порождает дополнительные сложности. Анионообменные методы определения УДТ, учитывающие асиало-, моносиало-, дисиало- и трисиалоформы, дают результаты несколько ниже, чем изоэлектрофокусировка с иммунофиксацией. Н. Koch и соавт. показали, что определение одного асиалотрансферрина дает более точные результаты [24]. Постоянно проводятся работы по совершенствованию этого теста (Schoniger-Hekele M. и соавт., 2006).

Поскольку распространенность алкогольного цирроза в значительной степени определяет скрининг лабораторных показателей, то **целью** нашего исследования стало изучение крайних форм углеводно-дефицитного трансферрина.

Краткое описание методики

При исследовании УДТ в качестве стандарта применялся десиалированный трансферрин, приготовленный под воздействием на иммунологически чистый трансферрин нейроминидазами. Использовался жидкостной хроматограф «Agilent 1100» с мультиволновым детектором. Разделение осуществлялось на анионообменной хроматографической колонке SOURCE 15Q PE 4.6/100 (Amersham Biosciences) при температуре 20 °С со скоростью потока 1,0 мл/мин. Измерение проводилось на длине волны 460 нм.

Результаты обрабатывали с помощью встроенной программы согласно так называемому valley-to-valley методу. Полученные значения в размерности мг/л эквивалентны выданному ед/л, так как данная размерность более привычна.

Обследованы две группы пациентов, употреблявших алкоголь, на наличие УДТ – маркера хронической алкогольной интоксикации, в общей сложности 103 человека. В *первой* группе, состоявшей из 56 (54,4%) обследуемых, определяли асиалотрансферрин (табл. 7). Во *второй* группе

– 47 (45,6%) человек – использовался весь спектр дефицита сиалогликозидного трансферрина: дефицит α -, моно-, ди- и трисиалотрансферрина.

В ходе этих исследований установлено, что асиалотрансферрин выявлялся только у 3 (5,4%) больных, поступавших в стационар с выраженными проявлениями острого алкогольного гепатита. Иной результат получен во второй группе, где определялся суммарный дефицит трансферрина. Там патологические изменения были обнаружены у 36 (76,6%) больных ($p < 0,001$).

Таким образом, определение асиалотрансферрина является высокоспецифичным, но малоинформативным методом, а определение суммарного дефицита трансферрина представляется высокоинформативным методом диагностики хронической алкогольной интоксикации.

В процессе исследований мы натолкнулись на сниженный и нормальный уровни общего трансферрина в обеих группах больных – примерно 52 и 48% соответственно. Хотелось бы отметить, что у всех 3 (5,4%) пациентов первой группы с сиалогликозидным дефицитом трансферрина общий трансферрин был в норме. Несколько иная картина наблюдалась у больных с суммарным дефицитом изоформ трансферрина. У 23 (48,9%) пациентов этой группы общий трансферрин оказался нормальным, а у 11 (23,4%) человек, у которых углеводного дефицита не выявлено, он был снижен (табл. 8).

Суммарный дефицит трансферрина составил 76,6%. Эти данные получены на сравнительно небольшом количестве больных. Однако уже сейчас можно говорить о достаточно высокой диагностической ценности указанного теста в распознавании хронической алкогольной интоксикации.

Заключение

По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ потребление алкоголя населением нашей страны неуклонно растет, в связи с чем увеличивается доля АЦП среди всех циррозов и, следовательно, растет летальность в этой группе больных. Необходимо проводить меры профилактики алкоголизации страны.

Алкогольная интоксикация играет важную, а иногда и роковую роль в прогрессировании алкогольной болезни печени. Ведутся интенсивные поиски совершенствования ее диагностики. В клиническую практику внедрен метод определения углеводно-дефицитного трансферрина – маркера хронической интоксикации алкоголем.

Наши наблюдения еще раз подтверждают сведения литературы о том, что определение асиалогликозидного трансферрина является высокоспецифичным, но малоинформативным методом, а определение суммарного дефицита трансферрина представляет высокоинформативный метод диагностики хронической алкогольной интоксикации.

Список литературы

1. Бобров А.Н., Павлов А.И., Плюснин С.В. и др. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 19–24.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
3. Буевров А.О., Маевская М.В. Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 4–9.
4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Изд-во Миклош, 2007. – 600 с.
5. Демографическая политика России: от размышлений к действию: Редакционная статья // Вестн. Московского тер. об-ва. – 2008. – № 10. – С. 3.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М., 2007. – 156 с.
7. Ивашкин В.Т., Уланова И.М. Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 8–14.
8. Леонтьева М.В. Особенности распространения употребления алкоголя подростками и молодежью в образовательной среде // Вопр. наркологии. – 2007. – № 1. – С. 31–38.
9. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 25–39.
10. Мухин А.С. Алкогольная болезнь печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1980. – 32 с.
11. Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И. и др. Этиологические факторы циррозов печени с летальным исходом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 68–72.
12. Пехташев С.Г., Васильев А.П., Потехин Н.П. и др. К вопросу о клинических особенностях тяжелых форм острого алкогольного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 2. – С. 61–66.
13. Хазанов А.И. К клинике и исходам алкогольных циррозов печени // Актуальные вопросы патологии печени / Под ред. Х.Х. Мансурова. – Вып. 7. (Алкоголь и печень). – Душанбе, 1976. – С. 159–168.
14. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 13–20.
15. Хазанов А.И. Итоги длительного изучения (1946–2005 гг.) этиологии циррозов печени у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 11–19.
16. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. и др. Изменение этиологических факторов циррозов печени у стационарных больных (1992–2005 гг.): алкогольный цирроз выходит на первое место по числу больных и высокой летальности // Клин. гепатология. – 2006. – № 2. – С. 11–16.
17. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Алкогольная болезнь печени: Руководство для врачей. – М.: ООО «Люкс принт», 2008. – 318 с.
18. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационар-

- ных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 19–28.
19. *Anttila P., Jarvi K., Latvala J.* et al. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption // *Alcohol Alcohol.* – 2003. – Vol. 38 (suppl. 5). – P. 415–420.
 20. *Beckett A.G., Levingstone A., Hill K.R.* Acute alcoholic hepatitis // *BMJ.* – 1961. – Vol. 2, N 5311. – P. 1113–1118.
 21. *Heggli D.E., Aurebekk A., Granum B.* et al. Should tri-sialo-transferrins be included when calculating carbohydrate-deficient transferrin for diagnosing elevated alcohol intake? // *Alcohol Alcohol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 381–384.
 22. *Jepsen P., Vilstrup H., Sorensen H.T.* et al. Galactose elimination capacity and prognosis of patients with liver cirrhosis – a Danish registry based cohort study with complete long-term follow-up // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40 (suppl. 10). – P. 69.
 23. *De Jong G., van Dijk J.P., van Eijk H.G.* The biology of transferrin // *Clin. Chim. Acta.* – 1990. – Vol. 190. – P. 1–46.
 24. *Koch H., Meerkerk G., Zaat J.O.* et al. Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin in detection of excessive alcohol consumption: a systemic review // *Alcohol Alcohol.* – 2004. – Vol. 39 (suppl. 2). – P. 75–85.
 25. *Martensson O., Harlin A., Brandt R.* et al. Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1997. – Vol. 21. – P. 1710–1715.
 26. *Penquignot G.* Die Rolle des alcohols bei der aetiologie von leberzirrosen in frankreich // *Med. Wschr.* – 1961. – Bd. 103. – S. 1464–1471.
 27. *Rubin E., Lieber Ch.* Fatty liver, alcohols bei primates // *N. Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 290. – P. 123–139.
 28. *Sherlock Sh.* Diseases of the liver and biliary system / Sixty Edition. Blakwell – 1981.
 29. *Sheron N., Bird G., Kokinas J.* et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe alcoholic hepatitis and tissue levels correlate with neutrophil infiltration // *J. Hepatology.* – 1993. – Vol. 18. – P. 41–46.
 30. *Tagliaro F., Crivellente F., Manetto G.* et al. Optimized determination of carbohydrate-deficient transferrin isoforms in serum by capillary zone electrophoresis // *Electrophoresis.* – 1998. – Vol. 19. – P. 3033–3039.
 31. *Wakim-Fleming J., Mullen K.* Long-term management of alcoholic liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9, N 1. – P. 135–149.

УДК [616.36-002.12:578.891]-053.2-074

Активность тканевых ферментов печени и лимфоцитов периферической крови у детей с хроническим гепатитом В

В.Г. Булыгин¹, Н.А. Аксенова², Г.В. Булыгин^{1,2}¹НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,²Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого)

Activity of tissue enzymes of the liver and peripheral blood lymphocytes at children with chronic hepatitis B

V.G. Bulygin, N.A. Aksenova, G.V. Bulygin

Цель исследования. Изучение показателей активности ферментов в ткани печени и лимфоцитах крови детей, больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ В).

Материал и методы. Обследованы 20 детей 12–15 лет, больных ХВГ В: 10 – со 2-й стадией хронизации процесса и 10 – с 3-й стадией. В ткани печени, полученной при прицельной биопсии, и в выделенных из крови лимфоцитах определялась активность метаболических ферментов биолюминесцентным методом.

Результаты. Реакции метаболизма в ткани печени детей зависят от стадии хронизации процесса, причем при 3-й стадии функциональное поражение клеток печени более глубокое. Метаболизм лимфоцитов зависел также от тяжести процесса, при этом у детей с 3-й стадией хронизации имела место более выраженная функциональная депрессия лимфоцитов.

Выводы. Интенсивность реакций метаболизма в клетках печени и лимфоцитах у детей 12–15 лет, больных ХВГ В, зависит от стадии хронизации инфекционного процесса и при 3-й его стадии отмечаются более глубокие, чем при 2-й, поражения клеток печени и лимфоцитов. Характер соотношения ферментных показателей печени и лимфоцитов позволяет утверждать, что последние отражают специфику и направленность изменений метаболических процессов в ткани печени.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит В, стадии хронизации, печень, лимфоциты, ферменты, метаболизм.

Aim of investigation. To study parameters of activity of liver tissue enzymes and blood lymphocytes in children with *chronic viral hepatitis B* (CVH B).

Material and methods. 20 patients with CVH B in the age of 12 to 15 years were investigated: 10 children – with the 2-nd stage of process chronization and 10 – with the 3-rd stage. In liver tissue obtained at guided biopsy, and in lymphocytes discharged from blood activity of metabolic enzymes was determined by bioluminescent method.

Results. Metabolic reactions in liver tissue of children depend on stage of chronization of process, at the 3-rd stage the functional lesion of liver cells it is more profound. Metabolism of lymphocytes in children depend on severity of disease as well, thus at children with the 3-rd stage of chronization more severe functional depression of lymphocytes took place.

Conclusions. Intensity of reactions of metabolism of liver cells and lymphocytes in 12–15 years old children with CVH B, depends on stage of chronization of infectious process. Lesions of liver cells and lymphocytes are more profound at the 3-rd stage, than at the 2-nd. Pattern of interrelation of enzyme scores of the liver and lymphocytes allows to postulate, that the latter reflect specificity and orientation of metabolic changes in liver tissue.

Key words: children, chronic viral hepatitis B, stages of chronization, the liver, lymphocytes, enzymes, metabolism.

Булыгин Вадим Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы цитологии лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; контактная информация для переписки – bulyginvadim@mail.ru, bulyginvadim@rsimpnscn.ru

Аксенова Нина Андреевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Булыгин Геннадий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, профессор кафедры клинической иммунологии Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Хронический вирусный гепатит В (ХВГ В) с точки зрения распространенности и тяжести заболевания в течение многих лет остается одной из наиболее актуальных проблем для инфекционной патологии и гепатологии во всем мире, в том числе в Российской Федерации [2, 3, 11, 13]. Особенно остро стоит этот вопрос в педиатрической практике, так как является одним из факторов детской инвалидности [10].

Трактовка лишь клинических признаков не может служить надежным критерием при оценке тяжести ХВГ В вследствие неспецифичности и слабой выраженности симптоматики. Исследование внутриклеточных процессов, протекающих в организме при данной патологии, позволит усовершенствовать применяемые на сегодняшний день методы лечения, сделать их более обоснованными с точки зрения патогенеза и тем самым облегчить течение и отдалить неблагоприятные исходы болезни.

В настоящее время доказано, что в патогенезе ХВГ В важная роль принадлежит иммунной системе, ее способности к распознаванию возбудителя и дальнейшему формированию полноценного иммунного ответа, завершающегося инактивацией и элиминацией микробного агента [9]. Физиологической единицей, в первую очередь контактирующей с микроорганизмом, является иммунокомпетентная клетка, функциональное состояние которой и обуславливает адекватность реагирования. Проявление в полном объеме функциональных возможностей лимфоцитов, как и любой другой клетки организма, в значительной степени определяется ее внутриклеточным метаболизмом, обеспечиваемым определенным уровнем активности ферментов [1].

Несмотря на многочисленные исследования и на достигнутые успехи, многие вопросы рассматриваемой инфекции еще не нашли своего окончательного решения. Одним из них является изучение особенностей метаболических изменений в детском организме при ХВГ В, зависящих от стадии его хронизации. Использование энзиматических параметров, определяемых в ткани печени при разных стадиях хронизации, и характер их соотношения с аналогичными показателями лимфоцитов при данном заболевании позволит, на наш взгляд, дать оценку изменениям метаболизма в печеночной ткани, так как известно, что внутриклеточный обмен в лимфоцитах способен отражать указанные процессы целостного организма [5]. В доступной литературе практически нет сведений о результатах подобных исследований.

В связи с изложенным **целью** наших исследований явилось изучение показателей активности ферментов в ткани печени и общей популяции лимфоцитов периферической крови у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В, и определение зависимости этих параметров от стадии хронизации заболевания.

Материал и методы исследования

Обследованы 20 детей в возрасте от 12 до 15 лет с диагнозом «хронический вирусный гепатит В», который устанавливался в условиях специализированного стационара с помощью набора стандартных клинико-биохимических и иммуноферментных методов исследования и подтверждался морфологически при пункционной биопсии печени (под контролем УЗИ) с учетом гистологического индекса степени активности, а также гистологического индекса стадии хронизации – по полуколичественной системе баллов В.В. Серова [7], основанной на принципах, предложенных R.G. Knodell и соавт. [14]. Из общего числа обследованных детей у 10 определена 2-я стадия хронизации процесса (слабая или умеренная степень активности заболевания с умеренно выраженными фиброзными изменениями в печени) и еще у 10 – 3-я стадия (слабая или умеренная степень активности с тяжелым фиброзом в печени).

Материал, полученный при биопсиях, использовался и для определения в ткани печени активности внутриклеточных ферментов. Для этого был применен биолюминесцентный метод А.А. Савченко и Л.Н. Сунцовой [6], модифицированный нами. Определялись следующие показатели: активность *глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы* (Г6ФДГ), *глицерол-3-фосфатдегидрогеназы* (ГЗФДГ), *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), *НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ* (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), *НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ* (НАДГДГ и НАДФГДГ), *НАД- и НАДФ-зависимых малатдегидрогеназ* (НАДМДГ и НАДФМДГ), а также *глутатионредуктазы* (ГР). Активность ферментов выражалась в микроединицах на 1 микрограмм ткани печени (мкЕ/мкг).

Перечисленные показатели были изучены и в лимфоцитах, выделенных из венозной крови больных на градиенте плотности (1,077 г/мл) фиколверографа [12]. Активность ферментов в лимфоцитах выражалась в мкЕ на 10 000 клеток.

Достоверность различий между уровнями активности внутриклеточных ферментов в группах с разными стадиями хронизации инфекционного процесса оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента [4, 8]. Математическая обработка полученных результатов проводилась на компьютерах класса IBM с использованием пакетов прикладных программ.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования выявлены достоверные различия между ферментными показателями ткани печени в группах больных, различающихся

по стадии хронизации инфекционного процесса (табл. 1).

Так, например, активность Г6ФДГ и ГР в группе детей с 3-й стадией хронизации гепатита была на достоверно менее высоких уровнях, чем при 2-й стадии хронизации процесса. Кроме того, выявлена тенденция к снижению показателя ЛДГ в группе с более высокой стадией хронизации гепатита по сравнению с аналогичным параметром печеночной паренхимы при 2-й стадии хронизации. В свою очередь, уровень НАДИЦДГ при 3-й стадии хронизации определялся достоверно более высоким, чем при 2-й стадии.

Уменьшение активности двух НАДФ-зависимых ферментов – Г6ФДГ и ГР – у детей с более тяжелой стадией заболевания свидетельствует о значительном снижении функциональных возможностей клеток печени вследствие ограничения наработки субстратов для макромолекулярного синтеза, а также о менее высоком уровне в них реакций глутатионовой системы антиоксидантной защиты. Учитывая роль НАДФ в синтетических процессах, в том числе липидном обмене, связанном с обновлением и восстановлением мембранных структур, можно предположить, что уменьшение его количества в результате ингибирования реакций с участием указанных ферментов способствует ограничению репаративных процессов в ткани печени при ХВГ В.

Повышение же активности НАДИЦДГ может свидетельствовать об интенсификации реакций цикла трикарбоновых кислот и усиленной наработке аденозинтрифосфата, потребность клеток в котором в условиях патологического процесса увеличена. Однако участие гликолиза во внутриклеточной энергопродукции при более тяжелой стадии гепатита В, вероятно, ограничено, что может способствовать накоплению в клетках лак-

тата и подтверждается менее высокой, чем при 2-й стадии, активностью ЛДГ.

Таким образом, установлены некоторые особенности метаболических реакций, протекающих в паренхиме печени детей, больных хроническим вирусным гепатитом В. Выявлено, что у них интенсивность реакций метаболизма в печеночной ткани зависит от стадии хронизации инфекционного процесса. Изменения метаболических параметров, выявляемые при 3-й стадии хронизации, свидетельствуют о более глубоком, чем при 2-й стадии, функциональном поражении клеток печени.

При сравнении энзиматических параметров лимфоцитов в группах детей, отличающихся по стадии хронизации инфекционного процесса, также выявлен ряд достоверных различий между исследованными показателями. Активность значительного числа ферментов лимфоцитов (Г6ФДГ, ЛДГ, НАДФИЦДГ, НАДМДГ и ГР) у детей с 3-й стадией хронизации ХВГ В была в несколько раз менее высокой, чем у детей со 2-й стадией хронизации (табл. 2).

Изменения активности ферментов позволяют оценить особенности метаболизма в иммунокомпетентных клетках, ассоциированные со стадией хронизации гепатита В. Так, снижение активности НАДФИЦДГ в лимфоцитах детей с 3-й стадией хронизации процесса свидетельствует о меньшем количестве субстратов, поступающих из цитозоля клеток на начальные этапы цикла трикарбоновых кислот, по сравнению с детьми, у которых морфологически установлена 2-я стадия хронизации. Кроме того, у детей с 3-й стадией в большей степени ингибированы и реакции заключительного этапа цикла Кребса – весьма существенно снижено количество малата, сохраняющегося в цикле трикарбоновых кислот, на что указывает уменьшение активности НАДМДГ.

В то же время участие гликолиза во внутриклеточной энергопродукции лимфоцитов при более тяжелом хроническом гепатите В ограничено, что подтверждается менее высокой, чем при 2-й стадии, активностью ЛДГ.

Уменьшение активности Г6ФДГ и ГР у детей с более тяжелой стадией заболевания свидетельствует о значительном снижении функциональных возможностей лимфоцитов при данной патологии за счет ограничения наработки субстратов для макромолекулярного синтеза и пролиферативной активности клеток, а также о менее высоком уровне в них антиоксидантной защиты.

Установленные в результате исследования особенности метаболизма лимфоцитов в группах, различающихся по стадии хронизации вирусного гепатита В, выявили четко выраженную зависимость уровня энзиматических показателей этих иммунокомпетентных клеток от тяжести патологического процесса. Изменения метаболических параметров, отмечаемые при 3-й стадии

Таблица 1

Активность ферментов (мкЕ/мкг)
в ткани печени детей, больных ХВГ В ($M \pm m$)

Фермент	Стадия хронизации	
	2-я, n=10	3-я, n=10
Г6ФДГ	25,79±5,86	5,53±1,09*
Г3ФДГ	139,26±46,21	114,98±15,78
ЛДГ	17,49±4,19	8,43±3,17**
НАДИЦДГ	0,88±0,29	2,33±0,63***
НАДФИЦДГ	17,47±3,99	17,95±3,23
НАДГДГ	126,15±36,03	202,92±56,06
НАДФГДГ	4,80±2,17	4,76±1,39
НАДМДГ	116,94±35,55	84,07±19,27
НАДФМДГ	16,20±7,97	14,87±8,19
ГР	4,54±0,68	2,23±0,13*

*p<0,01, **p<0,1, ***p<0,05

Таблица 2
Активность ферментов (мкЕ/10 000 клеток)
в лимфоцитах периферической крови детей,
больных ХВГ В (M±m)

Фермент	Стадия хронизации	
	2-я, n=10	3-я, n=10
Г6ФДГ	2,01±0,53	0,11±0,04*
Г3ФДГ	58,93±10,71	114,81±45,48
ЛДГ	3,76±0,94	0,08±0,03**
НАДИЦДГ	1,03±0,38	0,69±0,21
НАДФИЦДГ	6,73±1,78	1,43±0,51*
НАДГДГ	48,74±12,36	57,32±14,35
НАДФГДГ	3,57±0,89	4,61±1,65
НАДМДГ	38,47±9,44	15,21±5,53***
НАДФМДГ	3,98±1,06	6,42±2,12
ГР	7,83±2,55	1,97±0,63***

*p<0,01, **p<0,001, ***p<0,05

хронизации, можно расценить как свидетельство еще более глубокой, чем при 2-й стадии, функциональной депрессии лимфоцитов, что, вероятно, сказывается на эффективности иммунного ответа при данной патологии, адекватность которого зависит от степени тяжести заболевания.

В заключение можно отметить, что выявленные в результате наших исследований особенности внутриклеточного обмена, характерные для клеток печени и лимфоцитов, в зависимости от стадии хронизации вирусного гепатита В у детей 12–15 лет и проводимые в этом направлении дальнейшие исследования позволят, по-наше-

му мнению, уточнить некоторые метаболические аспекты патогенеза ХВГ В, обусловленные тяжестью его течения, определить новые подходы к диагностике и лечению указанного заболевания.

Выводы

1. Интенсивность реакций метаболизма в печеночной ткани у детей в возрасте 12–15 лет, больных хроническим вирусным гепатитом В, зависит от стадии хронизации инфекционного процесса. Изменения метаболических параметров, выявляемые при 3-й стадии хронизации, свидетельствуют о более глубоком, чем при 2-й стадии, функциональном поражении клеток печени.

2. В лимфоцитах крови детей 12–15 лет, больных хроническим вирусным гепатитом В, интенсивность и характер метаболических реакций также зависят от тяжести заболевания и более выражены при 3-й стадии его хронизации.

3. Как в клетках печени, так и в выделенных из венозной крови лимфоцитах наблюдаются однонаправленные изменения активности ряда энзиматических показателей, обусловленные стадией хронизации заболевания. Характер соотношения активности ферментов в клетках печени с уровнями активности этих ферментов в лимфоцитах крови позволяет утверждать, что энзиматические параметры лимфоцитов отражают специфику и направленность изменений метаболических процессов, происходящих в ткани печени детей при хроническом вирусном гепатите В.

Список литературы

1. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. — Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1999. — 346 с.
2. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. Хронический гепатит В: факторы риска и лечение // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 4. — С. 2–7.
3. Каганов Б.С. Вирусный гепатит В: достижения и проблемы // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 1. — С. 50–60.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1990. — 351 с.
5. Нарциссов Р.П., Степанова Е.И. Проблемы прогнозирования здоровья детей // Медицина и здравоохранение (Серия: охрана материнства и детства): обзорная информация. — М., 1987. — 36 с.
6. Савченко А.А., Суницова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биоломинесцентным методом // Лабор. дело. — 1989. — № 11. — С. 23–25.
7. Серов В.В. О современной классификации хронического гепатита // Врач. — 1998. — № 7. — С. 10–12.
8. Славин М.В. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
9. Тихонова Е.П., Булыгин Г.В. Метаболические основы иммунореактивности при парентеральных гепатитах В и С. — Новосибирск: Наука, 2003. — 148 с.
10. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей. — М.: Новая волна, 2003. — 432 с.
11. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы VIII Восточно-Сибирской гастроэнтерол. конф. с междунар. участием и Красноярской краевой гастроэнтерол. конф. 17–18 апреля 2008 г. — Красноярск, 2008. — С. 246–253.
12. Boyum A. Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes // Tissue Antigens. — 1974. — Vol. 4. — P. 250–260.
13. Chisari F.V., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis // Annu. Rev. Immunol. — 1995. — N 13. — P. 29–60.
14. Knodell R.G., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // J. Hepatol. — 1995. — Vol. 22. — P. 696–699.

УДК 616.37-002.1-053.9-089

Оптимизация хирургического лечения острого билиарного панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста

В.И. Мидденко, А.Л. Чарышкин, О.В. Мидденко, И.И. Мидденко, В.Ю. Щеголев

(Кафедра госпитальной хирургии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета)

Improvement of surgical treatment of an acute biliary pancreatitis at elderly and senile patients

V.I. Midlenko, A.L. Charyshkin, O.V. Midlenko, I.I. Midlenko, V.Yu. Shchegolev

Цель исследования. Оценить различные варианты хирургического лечения острого холецистопанкреатита у пациентов старше 60 лет, разработать способ холецистэктомии при большом кармане Гартмана, сращенном с желчными путями, с целью снижения таких осложнений, как кровотечение, желчеистечение, повреждение (пересечение) общего желчного или общего печеночного протока.

Материал и методы. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от оперативного доступа. Первая группа – 67 больных, оперированных из традиционного оперативного доступа. Вторая группа – 54 пациента, оперированных из минидоступа с помощью «Универсального рамочного ранорасширителя», из них 34 пациента с наличием большого кармана Гартмана, сращенного с желчными путями, оперированы предложенным способом (Патент РФ № 2358663 по заявке № 2008103639, приоритет от 30.01.08 г.; зарегистрировано 20.06.2009 г.; бюллетень № 17). Третья группа – 61 пациент, оперированный лапароскопическим способом. Возраст больных в группах в среднем составил 73,1 года. В 100% случаев пациенты имели два и более сопутствующих заболевания. Основной вид оперативного вмешательства в группах – холецистэктомия, дренирование холедоха по Пиковскому, дренирование брюшной полости.

Результаты. При выполнении традиционной холецистэктомии послеоперационные осложнения возникли у 44,8% больных: эвентрация – 7,5%, под-

Aim of investigation. To estimate various variants of surgical treatment of acute biliary pancreatitis at patients of over 60 years old, to develop a method of cholecystectomy at the large Hartmann pouch adherent to biliary tracts, to decrease such complications, as bleeding, bile leakage, damage (intersection) of common bile or common hepatic duct.

Material and methods. Patients separated into 3 groups in relation to operative access. The first group – (67 patients) was operated by traditional surgical access. The second group (54 patients) was operated through miniaccess with the help of «Generalpurpose frame wound retractor», of them 34 patients with large Hartmann pouch adherent to biliary tracts, were operated by the proposed method (patent of the Russian Federation #2358663 under application #2008103639, priority 30.01.08; registered on 20.06.2009; bulletin #17). The third group (61 patients) was operated by laparoscopic method. The mean age of patients in groups was 73,1 years. In 100% of cases patients had two and more concomitant diseases. The main type of surgical intervention in groups – was cholecystectomy, drainage of common bile duct by Pиковsky, drainage of abdominal cavity.

Results. At traditional cholecystectomy postoperative complications develop at 44,8% of patients: evisceration – 7,5%, subphrenic abscess – 6%, suppuration of postoperative wound – 11,9%, pneumonias – 8,9%, pancreatonecrosis – 10,4%.

After minilaparotomy in postoperative period at 9,3% of patients following complications developed: incom-

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (ИМЭиФК УлГУ), профессор кафедры госпитальной хирургии; контактная информация для переписки – charyshkin@yandex.ru; 432700 г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

диафрагмальный абсцесс – 6%, нагноение послеоперационной раны – 11,9%, пневмония – 8,9%, панкреонекроз – 10,4%.

После минилапаротомии в послеоперационный период у 9,3% пациентов появились следующие осложнения: несостоятельность культи пузырного протока и желчеистечение – 3,7%, нагноения послеоперационных ран – 3,7%, пневмония – 1,9%. При этом конверсии зарегистрированы в анализируемой группе у 5,6% больных.

После видеолапароскопии осложнения наблюдались у 14,8% больных: повреждение холедоха, послеоперационное желчеистечение – 3,3%, несостоятельность культи пузырного протока – 1,6%, резидуальный холедохолитиаз, сопровождающийся механической желтухой, – 3,3%, панкреонекроз – 6,6%.

Выводы. Предложенный способ холецистэктомии при большом кармане Гартмана, сращенном с желчными путями, позволяет снизить такие осложнения, как кровотечение, желчеистечение, исключает повреждение общего желчного протока.

Ключевые слова: холецистопанкреатит, синдром Мириizzi, малоинвазивные хирургические технологии.

petence of cystic duct stump and bile leakage – 3,7%, suppurations of postoperative wounds – 3,7%, pneumonia – 1,9%. Conversions were registered in the main group at 5,6 % of patients.

After videolaparoscopy complication were observed at 14,8 % of patients: damage of common bile duct, postoperative bile leakage – 3,3%, incompetence of stump of cystic duct – 1,6%, residual choledocholithiasis with accompanying obstructive jaundice – 3,3%, pancreatonecrosis – 6,6%.

Conclusions. The proposed method of cholecystectomy at large Hartmann pouch adherent to biliary tracts, allows to decrease such complications as bleeding, bile leakage, excludes damage of common bile duct.

Key words: biliary pancreatitis, Mirizzi syndrome, noninvasive surgical technologies.

В последние годы существенно возросло число больных *острым билиарным панкреатитом* (ОБП), среди которых преобладают пациенты старше 60 лет, что связано с изменением возрастного состава населения. Несмотря на большие возможности современной хирургии и новые медицинские технологии, летальность при острым билиарном панкреатите остается на прежнем уровне (3–7%) и не имеет тенденции к снижению. Осложнения в ранний послеоперационный период после лапаротомной холецистэктомии у больных в возрасте 80 лет и старше встречаются у 50%. По данным литературы, пациенты этой возрастной группы обращаются за медицинской помощью в среднем через 5 сут от начала заболевания и позднее [1].

Причинами летальных исходов более чем у 60% больных являются осложненные формы *желчно-каменной болезни* (ЖКБ). Чаще осложнения возникают при деструктивном холецистите, синдроме Мириizzi, склероатрофическом желчном пузыре, холецистодигестивных свищах. При деструктивных формах ОБП летальность достигает 20–35%. У лиц пожилого и старческого возраста, по данным разных авторов, летальность в 2–4 раза превышает таковую у молодых больных и составляет от 30 до 80% [3, 4]. Непосредственными причинами смерти, как правило, являются сердечно-сосудистая недостаточность (30–35%), печеночно-почечная недостаточность (23–25%), тромбоэмболии (14–16%). Фактором, способствующим развитию интра- и послеоперационных осложнений, считается также наличие цирроза печени [1].

При деструктивных формах острого холецистита из желчи в 30–50% случаев высевается аэробная флора (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка) [3]. В остальных случаях рост микроорганизмов не обнаруживается. Однако есть основание полагать, что так называемое стерильное содержимое желчного пузыря может означать наличие анаэробной флоры. При нарушении баланса между макроорганизмом и микроорганизмом эти возбудители вследствие разных причин могут попадать из обычных для них условий в другие органы и вызывать там воспалительные изменения различной степени тяжести [4].

С внедрением в практику малоинвазивных хирургических технологий появились возможности значительно улучшить результаты лечения. В последнее десятилетие в хирургии ЖКБ широкое развитие получили малоинвазивные вмешательства [2]. В ведущих хирургических клиниках до 95% операций по поводу ЖКБ и ее осложнений выполняется при помощи видеолапароскопии или минилапаротомии. И тот, и другой метод имеют свои преимущества и недостатки.

Напряженный пневмоперитонеум при видеолапароскопической операции приводит к нарушению функций сердечно-сосудистой системы, сдавлению диафрагмы, ведущему к уменьшению остаточной емкости легких и развитию гиперкапнии, сдавлению венозных стволов брюшинного пространства, сопровождающемуся нарушением циркуляции крови в нижних конечностях и увеличением вероятности тромбообразования. Положение Фовлера с углом наклона

45° существенно усугубляет венозный стаз. Эти и некоторые другие особенности видеолaparоскопических операций ограничивают их применение в ряде клинических ситуаций, особенно ургентных, тем более у лиц пожилого и старческого возраста.

Приемы оперирования из минидоступа практически не отличаются от традиционных. Основным недостатком метода является ограниченный обзор брюшной полости.

У лиц пожилого и старческого возраста, страдающих острым билиарным панкреатитом в сочетании с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не всегда удаются радикальные вмешательства с использованием малоинвазивных методик. Поэтому даже в наши дни не стоит сбрасывать со счетов такую давно известную операцию, как холецистостомия. Порой только она оказывается спасительной для самых ослабленных пациентов.

Одной из основных причин неблагоприятных исходов хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста является наличие тяжелой сопутствующей патологии, нередко в стадии декомпенсации.

Материал и методы исследования

На *первом этапе* хирургического лечения мы проводили активную предоперационную подготовку с коррекцией сопутствующей патологии. Диагноз ОБП ставился на основании клиники в сочетании с данными лабораторного и ультразвукового исследований. Предоперационная

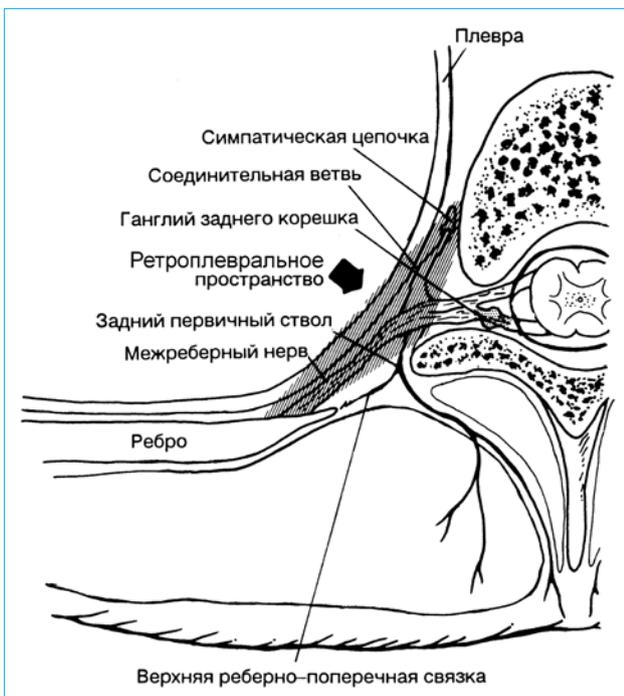


Рис. 1. Схема ретроплеврального пространства

подготовка начиналась с проведения *управляемой новокаиновой денервации грудного симпатического ствола* (УНДСС), разработанной на кафедре госпитальной хирургии Ульяновского государственного университета (УлГУ) [2]. Блокада ретроплеврального пространства проводилась на уровне Th8–Th9, что позволяло длительно блокировать группу симпатических ганглиев, участвующих в образовании большого и малого левых чревных нервов, отвечающих за симпатическую иннервацию поджелудочной железы (рис. 1).

Лечение дополнялось патогенетической медикаментозной терапией, включавшей ингибиторы протеаз, сандостатин, H₂-гистаминоблокаторы, спазмолитики, коррекцию водно-электролитных нарушений, сопутствующей патологии, снижение уровня эндотоксикоза.

На *втором этапе* проводили радикальное оперативное вмешательство в отсроченном порядке в зависимости от состояния больного. С 1998 по 2007 г. в клинике госпитальной хирургии УлГУ на базе хирургических отделений МУЗ УГКБСМП пациентам с ЖКБ выполнено более 2000 лапароскопических холецистэктомий, 154 – путем мини-лапаротомии, 173 – путем традиционной лапаротомии. У 1629 (70%) больных холецистэктомия проведена по экстренным показаниям. Старше 60 лет было 907 пациентов, что составило 39%, из них с острым билиарным панкреатитом – 343 (14%). Возраст больных в группах в среднем составил 73,1 года. Все пациенты имели два и более сопутствующих заболевания. Мы провели сравнительный анализ оперативных вмешательств у 182 больных старше 60 лет.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от оперативного доступа. *Первая группа* – 67 больных, оперированных из традиционного оперативного доступа. *Вторая группа* – 54 пациента, оперированных из минидоступа с помощью набора инструментов «Мини-Ассистент» М.И. Прудкова, 20 больных этой группы были оперированы из минидоступа с помощью «Универсального рамочного ранорасширителя», разработанного на кафедре госпитальной хирургии УлГУ (патент на полезную модель № 35704) – рис. 2. Предлагаемое устройство образует расширения от 1,5×1,5 до 10×10 см, что позволяет применять его для сверхмалых, малых, средних и больших доступов, обеспечивая тем самым достижение технического результата. Плавное дозированное расширение операционной раны не вызывает ишемии тканей передней брюшной стенки и не травмирует органы брюшной полости. В *третьей группе* 61 пациент оперирован лапароскопическим способом. Основной вид оперативного вмешательства в группах – холецистэктомия, дренирование холедоха по Пиковскому, дренирование брюшной полости.



Рис. 2. Универсальный рамочный ранорасширитель

У 16,5% из 182 больных проводили исследование желчи на наличие анаэробной микрофлоры. Специфическая антибактериальная терапия с целью определения ее влияния на течение заболевания в предоперационный период не проводилась. Данные больные были госпитализированы в поздние сроки (более 24 ч с момента заболевания) и прооперированы в отсроченном порядке. У всех интраоперационно проводился забор желчи из желчного пузыря до его удаления, при наличии билиарной гипертензии – дополнительно из общего желчного протока.

Из 182 пациентов у 34 были выявлены технические трудности во время хирургического вмешательства в связи с наличием большого кармана Гартмана, сращенного с желчными путями. Эти пациенты оперированы способом холецистэктомии

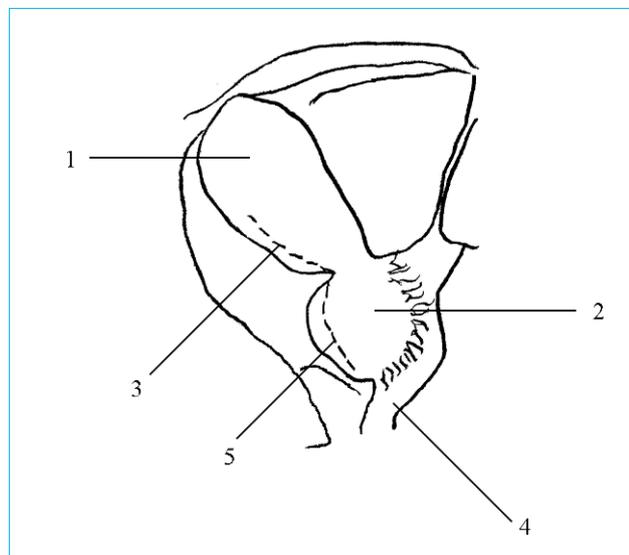


Рис. 3. Способ холецистэктомии

(рис. 3), разработанным на кафедре госпитальной хирургии УлГУ (Патент РФ № 2358663).

Операция осуществляется следующим образом. На первом этапе вскрывают желчный пузырь (1) вдоль нижнелатеральной стенки, начиная выше кармана Гартмана (2) на 2,0–2,5 см на протяжении 2,5–3,0 см. Через выполненный разрез (3) полностью опорожняют желчный пузырь от его содержимого. После этого рассекают нижнелатеральную стенку кармана Гартмана по направлению к общему желчному (4) и общему печеночному протокам таким образом, чтобы линия разреза (5) проходила вдоль общего желчного и общего печеночного протоков. Опорожняют содержимое кармана Гартмана. Захватывают его стенку окончательным зажимом и осторожно натягивают ее, продолжая аккуратно разделять спайки между карманом Гартмана и общим желчным протоком. После того как карман Гартмана будет освобожден, пузырную артерию перевязывают. Желчный пузырь резецируют на уровне пузырного протока, выделяют из ложа и удаляют. После выполнения интраоперационной холангиографии и при отсутствии патологии общего желчного и общего печеночного протоков пузырный проток перевязывают, ложе желчного пузыря перитонизируют.

Результаты исследования и их обсуждение

У 16,5% из 182 больных, у которых исследовалась желчь на наличие анаэробной микрофлоры и специфическая антибактериальная терапия в предоперационный период не проводилась, анаэробные возбудители были обнаружены в 14 посевах из желчного пузыря (47%) и в 5 – из общего желчного протока (45%). В 3 случаях в посевах из желчного пузыря найдена ассоциация из двух анаэробов (см. таблицу).

При наличии у больных ОБП анаэробной флоры отмечалось более тяжелое течение заболевания. Имели место выраженная интоксикация, нарушения гемодинамики, патологические изменения показателей, полученных при лабораторных и инструментальных исследованиях.

Результаты бактериологического исследования

Возбудитель	Желчный пузырь	Общий желчный проток
<i>Clostridium perfringens</i>	2	–
<i>Peptostreptococcus micros</i>	4	1
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	5	1
<i>Eubacterium lentum</i>	3	–
<i>Bacteroides fecalis</i>	3	3

При применении УНДСС наблюдалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома. Купирование боли уже после первого введения новокаина зарегистрировано у 78% больных, у 22% интенсивность боли значительно снижалась.

Малоинвазивное хирургическое вмешательство обеспечило раннюю активизацию больных во второй и третьей группах уже в первые сутки. Полностью болевой синдром купировался в первой группе на $5,4 \pm 0,2$ сутки, во второй — на $2,6 \pm 0,3$ сутки, а в третьей — на $2,2 \pm 0,3$ сутки ($p < 0,05$). Уровень амилазы крови достоверно снижался и нормализовался на $6,1 \pm 0,3$ сутки в первой группе, на $3,4 \pm 0,2$ сутки — во второй и на $3,1 \pm 0,3$ сутки — в третьей ($p < 0,05$). Продолжительность пребывания в стационаре больных первой группы составила $12,4 \pm 0,5$ сут, второй — $7,4 \pm 0,3$ сут, третьей — $6,1 \pm 0,2$ сут ($p < 0,05$).

При проведении традиционной холецистэктомии послеоперационные осложнения возникли у 44,8% больных: эвентрация — 7,5%, поддиафрагмальный абсцесс — 6%, нагноение послеоперационной раны — 11,9%, пневмония — 8,9%, панкреонекроз — 10,4%.

После минилапаротомии у 9,3% пациентов имелись следующие осложнения: несостоятельность культи пузырного протока и желчеистечение — 3,7%, нагноение послеоперационных ран — 3,7%, пневмония — 1,9%. При этом конверсии зарегистрированы у 5,6% больных.

При выполнении видеолапароскопии осложнения наблюдались у 14,8% больных: повреждение холедоха, послеоперационное желчеистечение — 3,3%, несостоятельность культи пузырного протока — 1,6%, резидуальный холедохолитиаз, сопровождающийся механической желтухой, — 3,3%, панкреонекроз — 6,6%.

34 пациента с наличием большого кармана Гартмана, сращенного с желчными путями, оперированы предложенным способом холецистэктомии. Осложнением в данной группе явилось кро-

вотечение из ложа желчного пузыря, возникшее у 2,8%. Повреждений внепеченочных желчных путей не отмечено.

Послеоперационная летальность в первой группе составила 15,1%. Причинами смерти явились: острая сердечно-сосудистая недостаточность — 7,5%, эндогенная интоксикация — 6,1%, тромбоэмболия легочной артерии — 1,5%. Летальных исходов во второй группе не было, в третьей группе их число составило 3,2%: от острой сердечно-сосудистой недостаточности — 1,6%, тромбоэмболии легочной артерии — 1,6%.

Таким образом, мы считаем, что у больных ОБП пожилого и старческого возраста оперативное лечение из традиционного лапаротомного доступа показано при наличии распространенного перитонита. Во всех остальных ситуациях у таких пациентов рекомендуется малоинвазивное хирургическое вмешательство после проведения комплексной предоперационной подготовки.

Выводы

1. Наличие у больных острым билиарным панкреатитом анаэробной флоры в билиарной системе сопровождается тяжелым течением заболевания.

2. Применение в комплексном лечении билиарного панкреатита у больных пожилого и старческого возраста УНДСС позволило быстрее купировать болевой синдром.

3. Малоинвазивное хирургическое вмешательство из минидоступа у пациентов старше 60 лет целесообразно в случаях высокого операционно-анестезиологического риска.

4. Предложенный способ холецистэктомии при большом кармане Гартмана, сращенном с желчными путями, позволяет снизить такие осложнения, как кровотечение, желчеистечение, исключает повреждение общего желчного протока.

5. Оперативное лечение билиарного панкреатита малоинвазивным методом снижает послеоперационные осложнения на 35,5%, летальность — до 3,2%.

Список литературы

1. Красильников Д.М., Фаррахов А.З., Хайруллин И.И., Маврин М.И. Ранние послеоперационные осложнения у больных калькулезным холециститом и холедохолитиазом. — Казань: Медицина, 2008. — 176 с.
2. Кузнецов И.А. Длительная сегментарная новокаиновая блокада левого грудного симпатического ствола в комплексном лечении больных острым панкреатитом: Дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 1997.
3. Миллер М.С. Применение малоинвазивных технологий при лечении панкреонекроза у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2004.
4. Шеянов Д.С. Особенности клинического течения и лечебной тактики при остром панкреатите у пациентов старшей возрастной группы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003.

Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции (Часть 1-я)

Diagnostics, management and treatment of HCV-infection (Part 1)

Настоящие рекомендации по ведению пациентов с HCV-инфекцией были разработаны с учетом опубликованных в мире за последние годы мета-анализов (в «Medline» с сентября 2008 г.), практических рекомендаций Американской коллегии врачей и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), а также сообщений других сотрудников здравоохранения, занимающихся данной проблемой.

Актуальность изучаемой проблемы и необходимость разработки рассматриваемого документа обусловлены высокой распространенностью вируса гепатита С во многих странах. Сегодня в мире насчитывается около 180 млн инфицированных HCV. В США в период с 1999 по 2002 г. HCV Ab обнаружен у 4,1 млн (1,6%) человек, из них у 80% выявлена HCV RNA. Хронический гепатит С служит в штатах основной причиной смерти от *цирроза печени* (ЦП), *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и постановки в лист ожидания трансплантации печени. По предварительным подсчетам у пациентов с хронической HCV-инфекцией ожидается рост смертности в результате печеночной недостаточности и ГЦК в ближайшие два десятилетия. Принимая во внимание приведенные выше данные статистики, **цель** настоящих рекомендаций состоит в предоставлении клиницистам мер профилактики, способов диагностики и лечения HCV-инфекции.

В рекомендациях представлены следующие **разделы**.

I. Скрининг и меры профилактики HCV-инфекции.

II. Методы диагностики HCV.

III. Диагностика острой и хронической HCV-инфекции и интерпретация результатов обследования.

IV. Биопсия печени и неинвазивные методы диагностики фиброза печени.

V. Общие вопросы противовирусной терапии HCV-инфекции.

VI. Схемы противовирусной терапии: пегинтерферон- α и рибавирин.

I. Скрининг и меры профилактики HCV-инфекции

Скрининг. Оптимальный метод выявления HCV-инфекции – проведение скрининга лиц из групп повышенного риска инфицирования, а также обследование пациентов, имеющих установленные факторы риска. Основным путем инфицирования HCV служит введение внутривенных наркотиков. По этой причине все лица, когда-либо употреблявшие внутривенные или интраназальные формы наркотиков, подлежат тестированию на HCV. Скрининг HCV-инфекции показан также лицам с указаниями на трансфузии крови и ее компонентов, реципиентам трансплантации органов и тканей до 1992 г., пациентам с гемофилией, получавшим факторы свертывания крови до 1987 г., лицам с повышенной активностью трансаминаз – *аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы* (АлАТ/АсАТ) неуточненного происхождения, пациентам, находящимся на гемодиализе, детям от матерей, инфицированных HCV, ВИЧ-инфицированным.

Другие источники инфицирования HCV – сексуальный партнер(ры), передача вируса через компоненты крови среди медицинского персонала, нанесение татуировок. Установлено, что риск инфицирования половым путем выше у лиц, имеющих несколько сексуальных партнеров, и, напротив, существенно ниже в моногамных парах. В этой связи в некоторых странах, в том числе в США, моногамным парам в отличие от лиц с множеством партнеров применение барьерных методов контрацепции не рекомендуется. Носитель HCV должен информировать своего партнера о риске инфицирования вирусом. Несмотря на низкую вероятность передачи HCV в моногамных парах, у 1–5% сексуальных партнеров обнаруживают HCV Ab. Лица, инфицированные HCV, не нуждаются в ограничении повседневной бытовой активности, так как передача данного вируса не происходит при объятиях, рукопожатиях, поцелуях, пользовании посудой или грудном вскармливании. Применение средств личной гигиены (зубные

щетки, бритвенные станки, маникюрные принадлежности) должно быть строго отдельным.

При условии несоблюдения надлежащих санитарно-гигиенических норм передача HCV может происходить при лечении методом акупунктуры, при скарификации, нанесении татуировок и пирсинге.

В число нуждающихся в скрининге HCV-инфекции входят следующие группы пациентов.

- Лица, когда-либо употреблявшие внутривенные формы наркотиков
- Лица с высоким риском инфицирования HCV:
 - ВИЧ-инфицированные;
 - больные гемофилией, получавшие факторы свертывания крови до 1987 г.;
 - пациенты, когда-либо подвергавшиеся гемодиализу;
 - лица, у которых наблюдалось повышение активности аминотрансфераз неуточненного происхождения
- Реципиенты гемотрансфузий или трансплантатов органов до 1992 г.:
 - получавшие препараты крови от донора, у которого в последствии была диагностирована HCV-инфекция;
 - лица, получавшие переливания крови, ее препараты и компоненты;
 - реципиенты органных трансплантатов
- Дети, рожденные от матерей, инфицированных HCV
- Медицинский персонал, в том числе работающий в сфере оказания экстренной медицинской помощи; после укола инфицированной иглой или попадания крови, контаминированной HCV, на слизистые оболочки
- Сексуальные партнеры лиц, инфицированных HCV

Рекомендации

1. Для решения вопроса о скрининге HCV-инфекции требуется предварительно оценить степень риска инфицирования пациента.

2. В случае принадлежности пациента к группе высокого риска инфицирования показан скрининг на наличие HCV-инфекции.

3. Лиц, инфицированных HCV, необходимо информировать о мерах профилактики передачи вируса контактными лицам.

Мероприятия, направленные на предупреждение инфицирования контактных лиц вирусом гепатита С, предусматривают следующее.

- Лица, инфицированные HCV, должны быть извещены о необходимости индивидуального пользования средствами личной гигиены (зубные щетки, бритвенные принадлежности, маникюрные наборы и др.). В случае наружного кровотечения обязательна перевязка раны во избежание контакта контаминированной крови с неинфицированными лицами.

- Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения применения наркотиков. В случае продолжения внутривенного введения наркотических средств важно информировать о недопустимости многократного применения шприцев, игл, воды для инъекций, ватных шариков и других индивидуальных принадлежностей.

- Лица, инфицированные HCV, должны знать о том, что они не могут выступать в качестве доноров крови, органов, тканей и семенной жидкости.

- Пациента, инфицированного HCV, необходимо информировать о низком риске передачи инфекции сексуальным путем, а также о том, что факт его инфицирования не может служить причиной изменений в сексуальной жизни (например, длительные взаимоотношения с одним партнером не требуют применения барьерных средств контрацепции, однако для пациентов с множеством партнеров предпочтителен «безопасный» секс).

II. Методы диагностики HCV

В диагностике HCV-инфекции выделяют две группы методов обследования: серологические, которые позволяют выявлять специфические антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), и молекулярные, способные обнаружить нуклеиновую кислоту вируса.

Серологические методы применяются как в скрининге, так и в диагностике HCV-инфекции. Материал для исследования HCV Ab – плазма или сыворотка крови. Исследование anti-HCV может быть проведено с помощью *иммуноферментного анализа* (ИФА) или метода хемилюминесценции. Специфичность современных методов ИФА более 99%. Причиной ложноположительных результатов может служить проведение данного исследования в популяции с низкой распространенностью HCV-инфекции. Ложнонегативный результат может быть получен у лиц с выраженной иммуносупрессией, например у ВИЧ-инфицированных, реципиентов трансплантатов солидных органов, при наличии гипо- и агаммаглобулинемии, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Молекулярные методы объединяют большой перечень коммерческих методов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) для качественного и количественного определения HCV RNA. Исторически более чувствительными считались качественные методы. Однако с разработкой метода ПЦР в режиме реального времени, имеющей нижний лимит определения HCV RNA 10–50 МЕ/мл, качественные методы утратили свою значимость. Принимая во внимание высокую чувствительность ПЦР в режиме реального времени, данный метод признан оптимальным в оценке эффективности противовирусной терапии. Все современные молекулярные методы диагностики HCV RNA обладают высокой чувствительностью

Таблица 1

Интерпретация результатов обследования

Anti-HCV	HCV RNA	Интерпретация
+	+	Острая или хроническая HCV-инфекция в зависимости от клинических проявлений
+	–	Разрешение HCV-инфекции; острая HCV-инфекция в период низкой вирусемии
–	+	Ранний период острой HCV-инфекции; хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммунодефицитом; ложнопозитивный результат на HCV RNA
–	–	Отсутствие HCV-инфекции

(98–99%). В 1997 г. ВОЗ приняла решение о первом международном стандарте диагностики HCV RNA. В последние годы измерение HCV RNA все чаще стало производиться в МЕ/л, а не в копиях вируса. Важно помнить, что для оценки *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) на лечение вирусологическую нагрузку целесообразно измерять одним выбранным методом.

Определение генотипа HCV – данный метод широко применяется не только в эпидемиологических исследованиях, но и в повседневной практике для прогнозирования эффективности лечения и определения его длительности. Выделяют 6 основных генотипов вируса (генотипы 1–6). В США наиболее широко распространены 1-й (1a и 1b) генотип HCV, меньше 2-й и 3-й генотипы, остальные (4–6-й) встречаются реже. Частота неверного определения генотипа вируса С среди основных генотипов составляет менее 3%. Менее чем в 5% случаев генотип вовсе не удается установить. В качестве возможных причин в последнем случае рассматриваются низкая вирусная нагрузка и очень высокая изменчивость генома вируса.

III. Диагностика острой и хронической HCV-инфекции и интерпретация результатов обследования

Диагностика острой и хронической HCV-инфекции включает исследование HCV Ab и HCV RNA.

Дифференциальная диагностика острой и хронической HCV-инфекции основана на надлежащей интерпретации клинических (желтуха и другие клинические симптомы) и лабораторных данных. Инфицирование вирусом гепатита С сопровождается появлением HCV RNA в сыворотке крови и обычно опережает обнаружение HCV Ab. Так, HCV RNA может быть определена через 2 нед от момента инфицирования HCV, в то время как anti-HCV – не ранее чем через 8–12 нед. Эти два маркера HCV-инфекции могут встречаться в различных комбинациях, что требует осторожной интерпретации (табл. 1).

Ниже рассмотрены возможные варианты HCV-инфекции.

Ситуация 1. Позитивный тест на HCV Ab и HCV RNA у пациента с недавно обнаруженным повышением активности АлАТ. Интерпретация: 1) острый гепатит С при наличии указаний на известный риск инфицирования в ближайшее время; 2) обострение хронического гепатита С; 3) острый гепатит иной этиологии у пациента с хроническим гепатитом С.

Ситуация 2. Позитивный тест на HCV Ab, негативный результат ПЦР на HCV RNA: 1) острый гепатит С в период транзиторного клиренса HCV RNA; 2) ложнопозитивный или ложнонегативный результаты исследования; 3) разрешение острого гепатита С. Для подтверждения разрешения острого гепатита С показано повторное исследование HCV RNA через 4–6 мес.

Ситуация 3. Негативный тест на HCV Ab, позитивный на HCV RNA: 1) ранняя стадия острого гепатита С (до синтеза HCV Ab); 2) хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммуносупрессией; 3) ложноположительный результат на HCV RNA (встречается редко). Во всех случаях рекомендуется повторное исследование HCV Ab и HCV RNA через 4–6 мес.

Ситуация 4. Отрицательные результаты HCV Ab и HCV RNA у пациента с повышенной активностью АлАТ свидетельствуют об отсутствии у пациента HCV-инфекции и требуют исключения других заболеваний печени. В данной ситуации рекомендуется повторное исследование HCV Ab через 4–6 мес.

Рекомендации

4. Пациентам с подозрением на острую или хроническую HCV-инфекцию первоначально показано исследование HCV Ab.

5. Исследование HCV RNA рекомендуется следующим категориям пациентов:

- с позитивным тестом на HCV Ab;
- лицам, которым планируется противовирусная терапия – им показано проведение количественной ПЦР для определения исходного значения вирусной нагрузки (HCV RNA);
- пациентам с иммуносупрессией, имеющим признаки заболевания печени и негативный

результат HCV Ab, и лицам с подозрением на острый гепатит С.

6. Определение генотипа HCV показано всем пациентам, инфицированным вирусом, до начала противовирусной терапии, с целью выбора дозы препаратов, длительности лечения и определения ожидаемой его эффективности.

IV. Биопсия печени и неинвазивные методы диагностики фиброза печени

Несмотря на появление множества неинвазивных методов оценки фиброза печени, «золотым» стандартом остается пункционная биопсия печени. Имеется ряд причин, по которым этот метод предпочтителен: 1) биопсия печени дает возможность установить выраженность воспалительного компонента (степень некровоспалительной активности); 2) оценить степень фиброза печени (стадия заболевания); 3) определить патоморфологические особенности, которые могут играть роль при выборе терапии.

Существует несколько систем балльной оценки активности и стадии гепатита С, из которых наиболее широкое применение получили французская шкала METAVIR, шкала Batts-Ludwig, шкала Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (IASL) и шкала Ishak (табл. 2).

Установлено, что у пациентов с хроническим гепатитом С стеатоз печени и избыточное отложение железа в ней могут способствовать прогрессированию заболевания и снижать эффективность противовирусного лечения. Эти два состояния

не должны выступать аргументами для отказа от терапии, но дают важную дополнительную информацию в отношении ее ожидаемой эффективности.

Несмотря на статус «золотого» стандарта, биопсия печени не лишена некоторых недостатков. К их числу относят: риск кровотечения и перфорации органов, недостаточное количество материала (биоптата), требуется интерпретация специалистом в области гистопатологии печени.

Неинвазивные методы диагностики основаны на определении сывороточных маркеров фиброза печени. Однако спектр приложения данных методов ограничен при минимально выраженном фиброзе и циррозе печени, так как их использование для выявления промежуточных стадий фиброза недостаточно информативно. Относительно новый метод — эластография, основанный на ультразвуке и низкочастотных эластических волнах, обладает способностью определять промежуточные стадии фиброза, особенно в комбинации с другими неинвазивными маркерами. Ограничение применения метода — ожирение пациента. Интерес представляют данные о том, что индекс фиброза при проведении эластографии больным острым гепатитом (высокая некровоспалительная активность) с минимальным фиброзом или отсутствием последнего может иметь завышенное значение.

Учитывая высокую эффективность современных схем противовирусной терапии (УВО более 80%), у больных со 2-м и 3-м генотипами HCV проведение биопсии печени не обязательно.

Таблица 2

Сравнительная оценка шкал в определении стадии заболевания

Стадия	IASL	Batts-Ludwig	METAVIR	Ishak
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Мягкий фиброз	Фиброз портальных трактов	Перипортальное распространение фиброза	Фиброз распространяется на некоторые портальные тракты с/или без коротких фиброзных септ
2	Умеренно выраженный фиброз	Редкие портопортальные или портоцентральные септы	Перипортальные септы 1 (септа)	Фиброз распространяется на большинство портальных трактов с/или без коротких фиброзных септ
3	Тяжелый фиброз	Множественные портопортальные или портоцентральные септы	Портоцентральные септы	Фиброз распространяется на большинство портальных трактов с отдельными портопортальными септами
4	Цирроз	Цирроз	Цирроз	Фиброз распространяется на большинство портальных трактов с портопортальными и портоцентральными септами
5	—	—	—	Выраженные портопортальные и портоцентральные септы с формированием отдельных узлов (неполный цирроз)
6	—	—	—	Цирроз

Высказываются две точки зрения в отношении выполнения биопсии печени пациентам с 1-м генотипом: в одном случае ее считают обязательной перед началом противовирусной терапии, в другом — нет. В первом случае у пациентов с минимальным или умеренным фиброзом (стадия заболевания ≤ 2) от противовирусного лечения можно воздержаться и, напротив, при выраженном фиброзе (стадия ≥ 3) показана терапия. Во втором случае биопсия печени не рассматривается как обязательная процедура, так как ее результат не влияет на решение о проведении противовирусной терапии.

Ранее существовавшее мнение об отсутствии необходимости выполнения биопсии печени больным с 1-м генотипом HCV, имеющим постоянно нормальные значения трансаминаз и не нуждающимся в противовирусном лечении, в последующем было пересмотрено. Установлено, что как минимум четверть таких пациентов имеет выраженный фиброз печени, а эффективность противовирусной терапии сопоставима с таковой у лиц с повышенной активностью трансаминаз. Поэтому решение вопроса о биопсии печени должно приниматься с учетом предполагаемого лечения, генотипа вируса, согласия больного на процедуру и его мотивации на проведение терапии. В случае отказа как от биопсии печени, так и от лечения за пациентом должно быть продолжено динамическое наблюдение с периодичностью 1 раз в год. Вопрос о биопсии может быть обсужден повторно при обнаружении повышения уровня трансаминаз или других проявлений прогрессирования заболевания.

Рекомендации

7. Биопсия печени показана пациентам с хроническим гепатитом С при условии желания больного и врача получить информацию о стадии фиброза печени или в случае принятия решения о противовирусной терапии.

8. Применение современных неинвазивных методов возможно для диагностики выраженного фиброза или его отсутствия, однако не может заменить биопсию печени в повседневной клинической практике.

У. Общие вопросы противовирусной терапии HCV-инфекции

Предпосылки для проведения противовирусной терапии. Установлено, что у 55–85% больных острым гепатитом С, не получавших противовирусную терапию, инфекция принимает хроническое течение. У новорожденных и женщин молодого возраста спонтанное разрешение острого гепатита С происходит значительно чаще, чем у лиц, инфицированных HCV в более зрелом возрасте. Все пациенты, инфицированные вирусом гепатита С, имеют повышенный риск разви-

тия ЦП и ГЦК в сравнении с общей популяцией. Риск формирования цирроза составляет 5–25% на протяжении от 25 до 30 лет. В проспективных исследованиях частота его развития у женщин, а также у детей, инфицированных HCV в раннем возрасте, составила от 1 до 3% в течение 20–30 лет наблюдения.

Выделяют следующие факторы риска, способствующие прогрессированию ЦП: старший возраст, ожирение, иммуносупрессия (например, ВИЧ-инфекция), систематическое употребление алкоголя в дозе более 50 г в сутки. Риск развития декомпенсации у больных циррозом составляет 30% на протяжении 10 лет, формирования ГЦК — 1–3% в год.

В связи с тем что выявление индивидуальных факторов риска у конкретного пациента может быть затруднено, в настоящее время предпочтение отдается оценке стадии фиброза по результатам биопсии печени с применением систем балльной оценки, таких как Ishak, IASL, METAVIR и Batts-Ludwig. Пациенты с отсутствием или минимально выраженным фиброзом печени имеют низкий риск развития отдаленных исходов хронической HCV-инфекции, в том числе наступления смерти. Напротив, выявление мостовидного фиброза (стадия 3 по шкале METAVIR) представляет собой важный фактор прогрессирования цирроза и соответственно служит показанием для противовирусного лечения.

HCV-инфекция может иметь также внепеченочные проявления, включая смешанную криоглобулинемию типа II и III. Симптоматическая криоглобулинемия служит показанием для противовирусной терапии HCV-инфекции независимо от стадии фиброза.

Цели лечения и варианты ответа на лечение. Цель противовирусной терапии состоит в предупреждении развития отдаленных исходов и наступления смерти, связанных с HCV-инфекцией. Учитывая медленные (в течение десятилетий) темпы прогрессирования хронической HCV-инфекции, врачу нередко бывает сложно объяснить пациенту с хроническим гепатитом С, что противовирусная терапия направлена на предупреждение отдаленных последствий заболевания. Однако оценка эффективности лечения основана не на клинических признаках, а на параметрах, отражающих вирусологический ответ. В целом ответ на терапию объединяет известные критерии: биохимические (нормализация показателей АлАТ), вирусологические (отсутствие HCV RNA в сыворотке крови методом ПЦР) и гистологические (уменьшение индекса гистологической активности на 2 и более баллов, отсутствие ухудшения фиброза).

Выделяют несколько вариантов вирусологического ответа, из них наиболее важное значение имеет **устойчивый вирусологический ответ**,

Таблица 3

Варианты вирусологического ответа

Вариант	Определение	Клиническая значимость
Быстрый вирусологический ответ	Негативный результат ПЦР (HCV RNA) на 4-й неделе терапии	Можно сократить курс терапии у пациентов со 2-м и 3-м генотипами HCV и, вероятно, у пациентов с 1-м генотипом и низкой вирусной нагрузкой
Ранний вирусологический ответ	Отрицательный результат HCV RNA (ПЦР с нижним лимитом определения 50 МЕ/мл) на 12-й неделе лечения	Отсутствие раннего вирусологического ответа предсказывает отсутствие устойчивого вирусологического ответа
Вирусологический ответ на момент окончания лечения	Отрицательный тест ПЦР на HCV RNA на момент окончания 24- или 48-недельного курса	—
Устойчивый вирусологический ответ	Отсутствие РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР через 24 нед после завершения противовирусного лечения	Наилучший фактор, свидетельствующий об отдаленной эффективности лечения
Вирусологический прорыв	Обнаружение HCV RNA после полученного ранее вирусологического ответа на фоне продолжающейся терапии	—
Вирусологический рецидив	Появление HCV RNA в сыворотке крови после окончания лечения и достижения ответа на момент его окончания	—
Отсутствие ответа на лечение	Сохранение HCV RNA после 24 нед терапии	—
Полное отсутствие вирусологического ответа	Снижение вирусной нагрузки менее чем на 2 log после 24 нед терапии	—
Частичное отсутствие ответа	Снижение HCV RNA ≤ 2 log МЕ/мл и персистенция HCV в концентрации, превышающей нижний лимит ПЦР	—

который определяют как отсутствие РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР через 24 нед после окончания противовирусного лечения (табл. 3, рисунок). УВО подразумевает выздоровление («вирусологическое выздоровление»), однако у пациентов с УВО на стадии цирроза печени в будущем сохраняется риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Вирусологический ответ на момент окончания лечения подразумевает отсутствие РНК вируса гепатита С в сыворотке крови на момент окончания 24- или 48-недельного курса противовирусной терапии. Этот вид ответа не позволяет с большой точностью прогнозировать вероятность устойчивого вирусологического ответа. Для достижения УВО необходим ответ на момент окончания лечения.

Быстрый вирусологический ответ — отрицательный результат HCV RNA с применением метода ПЦР с нижним лимитом определения 50 МЕ/мл на 4-й неделе противовирусной терапии. Данный вид ответа позволяет прогнозировать с высокой вероятностью устойчивый вирусологический ответ.

Понятие **ранний вирусологический ответ**

подразумевает снижение вирусной нагрузки более чем на 2 log по сравнению с исходным значением или отсутствие HCV RNA в сыворотке крови на 12-й неделе противовирусной терапии. Установлено, что отсутствие раннего вирусологического ответа наиболее точно прогнозирует отсутствие устойчивого вирусологического ответа. Принимая во внимание изложенное выше, динамическое мониторирование вирусной нагрузки в процессе противовирусного лечения позволяет вполне точно предсказывать вероятность устойчивого вирусологического ответа.

Вирусологический прорыв — обнаружение HCV RNA после полученного ранее вирусологического ответа на фоне продолжающейся противовирусной терапии.

Вирусологический рецидив — появление HCV RNA в сыворотке после окончания лечения и достижения ответа на момент его окончания.

У пациентов со снижением вирусной нагрузки менее чем на 2 log после 24 нед терапии вирусологический ответ расценивается как «нулевой» — **полное отсутствие вирусологического ответа**.

Частичное отсутствие ответа — подразумевает снижение HCV RNA менее чем на 2 log ME/мл и персистенцию HCV в концентрации, превышающей нижний лимит ПЦР.

VI. Схемы противовирусной терапии: пегинтерферон- α и рибавирин

Современные схемы противовирусной терапии хронической HCV-инфекции включают комбинацию пегилированного интерферона- α и рибавирина. Выбор в пользу данной схемы лечения был основан на результатах трех основных рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших преимущества этих препаратов перед применением стандартного интерферона и рибавирина. Несмотря на отсутствие возможности прямого сравнения результатов указанных исследований, были определены ключевые вопросы терапии, в частности дозы препаратов, оптимальная длительность лечения и дифференцированный подход в зависимости от генотипа HCV.

В США зарегистрированы два типа пегилированных интерферонов — пегинтерферон α -2b (Пег-Интрон, Schering Plough Corp, Kenilworth, NJ) с молекулярной массой ПЭГ 12 kD, ковалентно связанной с молекулой стандартного интерферона α -2b, и пегинтерферон α -2a (Pegasys, Hoffman-La Roche, Nutley, NJ) с молекулярной массой ПЭГ 40 kD, ковалентно связанной с молекулой стандартного интерферона α -2a.

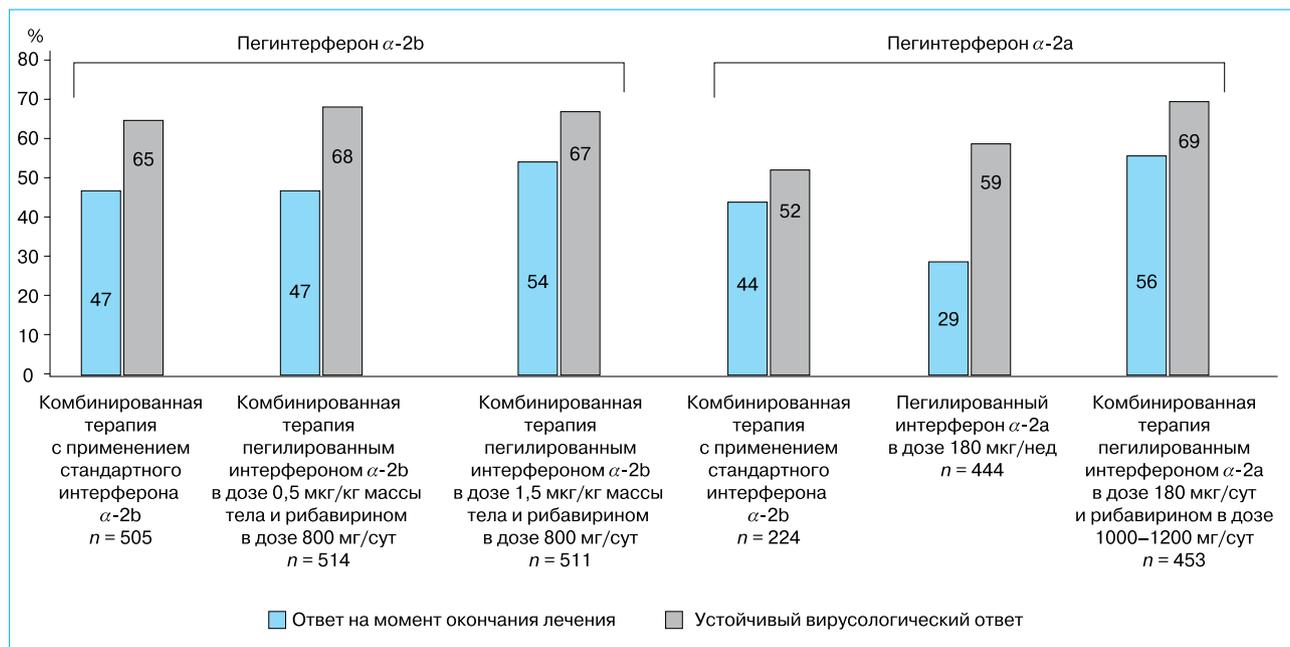
Оптимальная доза пегинтерферона α -2b основана на первоначальном регистрационном исследовании и составляет с учетом массы тела пациента из расчета 1,5 мкг/кг/нед (см. рисунок).

В первоначальных регистрационных исследованиях доза рибавирина была фиксированной и составляла 800 мг/сут. Последующие исследования позволили установить, что для пациентов с 1-м генотипом HCV эффективность лечения выше при условии расчета дозы препарата с учетом массы тела больного: 800 мг при ее величине <65 кг; 1000 мг — при 65–85 кг, 1200 мг — при 85–105 кг, 1400 мг — при 105–125 кг.

Пегилированный интерферон α -2a назначается в фиксированной дозе 180 мкг/нед подкожно в комбинации с рибавирином 1000 или 1200 мг/сут (масса тела <75 кг — 1000 мг/сут, \geq 75 кг — 1200 мг/сут). В ходе регистрационных исследований выявлены два основных преимущества применения рибавирина — увеличение частоты вирусологического ответа на момент окончания лечения и значимое снижение частоты рецидива обнаружения HCV по сравнению с монотерапией пегилированным интерфероном α .

Третье рандомизированное исследование позволило установить, что оптимальная длительность терапии определяется генотипом HCV. Для пациентов с 1-м генотипом продолжительность лечения пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином (расчет дозы с учетом массы тела больного) составляет 48 нед, для пациентов со 2-м или 3-м генотипом — пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином в дозе 800 мг/сут — 24 нед.

Согласно данным мета-анализа шести рандомизированных исследований, для пациентов с 4-м генотипом HCV оптимальная схема противовирусной терапии предусматривает 48-недельный прием пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином (расчет дозы на 1 кг массы



Вирусологический ответ на пегилированный интерферон и рибавирин в двух регистрационных исследованиях, проведенных в США

тела). Результаты другого рандомизированного исследования предлагают для данной категории пациентов комбинацию пегинтерферона α -2b и рибавирина в фиксированной дозе 10,6 мг/кг/сут в течение 36 нед. Последние данные нуждаются в дальнейшем изучении.

Количество работ, посвященных изучению эффективности противовирусной терапии у пациентов с 5-м и 6-м генотипами HCV, невелико, что обусловлено низкой распространенностью указанных генотипов в мире. Недавно выполненный ретроспективный анализ исследований по этой проблеме позволил сделать заключение, что лечение пегинтерфероном α в комбинации с рибавирином в течение 48 нед превосходит по эффективности аналогичную схему терапии длительностью 24 нед. Принимая во внимание недостаточное количество данных, рекомендации по противовирусной терапии и ее продолжительности для пациентов с 5-м генотипом HCV находятся в стадии разработки.

В настоящее время проблемы противовирусной терапии состоят в том, чтобы увеличить частоту устойчивого вирусологического ответа в следующих сложных в терапевтическом отношении группах: 1) пациенты с 1-м генотипом HCV и высокой вирусной нагрузкой; 2) инфицированные HCV афро-американцы; 3) лица, у которых не получен устойчивый вирусологический ответ после применения современных схем противовирусной терапии.

Прогностические факторы ответа на лечение дают возможность предоставить пациенту информацию относительно вероятности получения у него устойчивого вирусологического ответа в результате противовирусной терапии еще до начала ее проведения. В то же время отсутствие

таких факторов не служит поводом для отказа от противовирусного лечения.

Источниками получения прогностических факторов послужили исследования с включением различных групп больных, однако они нередко не отражали популяцию пациентов с HCV в целом. Тем не менее, мультивариантный анализ позволил выделить две группы прогностических факторов: генотип HCV и вирусную нагрузку. Частота устойчивого вирусологического ответа выше у пациентов с не 1-м генотипом HCV (в основном со 2-м или 3-м), с вирусной нагрузкой менее 60 000 МЕ/мл. Другие менее достоверные характеристики, ассоциированные с более высоким ответом, включают: дозы пегилированного интерферона (1,5 мкг/кг/нед против 0,5 мкг/кг/нед) и рибавирина (более 10,6 мг/кг/сут); женский пол; возраст моложе 40 лет; не афро-американское происхождение; масса тела <75 кг; отсутствие инсулинорезистентности; повышенный уровень АлАТ (≥ 3 нормы); отсутствие мостовидных некрозов или признаков цирроза по результатам биопсии печени.

Роль динамического исследования вирусной нагрузки. Динамическое определение вирусной нагрузки на конкретных этапах противовирусной терапии позволяет прогнозировать эффективность лечения у пациентов с хроническим гепатитом С и устанавливать оптимальную длительность терапии. В соответствии с этим в последние годы возрос интерес к разработке схем противовирусной терапии с учетом индивидуальной вирусной кинетики. Такой подход может потенциально способствовать сокращению сроков лечения, уменьшению частоты побочных эффектов и стоимости терапии.

Часть 2-я методических рекомендаций планируется к опубликованию в следующем номере журнала.

УДК [616.36-002-092:612.017.1]-06:616.153.96

Аутоиммунный гепатит с аномально высоким уровнем сывороточного альфа-фетопротеина

(Клиническое наблюдение)

А.О. Буеверов, Е.С. Долмагамбетова
(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Autoimmune hepatitis with abnormally high level of serum alpha-fetoprotein (Clinical case)

A.O. Bueverov, Ye.S. Dolmagambetova

Цель публикации клинического наблюдения. Представлен случай аномального повышения альфа-фетопротеина (АФП) у больной аутоиммунным гепатитом (АИГ) 1-го типа.

Особенности клинического наблюдения. У пациентки 17 лет АИГ 1-го типа дебютировал желтухой, выраженным подъемом активности трансаминаз и уровня гамма-глобулинов. Типичные, на первый взгляд, проявления АИГ сопровождались более чем 200-кратным повышением сывороточной концентрации АФП, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярной карциномой. Достижение индуцированной иммуносупрессорами ремиссии привело к нормализации содержания АФП.

Заключение. В качестве механизма роста сывороточной концентрации АФП при активном гепатите может выступать дерепрессия соответствующего гена, которая, однако, в отсутствие опухолевого роста находится под контролем соответствующих регуляторных факторов. Более чем 200-кратное повышение уровня АФП у наблюдавшейся пациентки, быстро снизившееся до нормы под влиянием успешной иммуносупрессивной терапии, с трудом объяснимо с традиционной позиции. По-видимому, следует рассматривать индивидуальные особенности регуляции синтеза АФП, проявившиеся в условиях массивной гибели печеночной паренхимы.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, альфа-фетопротеин, лечение.

The aim of the publication. The case of abnormal elevation of *alpha-fetoprotein* (AFP) in a patient with *autoimmune hepatitis* (AIH) of the 1-st type is submitted.

Features of clinical case. At a 17 years old female patient AIH of 1-st type debuted by jaundice, severe rise of transaminase activity and level of gamma-globulins. Manifestations of AIH, at first glance were typical, accompanied by over 200-fold elevation of serum concentration of AFP that required differential diagnostics with hepatocellular carcinoma. Achievement of immunosuppressor-induced remission resulted in normalization of AFP level.

Conclusion. Derepression of respective gene may serve as the mechanism of serum AFP concentration increase at active hepatitis which, however, in absence of neoplastic proliferation is under control of certain regulatory factors. Over 200-fold elevation of AFP level in presented case, that rapidly decreased up to normal level under the influence of successful immune suppressive treatment, can be hard to explain from traditional point of view. Apparently, it is necessary to take into account specific features of AFP synthesis regulation, manifested at vast destruction of hepatic parenchyma.

Key words: autoimmune hepatitis, alpha-fetoprotein, treatment.

Буеверов Алексей Олегович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной группы НИЦ при кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — bcl72@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава.
Долмагамбетова Елена Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава

Весьма широко освещаемый в последние 10–15 лет в специализированной медицинской печати *аутоиммунный гепатит* (АИГ) до сих пор во многих случаях диагностируется на поздней стадии. Более того, порой «криптогенный» цирроз, развившийся через несколько лет после дебюта «гепатита неуточненной этиологии», при целенаправленном обследовании демонстрирует несомненные признаки патологической реакции иммунной системы на интактные печеночные антигены. АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1–1,9 случая на 100 000 [1, 3, 4, 6, 7]. В Российской Федерации количество таких пациентов, по приблизительным подсчетам, составляет 10–20 тыс. Это многократно меньше числа больных хроническими вирусными гепатитами, алкогольной болезнью печени или неалкогольным стеатогепатитом. Но, как минимум, два факта не позволяют отодвинуть АИГ «на задворки» малозначимых проблем гепатологии: 1) вероятность развития цирроза через 3 года после дебюта составляет 40–80%; 2) благодаря адекватной своевременно начатой терапии удается достичь устойчивой ремиссии у 90% больных [4, 6, 7].

Детально разработанные к настоящему времени диагностические критерии и схемы терапии далеко не во всех случаях упрощают задачи, стоящие перед клиницистом, и не всегда позволяют строго следовать общепринятым алгоритмам.

Больная Л., 17 лет, обратилась за консультацией в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова 6.04.2008 г. При обращении жалоб не предъявляла, однако при активном расспросе отмечала повышенную утомляемость на протяжении последнего месяца. В начале марта 2008 г. появились слабость, головная боль и миалгии; температура тела повысилась до 37,5 °С. Через 2 дня на фоне постепенной редукции указанной симптоматики присоединилась субиктеричность склер. С подозрением на острый вирусный гепатит госпитализирована в инфекционную больницу.

При поступлении в результатах клинического анализа крови патологии не выявлено за исключением увеличения СОЭ до 27 мм/ч. Биохимический анализ крови: активность АлАТ повышена в 15 раз, АсАТ – в 10 раз, общий билирубин – в 4 раза за счет обеих фракций. Скрининговые маркеры вирусных гепатитов (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HCV) отрицательные. При УЗИ брюшной полости отмечены незначительная гепатомегалия, диффузные изменения печени. Предварительный диагноз: гепатит неуточненной этиологии. Проводилась дезинтоксикационная и гепатопротективная терапия,

на фоне которой наблюдался дальнейший рост активности трансаминаз: АлАТ до 28 норм, АсАТ до 24 норм. В конце марта впервые исследованы аутоантитела и *альфа-фетопротеин* (АФП): титр антител к ядрам (ANA) составил 1:1280, к гладкой мускулатуре (ASMA) – 1:160, антитела к микросомам печени и почек 1-го типа не определялись; уровень АФП в 84 раза превышал верхнюю границу нормы (842 нг/мл). С предварительным диагнозом «аутоиммунный гепатит» пациентка была выписана с рекомендацией обратиться в клинику гепатологического профиля.

Из анамнеза жизни: родилась и проживает в Москве, студентка экономической академии; не курит, алкоголь и наркотические вещества не употребляет; из перенесенных заболеваний отмечает детские инфекции; аллергоанамнез и наследственность по заболеваниям печени не отягощены.

На момент обращения (6.04.2008 г.): состояние удовлетворительное, нормального телосложения. Кожа и слизистые оболочки субиктеричны. Лимфоузлы не пальпируются. Над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, АД 115/70 мм рт. ст., пульс 76 ударов в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, уплотнена, с заостренным краем. Селезенка не пальпируется.

Клинический анализ крови: Нб 121 г/л, эр. 4,1 млн/мкл, лейкоциты 6,9 тыс./мкл (формула не изменена), тромбоциты 315 тыс./мкл, СОЭ 24 мм/ч. Общий анализ мочи и кала без патологии.

Существенные отклонения от нормы выявлены в данных биохимического анализа крови: АлАТ 1516 ед./л (норма до 40 ед./л), АсАТ 1220 ед./л (норма до 40 ед./л), γ -ГТП 98 ед./л (норма до 61 ед./л), ЩФ 135 ед./л (норма до 40 ед./л), ХЭ 3930 МЕ (норма 4200–11 200 МЕ), общий билирубин 2,9 мг% (прямой 1,9 мг%, непрямой 1,0 мг%), общий белок 8,1 г%, альбумин 3,6 г%, ПИ 89%. Электрофорез белков: альбумин 42 отн.%, глобулины – α_1 3 отн.%, α_2 9 отн.%, β 9 отн.%, γ 37 отн.%. Иммуноглобулины: IgA 390 мг%, IgM 130 мг%, IgG 3150 мг%. Результаты повторного расширенного исследования маркеров вирусных гепатитов (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HCV IgM и IgG, HBV ДНК, HCV РНК) отрицательные. Сывороточный церулоплазмин – в пределах нормы.

Выявлены аутоантитела, типичные для АИГ 1-го типа: ANA 1:1280, ASMA 1:640. Антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), антитела к растворимому печеночному антигену/печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP), перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) не обнаружены. Таким образом, углубленное обследование подтверждало предварительный диагноз. Однако повторное определение сыворо-

точного АФП исключило ложноположительный результат: его концентрация составила 1224 нг/мл (норма до 6 нг/мл). В связи с нарастанием уровня АФП, несмотря на отсутствие характерной клинической симптоматики, в круг дифференциального диагноза была включена *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК).

Повторное УЗИ брюшной полости не выявило значимой динамики: сохранялось увеличение печени на 1,5–2,5 см с участками гипер- и гипохогенной паренхимы без видимых очаговых образований.

Выполнены магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиография. Заключение: признаки диффузного поражения печени. Данных о наличии образований печени и желчных протоков не получено. С целью установления диагноза и уточнения выраженности изменений печеночной паренхимы решено провести пункционную биопсию печени.

Результаты биопсии (16.04.2008 г.): относительно сохранно около 50% гепатоцитов; гепатоциты в состоянии гидропической, в меньшей степени жировой дистрофии. В дольках выраженная воспалительная инфильтрация, преимущественно по ходу синусоидов. Портальные тракты резко расширены за счет выраженной лимфоидной инфильтрации со значительной примесью плазматических клеток, небольшим количеством эозинофилов. Имеются мостовидные некрозы. Слабовыраженный некроз портальных трактов (рис. 1, 2). *Индекс гистологической активности* (ИГА) 14 баллов (6 + 4 + 4), *индекс фиброза* (ИФ) 1 балл. Заключение: изменения печени не противоречат диагнозу «аутоиммунный гепатит высокой степени активности».

Таким образом, в результате обследования данных, подтверждающих наличие ГЦК, не получе-

но. Сформулирован диагноз: аутоиммунный гепатит 1-го типа с высокой гистологической активностью (ИГА 14 баллов, ИФ 1 балл). Согласно критериям Международной группы по изучению АИГ, сумма баллов составила 21, что соответствует определенному диагнозу. В соответствии с принципами лечения начата иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном (24 мг/сут) и азатиоприном (100 мг/сут) с последующим снижением доз по мере редукции биохимической активности гепатита. Предпочтение комбинированной схеме отдано на основании нежелательности назначения высоких доз глюкокортикоидов пациентке в пубертатном возрасте.

На фоне лечения метилпреднизолоном и азатиоприном через 2 нед констатирована положительная динамика биохимических показателей: активность АлАТ снизилась с 1516 до 719 ед./л, АсАТ с 1220 до 645 ед./л, уровень общего билирубина с 2,9 до 1,4 мг%. В пользу установленного диагноза свидетельствовало снижение сывороточной концентрации АФП с 1224 до 913 нг/мл.

Несмотря на определенные сдвиги, темпы уменьшения воспалительной активности не позволяли начать снижение доз иммуносупрессоров. Принято решение увеличить суточный прием азатиоприна до 150 мг, оставив дозу метилпреднизолона неизменной. Внесенные в лечение коррективы привели к «перелому» в течении болезни: к июню 2008 г. активность АлАТ снизилась до 118 ед./л, АсАТ до 82 ед./л, уровень билирубина нормализовался. Концентрация АФП к этому времени уменьшилась до 70 нг/мл. Побочные эффекты проводимой терапии были минимальны: отмечался лишь незначительно выраженный кушингоид.

Доза метилпреднизолона была снижена сначала до 16 мг/сут, затем до 12 мг/сут. При этом к июлю 2008 г. активность трансаминаз

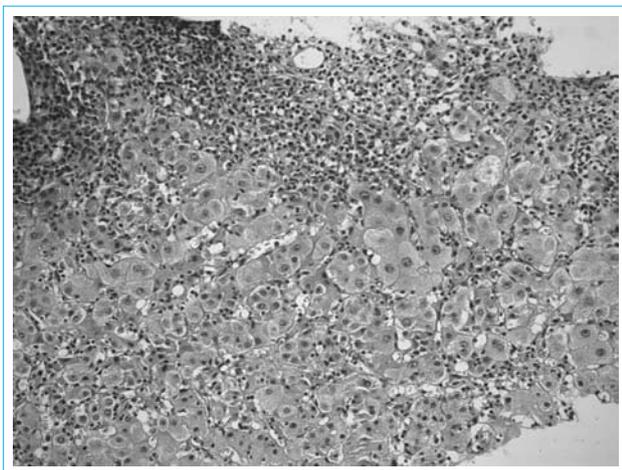


Рис. 1. Расширение портальных трактов. Гепатоциты в состоянии гидропической и жировой дистрофии. Мостовидный некроз. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

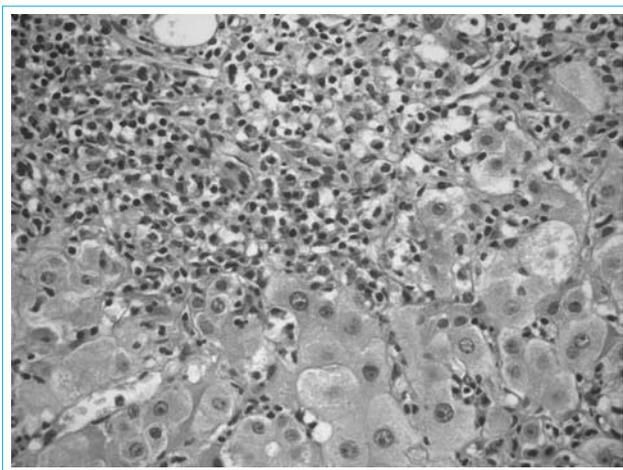


Рис. 2. Массивная лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация перипортальной зоны. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

полностью нормализовалась, снизился до субнормальных значений, а к концу месяца нормализовался уровень АФП. Достижение полной биохимической ремиссии послужило основанием для редукции дозы азатиоприна до 100 мг/сут с одновременным назначением Урсосана (препарата *урсодезоксихолевой кислоты* — УДХК) в дозе 750 мг/сут.

УДХК традиционно применяется при холестаических заболеваниях печени, служит препаратом выбора при первичном билиарном циррозе. С патогенетической точки зрения в лечении аутоиммунной патологии печени наиболее важным представляется ее иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в снижении экспрессии молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, уменьшении образования цитотоксических лимфоцитов, снижении продукции провоспалительных цитокинов. Отдельные исследования монотерапии УДХК при АИГ продемонстрировали ее умеренную эффективность, в том числе у пациентов, резистентных к лечению глюкокортикоидами [3]. Применение УДХК патогенетически обосновано в комбинации с глюкокортикоидами и/или азатиоприном при синдроме аутоиммунного перекреста [1–3].

Внесение изменений в схему лечения не повлияло на поддержание биохимических параметров в пределах нормы, что позволило продолжить снижение суточной дозы метилпреднизолона до 10 мг в августе и до 8 мг в сентябре 2008 г. Это привело к редукции, а затем и полному исчезновению клинических проявлений кушингоида. В октябре 2008 г. доза азатиоприна снижена до поддерживающих 50 мг. Следует отметить, что даже при применении 150 мг азатиоприна у пациентки сохранялись нормальные показатели клеточного состава крови, что в очередной раз подтверждает безопасность этого препарата у лиц без гиперчувствительности к нему.

В январе 2009 г., на фоне персистирующей полной клинико-биохимической ремиссии, принято решение об уменьшении дозы метилпреднизолона ниже стандартной поддерживающей — до 6 мг. Активность трансаминаз сохраняется в пределах нормальных значений.

На сегодняшний день АИГ определяется как хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител. Различают: АИГ 1-го типа, характеризующийся циркуляцией ANA (у 70–80% больных) и/или ASMA (у 50–70%); АИГ 2-го типа с анти-LKM-1, определяемыми у 100% больных; АИГ 3-го типа с анти-SLA/LP. Последний тип выделяется не всеми авторами, многими он рассматривается как подтип АИГ-1, учитывая

одинаковое клиническое течение и частое (до 74%) выявление соответствующих серологических маркеров (ANA и ASMA). Патогенетическая роль аутоантител при АИГ остается неясной [5–7].

Более чем у половины больных первые симптомы появляются в возрасте от 10 до 30 лет, второй пик заболеваемости у женщин приходится на постменопаузу. Наиболее часто болезнь развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами: снижением работоспособности, артралгиями, желтушностью кожи и склер. У ¼ пациентов дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, анорексия, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка. Описаны случаи быстрого нарастания симптоматики по типу фульминантного гепатита с развитием печеночной недостаточности. Встречаются варианты с доминирующими внепеченочными проявлениями, протекающие под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов и т. д. Наконец, у 10–20% больных начало заболевания протекает латентно и диагноз устанавливается случайно на стадии цирроза.

АИГ, как правило, характеризуется высокой биохимической и гистологической активностью и быстрым прогрессированием патологического процесса в печени: цирроз за 3 года при АИГ 1-го типа развивается более чем у 40% пациентов, при АИГ 2-го типа — более чем у 80%. В среднем при отсутствии лечения через 5 лет остается в живых половина больных, через 10 лет — только каждый десятый. Вместе с тем адекватная иммуносупрессивная терапия обеспечивает 20-летнюю выживаемость, как минимум, у 80% пациентов. Приведенные результаты базируются на опыте 70–90-х годов минувшего века [6]. Имеются все основания ожидать, что прогресс в изучении АИГ в последние годы позволит констатировать существенное увеличение выживаемости.

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения выводят на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой остаются глюкокортикостероиды. Препаратами выбора служат преднизолон или метилпреднизолон, применение последнего сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. С целью повышения эффективности иммуносупрессии, уменьшения дозы и соответственно побочного действия глюкокортикостероидов к терапии нередко добавляется азатиоприн, представляющий собой производное 6-меркаптопурина и обладающий антипролиферативной активностью. Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую результативность: 5- и 10-летняя выживаемость больных на фоне адекватной иммуносупрессии составляет 94 и 90% соответственно. Однако полное исчезновение био-

химических, серологических и гистологических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдается лишь у 31% больных и не раньше, чем через 2 года лечения. Перед отменой иммуносупрессоров обязательно выполнения биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности АИГ, а после отмены — регулярное клиническое и биохимическое обследование не реже 1 раза в 6 мес [6].

Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна дают основания для назначения других иммуносупрессоров, таких как будесонид, 6-меркаптопурин, циклофосфамид, циклоспорин, такролимус. Применение в резистентных случаях ингибитора синтеза пуриновых нуклеотидов в лимфоцитах мофетила микофенолата в последние годы признается наиболее эффективной терапией второй линии [1, 3, 7]. Препарат назначается в стандартной дозе по 1 г 2 раза в день.

Опыт нашей клиники свидетельствует, что добавление УДХК (Урсосан) к базисной терапии АИГ, даже при отсутствии признаков синдрома аутоиммунного перекреста, позволяет более быстрыми темпами снижать дозы иммуносупрессоров без ущерба для поддержания ремиссии, уменьшая тем самым выраженность их побочного действия.

Чем можно объяснить аномальное (в 260 раз!) повышение сывороточной концентрации АФП у молодой пациентки с АИГ в отсутствие каких-либо признаков неоплазии? Напомним, что АФП представляет собой онкофетальный антиген, впервые описанный в 1963 г. Г.И. Абелевым, а в 1964 г. обнаруженный Ю.С. Татариновым в крови пациента с ГЦК. АФП синтезируется гепатоцитами плода и в физиологических условиях в повышенной концентрации выявляется у новорожденных с постепенным ее снижением до обычных значений к 10-му месяцу жизни. У взрослых минимальные количества АФП образуются в процессе роста гепатоцитов.

Повышение сывороточного уровня АФП наблюдается преимущественно при ГЦК: чувствительность данного маркера составляет 70–90% при специфичности от 50 до 80%. Степень повышения зависит от размера опухоли и степени ее дифференцировки: 18–20-кратный подъем с высокой степенью вероятности указывает на развитие ГЦК, 200-кратный практически однозначно подтверждает наличие опухоли. Менее выраженный рост сывороточной концентрации АФП отмечается при других злокачественных

новообразованиях — опухолях пищеварительного тракта, герминомах, метастатическом поражении печени [8].

Хотя ГЦК ассоциирована в основном с инфекцией гепатотропными вирусами, ее развитие возможно и при аутоиммунных заболеваниях печени. Так, недавно Т. Watanabe и соавт. сообщили о 38 документированных случаях ГЦК на фоне АИГ и 50 — на фоне первичного билиарного цирроза. Авторами отмечено формирование опухоли на поздних стадиях указанных болезней, что определяло короткий интервал между установлением диагноза и наступлением смерти — 14 ± 12 мес [9].

Усиленная регенерация печени, в том числе на фоне массивной гибели гепатоцитов при остром или хроническом активном гепатите, тоже может сопровождаться повышением уровня АФП. Его концентрация возрастает, как правило, умеренно — в 1,5–4 раза [8]. В качестве механизма выступает дерепрессия соответствующего гена, которая, однако, в отсутствие опухолевого роста находится под контролем соответствующих регуляторных факторов.

Заключение

Более чем 200-кратное повышение уровня АФП у наблюдавшейся пациентки, быстро снизившееся до нормы под влиянием успешной иммуносупрессивной терапии, с трудом объяснимо с традиционной позиции. По-видимому, следует рассматривать индивидуальные особенности регуляции синтеза АФП, проявившиеся в условиях массивной гибели печеночной паренхимы.

Приведенное клиническое наблюдение вновь привлекает внимание к проблеме АИГ, демонстрируя трудности дифференциальной диагностики и подбора терапии. Образно воспалительные заболевания печени можно сравнить с разными видами лесного пожара: одни тлеют, как торф, другие ярко разгораются, оставляя за собой выжженное пространство. Большинство случаев АИГ относятся ко второму варианту с преобладанием массивной гибели печеночной паренхимы, опережающей регенераторные процессы и приводящей к избыточному развитию фиброзной ткани с формированием в итоге цирроза. Эти особенности течения диктуют необходимость быстрого установления диагноза и проведения лечения в соответствии с международными рекомендациями и спецификой клинического случая.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Ешану В.С. Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2006. — № 1. — С. 9–15.
2. Ешану В.С., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Цитокиновый профиль при синдроме перекреста аутоиммунных заболеваний печени на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 35–41.
3. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 28–33.
4. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. — М.: Литтерра, 2009. — С. 168–174.
5. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I. R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 3374–3387.
6. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 14. — P. 242–249.
7. Krawitt E.L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 3301–3305.
8. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. — Springer. — 2006. — P. 106.
9. Watanabe T., Soga K., Hirono H. et al. Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 14. — P. 231–239.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-053.2

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз

Е.М. Мухаметова, С.И. Эрдес

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Gastroesophageal reflux disease at children: epidemiology, diagnostic criteria, prognosis

E.M. Mukhametova, S.I. Erdes

Цель обзора. Представить литературные данные об эпидемиологии, особенностях течения и диагностики *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) у детей в разном возрасте.

Основные положения. В настоящее время гастроэнтерологами и педиатрами большое внимание уделяется ГЭРБ у детей, вероятности ее прогрессирования и развития осложнений в старшем возрасте. Проявления ГЭРБ у детей неодинаковы в различных возрастных группах. На первом году жизни ГЭРБ манифестирует срыгиваниями и рвотой. В большинстве случаев эти состояния расцениваются как физиологические. Однако прослеживается взаимосвязь частых срыгиваний в указанный период жизни и вероятность развития типичных симптомов ГЭРБ у этих детей в дальнейшем. По мере взросления симптомы ГЭРБ у детей становятся более специфичными и похожими на проявления болезни у взрослых, для которых наиболее характерными жалобами считаются изжога и отрыжка кислым.

Основными методами инструментальной диагностики ГЭРБ и ее осложнений у детей, как и у взрослых, являются эзофагогастродуоденоскопия и суточный мониторинг pH в пищеводе и желудке. Однако у детей отмечается отсутствие взаимосвязи выраженности клинических, эндоскопических и pH-метрических изменений.

Заключение. Вышеперечисленное свидетельствует об отсутствии четких диагностических критериев.

The aim of review. To present world literature data on epidemiology, features of course and diagnostics of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) at children at different age.

Original positions. Now the major attention is given by gastroenterologists and pediatricians to GERD at children, probability of its progression and development of complications in advanced age. Manifestations of GERD at children are different in various age-grades. At the first year of life of GERD manifests by regurgitation and vomiting. In most of the cases these symptoms are regarded to be physiological. However frequent regurgitation in this period of life is related to probability of further development of typical symptoms of GERD in these children. Along with growth, symptoms of GERD in children become more specific and similar to manifestations of disease at adults for whom the heartburn and acidic belching are considered as the most typical complaints.

Basic methods of instrumental diagnostics of GERD and its complications at children, as well as at adults, include esophagogastroduodenoscopy and 24-hour esophageal and gastric pH-monitoring. However at children, there is no interrelation of clinical, endoscopic and pH-metrical changes severity.

Conclusion. Above mentioned data testifies the absence of clear diagnostic criteria of GERD at children. For more exact diagnostics of GERD at pediatric age complex investigation of the child is required.

Эрдес Светлана Ильинична — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки: erdes@mmascience.ru; 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, Клиника детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава.

Мухаметова Евгения Маратовна — аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки: evgenya110@mail.ru; 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, Клиника детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

риев ГЭРБ у детей. Для более точной диагностики ГЭРБ в детском возрасте необходимо комплексное обследование ребенка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diagnostics.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, поражающих пищевод. В последние годы большинство зарубежных и отечественных исследователей отмечают рост заболеваемости ГЭРБ и увеличение частоты выявления таких серьезных ее осложнений, как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода [1, 27]. Известно, что вероятность развития пищевода Баррета и аденокарциномы напрямую зависит от длительности течения рефлюкс-эзофагита, первые симптомы которого отмечаются уже в детстве. Кроме того, в наше время и у детей нередко регистрируется желудочная и даже кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода [12, 13]. В связи со сказанным изучение распространенности ГЭРБ в детской популяции является актуальной проблемой гастроэнтерологии, сопровождаемой рядом трудностей.

Клинические проявления ГЭРБ очень многообразны, могут характеризоваться как пищеводными, так и широким спектром внепищеводных симптомов. Течение заболевания в ряде случаев носит волнообразный характер, с периодами обострения и относительной ремиссии, когда ребенок не предъявляет жалоб. К тому же, трактовка жалоб детей, особенно младшего возраста, может быть неоднозначной. Имеет значение и то, что проведение инвазивных методов обследования — *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) и рН-метрии — у клинически здоровых детей затруднительно с этической точки зрения. Тем не менее, их результаты необходимы для точной диагностики и сбора объективных эпидемиологических данных. Поэтому истинная распространенность ГЭРБ в детской популяции неизвестна, а разработка более четких критериев диагностики затруднительна.

Проявления ГЭРБ у детей разного возраста неодинаковы. На первом году жизни *гастроэзофагеальный рефлюкс* (ГЭР) манифестирует срыгиваниями и рвотой. Обычно срыгивания у детей первых месяцев жизни не являются поводом для беспокойства. Однако при ухудшении общего состояния ребенка, частых и обильных срыгиваниях необходимо исключать патологический симптом. Установить точные различия между детскими срыгиваниями и ГЭРБ в первые два года жизни, основываясь только на клинических данных, бывает весьма сложно [21]. Этот дифференциальный диагноз очень важен, так как дети первых месяцев жизни находятся в группе высокого риска

по развитию как первичного патологического ГЭР вследствие функциональных нарушений верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), так и вторичного, развивающегося на фоне возможной структурной, инфекционной, метаболической, неврологической или аллергической патологии, требующей специализированного лечения [30].

В 1999 г. были приняты Римские критерии II, где дается определение функциональных расстройств ЖКТ у детей, в том числе регургитации (срыгиванию) у младенцев. Согласно этим критериям, функциональные срыгивания имеют место у детей первого года жизни, если их частота 2 и более эпизодов в день на протяжении хотя бы 3 нед и в анамнезе нет таких сопутствующих состояний, как гематомезис, аспирация, апноэ, отставание в развитии или другой патологии, которая может привести к ГЭР [24]. На основании этих признаков можно выделить детей с функциональными срыгиваниями, но нельзя определить группу риска по развитию патологического ГЭР и ГЭРБ.

Для определения младенцев с вероятным патологическим ГЭР в 1993 г. S.R. Orenstein и соавт. разработали специальный опросник *Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire (I-GERQ)*, состоявший из 161 вопроса [20]. В дальнейшем было выбрано 11 вопросов, включающих характеристики детского плача, отказ от питания, отставание темпов физического развития. Однако ответы на эти вопросы не давали полного представления для описания эпизодов регургитации (срыгивания). Первоначальная валидация опросника была проведена на небольшом количестве детей ($n=35$) [22]. В дальнейшем опросник I-GERQ активно использовался многими исследователями для определения частоты и тяжести срыгиваний у младенцев.

Выявлению частоты срыгиваний у младенцев посвящены исследования в разных странах мира. В США, по данным S.P. Nelson и соавт., повторные срыгивания встречались у 50% младенцев в первые 3 месяца жизни, у 67% — в 4-месячном возрасте и лишь у 5% детей в возрасте 10–12 месяцев [19]. В дальнейшем срыгивания самостоятельно проходили практически у всех наблюдаемых детей [17].

Подобные исследования в странах Азии показывают более ранний пик максимальной частоты срыгиваний. Так, в Японии в возрасте 1 месяца

срыгивают чаще 1 раза в день 47% детей, 4 и 7 месяцев — соответственно 29 и 6,5% [16]. На Тайване максимальная частота срыгиваний (87%) приходится на младенцев в возрасте 2 месяцев, к 4 месяцам она снижается до 69%, а к 8 месяцам — до 23%. К 1 году симптомы регургитации сохраняются лишь у 7% тайских младенцев [23]. Достаточно высокие цифры, полученные в этих исследованиях, можно объяснить тем, что учитывалось само наличие эпизодов функциональных срыгиваний и не принимались во внимание признаки именно патологической регургитации.

В 2002 г. в Бразилии на основании Римских критериев II были проанализированы данные анамнеза 798 детей в возрасте до 1 года с эпизодами срыгиваний на протяжении хотя бы 3 нед. По сообщениям авторов, распространенность патологического ГЭР составила 11,15% (89/798). Чаще симптомы проявлялись в первые два триместра жизни: у 14,6 и 13,7% детей в первом и втором триместрах соответственно [6].

В Индии S. De и соавт. с помощью опросника I-GERQ оценили распространенность патологического ГЭР у 602 детей в возрасте до 2 лет. Было показано, что только 10% детей (62/602) отвечали Римским критериям II для постановки диагноза патологического ГЭР [7].

Из числа европейских стран одно из последних исследований, посвященных изучению частоты регургитации у детей первых лет жизни на основании опросника I-GERQ, проведено в Италии (2008–2009 гг.). Были опрошены родители 2642 детей в возрасте до 1 года. Диагноз патологической регургитации устанавливался в соответствии с Римскими критериями II. В ходе дальнейшего наблюдения в течение до 2 лет установлено, что у 12% итальянских младенцев имела место патологическая регургитация желудочного содержимого, у 88% из них к 1 году симптомы полностью исчезали [4].

Таким образом, при учете критериев патологического ГЭР, о которых говорилось выше, в группу детей с вероятной ГЭРБ попадают лишь 10–12% младенцев. Для оценки особенностей течения заболевания, кроме клинических симптомов, использовались данные инструментальных исследований, таких как ЭГДС и рН-метрия, проведение которых необходимо для диагностики ГЭРБ у детей, в том числе раннего возраста.

В 2005 г. в Бельгии S. Salvatore и соавт. было проведено исследование, целью которого стало определение распространенности симптомов ГЭР у детей первого года жизни, а также оценка эффективности опросников и взаимосвязи между рН-метрическими, эндоскопическими, гистологическими и клиническими данными. В исследование включены 100 младенцев без признаков ГЭРБ и 100 — с подозрением на нее. Родители всех детей заполняли опросник I-GERQ. Помимо

этого, детям с симптомами патологического ГЭР была проведена пролонгированная рН-метрия, в 44 случаях — ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода. В группе с предполагаемой ГЭРБ родители указывали на значительно более частые срыгивания (68% против 45%) и плач (51% против 20%) в сравнении со здоровыми детьми. Патологические результаты рН-метрии (рефлюкс-индекс >10%) были получены у 21% младенцев с подозрением на ГЭРБ, эндоскопические признаки эзофагита выявлены у 39% обследованных. У 38% младенцев с патологическими данными рН-метрии имелись нормальные показатели биопсии, а у 53% младенцев с гистологическими признаками эзофагита — нормальные показатели рН. На основании опросников невыявленными остались 26% младенцев с ГЭРБ. С другой стороны, согласно Римским критериям II, патологический ГЭР был диагностирован у 81% детей с нормальными показателями биопсии и рН и у 30% детей — с нормальными данными рН-метрии [26]. Таким образом, было обнаружено отсутствие связи между выраженностью клинических, гистологических, эндоскопических и рН-метрических изменений у детей раннего возраста с ГЭР. Также было продемонстрировано, что у детей невозможно судить о наличии и выраженности эзофагита только на основании клинических проявлений.

Оценке взаимосвязи рН-метрических показателей, длительности и тяжести течения ГЭРБ у детей первого года жизни посвящено исследование V. Tolia и соавт. [28]. Наблюдались 342 ребенка в возрасте до 1 года, у которых отмечались срыгивания, возбудимость, кашель, затруднение дыхания, дистрофия. Всем пациентам был проведен рН-мониторинг. Результаты расценивались как патологические, если индекс рефлюкса в дистальном отделе пищевода составлял 5% и более. Дети с нормальными показателями рН служили контролем. В группе детей с ГЭРБ, по данным рН-метрии, оказались 173 ребенка, а в группе контроля — 169. Было показано, что прокинетики и/или антисекреторные препараты чаще назначались в группе детей с патологическим ГЭР, однако и в группе контроля около половины детей также нуждались в медикаментозной терапии из-за персистенции симптомов. Среднее время купирования последних при нормальных показателях рН составило 3,5 мес, а в группе детей с ГЭРБ — 5,4 мес. Авторами сделан вывод о том, что у большинства младенцев с признаками ГЭРБ симптомы купируются через 3–6 мес терапии. Отмечена вариабельность данных рН-метрии в течение нескольких дней.

Таким образом, согласно представленным наблюдениям, течение ГЭР у детей первого года жизни достаточно благоприятное. Максимальная частота срыгиваний за сутки у большинства младенцев была не более 3 раз, а частота развития

ГЭРБ у них в дальнейшем составила до 1% [7, 16, 17]. Однако имеются сведения о более высокой частоте развития ГЭРБ у детей младшего возраста. По данным D.K. Chitkara и соавт., наблюдавших 5718 детей первых 5 лет жизни, частота случаев ГЭРБ составила 9:1000 в год, функциональной абдоминальной боли — 4,5:1000 в год, функциональных запоров — 6,8:1000 в год. Оказалось также, что частота обращений за медицинской помощью по поводу симптомов ГЭРБ у этих детей составила 24%, в то время как по поводу запоров и абдоминальной боли — 19 и 11% соответственно [5]. В результате показано, что среди функциональной патологии ЖКТ у детей младшего возраста наиболее часто встречаются проявления ГЭРБ.

Оценке риска развития ГЭРБ у детей более старшего возраста посвящена работа A.J. Martin и соавт [15]. В этом исследовании впервые была прослежена взаимосвязь между частыми срыгиваниями на первом году жизни и вероятностью развития типичных симптомов ГЭРБ у этих детей в последующем. Всего в исследовании участвовали 693 ребенка, которых наблюдали с первого года жизни в течение 9 лет. Были подтверждены данные S.P. Nelson и соавт. [8, 9] о том, что наиболее часто дети срыгивают в возрасте 3–4 месяцев (41%). В ходе дальнейшего наблюдения детей с частыми срыгиваниями (>90 дней за первые 2 года жизни) показано, что к 9–10-летнему возрасту они чаще страдают от типичных проявлений ГЭРБ (рис. 1). Риск развития кислой отрыжки у этих детей больше в 4,7 раза, изжоги — в 4,6 раза, повторной рвоты — в 2,7 раза. Следовательно, можно говорить о том, что частые срыгивания на первом году жизни ребенка явля-

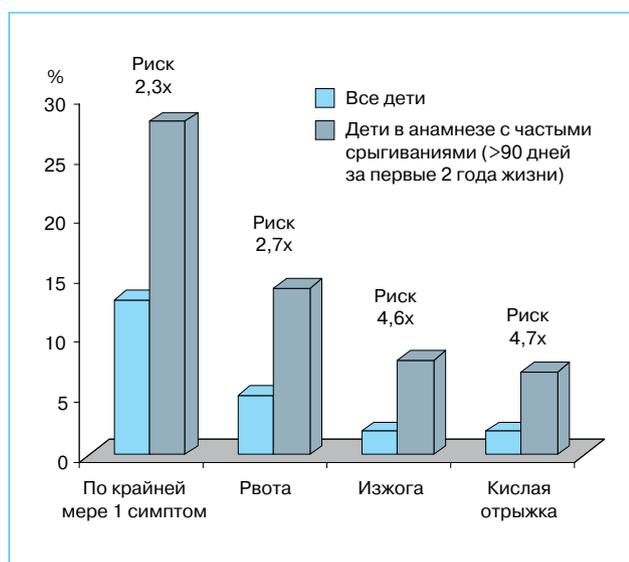


Рис. 1. Риск развития симптомов ГЭРБ у детей в возрасте 9–10 лет с частыми срыгиваниями в раннем анамнезе

ются предпосылкой для развития ГЭРБ в более старшем возрасте.

Основываясь на материалах изученной литературы, стоит признать, что для выявления эзофагита более объективны данные эндоскопического исследования. Большинство работ, освещающих распространенность ГЭРБ и эзофагитов у детей, базируется на результатах ЭГДС.

В 2002 г. H.V. El-Serag и соавт. оценили результаты ЭГДС 402 неврологически здоровых лиц с симптомами ГЭРБ в возрасте 1,5–25 лет (средний 9,7 года). Эрозивный эзофагит был выявлен у 139 (34,6%) пациентов. У 11 (2,7%) детей на основании наличия очагов атипичной слизистой оболочки в терминальном отделе пищевода был заподозрен пищевод Баррета. При дальнейшем гистологическом исследовании биоптатов во всех 11 случаях выявлены признаки желудочной метаплазии, признаков кишечной метаплазии не обнаружено [8].

С целью определения распространенности эрозивного эзофагита среди детей M.A. Gilger и соавт. в 2008 г. было проведено более масштабное исследование [9]. В работе использовались данные ЭГДС 7188 детей и подростков в возрасте до 17 лет (средний 12,7±4,9 года). У 12,4% из них был выявлен эрозивный эзофагит. Оценивалась частота заболевания в различных возрастных группах (рис. 2.). Среди детей до 1 года эрозивный эзофагит был обнаружен в 5,5% случаев (29/531). С возрастом его частота увеличивалась и к 17 годам составила 19,6% (106/542). У 7,7% детей с эрозивным эзофагитом достоверно чаще, чем без него (2,5%), выявлялась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Таким образом, было показано, что с возрастом вероятность развития эрозивных эзофагитов увеличивается; наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы является фактором риска появления эрозий в пищеводе [9].

Изучению частоты и распространенности неэрозивной и эрозивной ГЭРБ у детей по данным ЭГДС посвящен ряд исследований и в России. По данным Л.А. Семенюк, среди детей и подростков от 6 до 18 лет с патологией органов пищеварения у трети выявлена эндоскопически позитивная форма ГЭРБ, которая в 24,8% наблюдений проявляется в форме катарального и в 5,6% — эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита. С годами удельный вес хронических эзофагитов при гастроэнтерологической патологии растет: с 7,5% в 6–7-летнем возрасте до 35,7% в 16–18-летнем. Параллельно с этим установлено утяжеление течения патологии: с 11 лет увеличивается выявляемость эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита [3].

В исследовании H.V. Лярской были оценены результаты 9472 ЭГДС детей в возрасте до 15 лет (преобладающий возраст от 12 до 15 лет) за период с 2002 по 2006 г. Был показан рост общего числа больных с рефлюкс-эзофагитами за

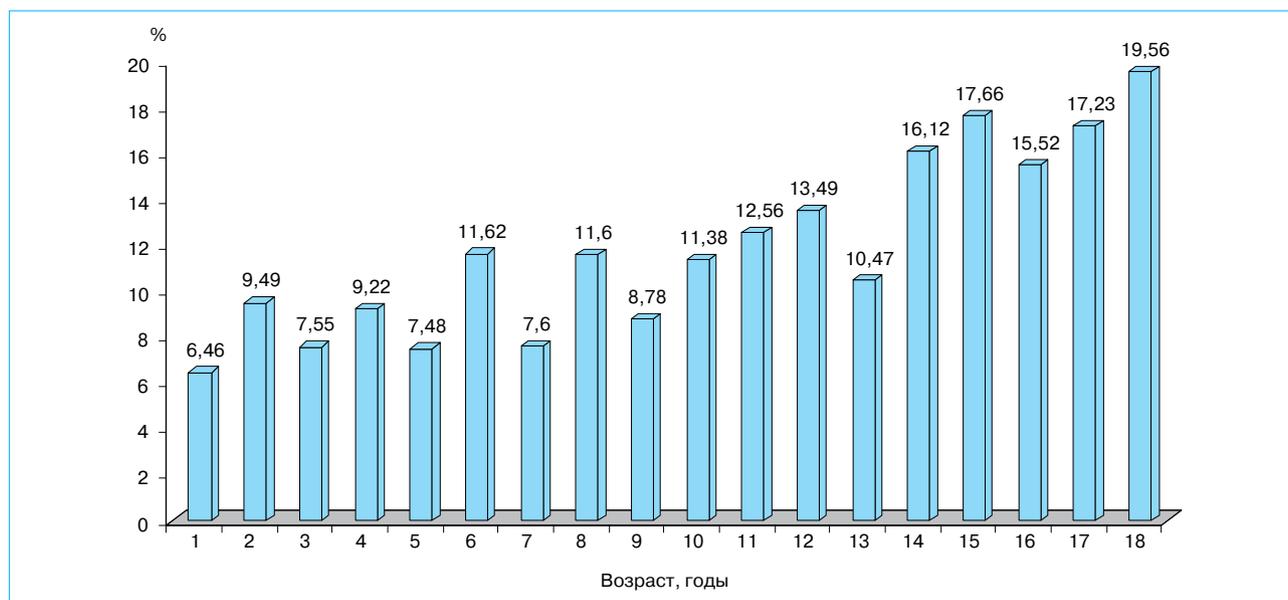


Рис. 2. Динамика численности детей с эрозивными эзофагитами по возрастам

исследуемый период: 2002 г. — 9%, 2003 г. — 11%, 2004 г. — 14%, 2005 г. — 22%, 2006 г. — 23%. За 5 лет увеличился также удельный вес числа детей с рефлюкс-эзофагитами в возрасте от 0 до 7 лет — с 9 до 14,7% [2].

Большинство исследователей отмечают, что клиническая картина ГЭРБ в разном возрасте отличается. По мере взросления симптомы болезни у детей становятся все более похожими на таковые у взрослых [25], для которых наиболее характерными жалобами при ГЭРБ считаются изжога и кислая отрыжка [29]. В работе S.P. Nelson исследовалась частота симптомов, ассоциированных с ГЭР, у детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет. В первые две группы вошли родители обследуемых в возрасте 3–9 лет и 10–17 лет, а третью группу составили сами пациенты 10–17 лет. Оказалось, что дети младшего возраста наиболее часто жаловались на боль в животе (7,2%), реже — на регургитацию и изжогу (2,3 и 1,8% соответственно). Старшие дети со слов родителей наиболее часто отмечали изжогу (3,5%), реже — боль в животе и регургитацию (3 и 1,4%). В возрастной группе 10–17 лет по оценке самих обследованных частота тех же жалоб была значительно выше: изжога — 5,2%, абдоминальная боль — 5%, кислая отрыжка и регургитация — 8,2% [18].

S.K. Gupta и соавт. определяли взаимосвязь жалоб и тяжести эзофагита у детей разных возрастов. Дети с характерными для ГЭРБ симптомами была разделены на две группы: 45 — с эрозивным эзофагитом и 45 — с эндоскопически негативной формой. Наиболее частыми жалобами были регургитация/рвота, абдоминальная боль и кашель. У детей 1–5 лет с эрозивным эзофагитом в сравнении со старшими детьми кашель, отставание в физическом развитии, регургитация/рвота

встречались чаще, протекали тяжелее, а изжога наблюдалась редко [11].

Определению распространенности симптомов ГЭРБ среди подростков 14–18 лет было посвящено исследование T.S. Gunasekaran и соавт. [10]. Из числа опрошенных (1286) 56% отметили наличие у них хотя бы одного эзофагеального или респираторного симптома ГЭРБ. Частота пищеводных жалоб составила: изжоги — 22%, регургитации — 21%, дисфагии — 15%. Среди респираторных симптомов наблюдались одышка (24%), затрудненное дыхание (20%) и кашель (18%). У подростков с эзофагеальными симптомами чаще, чем у обследованных только с респираторными жалобами, выявлялись и респираторные нарушения (52% против 25%). Курение, потребление алкоголя и прием нестероидных противовоспалительных средств являлись факторами риска развития как пищеводных, так и респираторных проявлений ГЭРБ, 4% пациентов отмечали, что это снижает их повседневную активность, 23% обращались к врачу и 25% принимали медикаменты по поводу своих жалоб [10].

ГЭРБ может протекать с периодами обострения и ремиссии. Симптомы ГЭРБ у детей могут обостряться на фоне присоединения интеркуррентных заболеваний, например простудных или других инфекций. Факторами, приводящими к обострению ГЭРБ, являются также стресс, погрешности в диете, физические нагрузки, связанные с напряжением мышц передней брюшной стенки и переворотами туловища. По данным 48-часовой рН-метрии была определена значительная вариабельность характера и частоты рефлюксов даже в течение 2 сут подряд. L. Mahajan и соавт. показали, что 8 из 26 обследованных до 17 лет имели противоречивые (норма и патология) результаты

в 1-е и 2-е сутки рН-мониторинга: у 5 были нормальные показатели в 1-е и патологические во 2-е сутки исследования, а у 3 — наоборот [14].

Таким образом, ГЭРБ у детей характеризуется высокой частотой по сравнению с другими функциональными расстройствами. Распространенность ее увеличивается с возрастом. Родители не всегда способны адекватно оценить жалобы своего ребенка, особенно такие субъективные, как изжога. К тому же, сами дети часто не могут точно объяснить свои ощущения. Кроме того, большинство авторов отмечают, что клинические проявления ГЭРБ у детей отличаются от таковых у взрослых и разнятся в различном возрасте. Основной жалобой у детей младшего возраста является боль в животе, в то время как изжога при ГЭРБ выходит на первый план у подростков.

Единого мнения относительно возрастной эволюции проявлений болезни начиная с первого года жизни нет. Данные о прогностической значимости патологической регургитации у младенцев и ее влиянии на формирование ГЭРБ у этих детей в старшем возрасте противоречивы и требуют дополнительных исследований.

Сведения о частоте эзофагитов по результатам ЭГДС также различаются. Распространенность

эрозивных форм колеблется от 12 до 36% [2, 3, 9]. Для многих исследований выборка пациентов представлена большими гастроэнтерологического профиля, тем самым часть детей с бессимптомным течением рефлюкс-эзофагита не учитывается.

Неоднозначны и результаты рН-метрии в пищеводе. Данные могут различаться в течение двух последовательных суток рН-мониторинга. Кроме того, многими исследователями подтверждается отсутствие взаимосвязи выраженности клинических, эндоскопических и рН-метрических изменений.

Заключение

Все вышеперечисленное свидетельствует об отсутствии четких диагностических критериев ГЭРБ у детей и соответственно вызывает необходимость широкомасштабных эпидемиологических исследований.

Для более объективной оценки распространенности ГЭРБ у детей требуется разработка четких единых критериев диагностики с учетом различных вариантов течения заболевания в разных возрастных группах.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике // Рус. мед. журн. — 2003. — № 2. — С. 43–48.
2. Лярская Н.В. Частота и распространенность неэрозивной и эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России. — М., 2007.
3. Сементюк Л.А., Санникова Н.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Нр-ассоциированный хронический гастрит у детей и подростков // Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России. — М., 2006.
4. Campanozzi A., Voccia G., Pensabene L. et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: Pediatric prospective survey // Pediatrics. — 2009. — Vol. 3, N 123. — P. 779–783.
5. Chitkara D.K., Talley N.J., Weaver A.L. et al. Incidence of presentation of common functional gastrointestinal disorders in children from birth to 5 years: A cohort study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5, N 2. — P. 186–191.
6. Costa A.J.F., Silva G.A.P. et al. Prevalence of pathologic gastroesophageal reflux in regurgitant infants // J. de Pediatria (Brazil). — 2004. — Vol. 4, N 80. — P. 115–120.
7. De S., Rajeshwari K., Kalra K.K. et al. Gastroesophageal reflux in infants and children in North India // Trop Gastroenterol. — 2001. — Vol. 22. — P. 99–102.
8. El-Serag H.B., Bailey N.R., Gilger M.A., Rabeneck L. Endoscopic manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients between 18 months and 25 years without neurological deficits // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, N 7. — P. 1635.
9. Gilger M.A., El-Serag H.B., Gold B.D. et al. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — Vol. 47. — P. 141–146.
10. Gunasekaran T.S., Dahlberg M., Ramesh P., Namachivayam G. Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53, N 9. — P. 2373–2379.
11. Gupta S.K., Hassall E., Chiu Y.L. et al. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients // Dig. Dis. Sci. — 2006. — Vol. 51, N 5. — P. 858–863.
12. Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1993. — Vol. 16. — P. 345–364.
13. Hassall E., Dimmick J.E., Magee J.F. Adenocarcinoma in childhood Barrett's esophagus: case documentation and the need for surveillance in children // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88, N 2. — P. 282–288.
14. Mahajan L., Wyllie R., Oliva L. et al. Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring in pediatric patients // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101. — P. 260–263.
15. Martin A.J., Pratt N., Kennedy J.D. et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109. — P. 1061.
16. Miyazawa R., Tomomasa T., Kaneko H. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux-related symptoms in Japanese infants // Pediatr. Int. — 2002. — Vol. 44. — P. 513–516.
17. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et al. One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. Pediatric Practice Research Group // Pediatrics. — 1998. — Vol. 102. — P. 67.
18. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 1997. — Vol. 151. — P. 569–572.
19. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M., Christoffel K.K. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric

- Practice Research Group // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2000. — Vol. 154. — P. 150.
20. *Orenstein S.R., Cohn J.F., Shalaby T.M., Kartan R.* Reliability and validity of an infant gastroesophageal reflux questionnaire // Clin. Pediatr. (Phila). — 1993. — Vol. 32. — P. 472–484.
 21. *Orenstein S.R., Izadnia F., Khan S.* Gastroesophageal reflux disease in children // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 947–969.
 22. *Orenstein S.R., Shalaby T.M., Cohn J.F.* Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire // Clin. Pediatr. (Phila). — 1996. — Vol. 35. — P. 607–614.
 23. *Osatakul S., Sriplung H., Puetpaiboon A.* et al. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: a 1-year cohort study in Thai infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 34. — P. 63–67.
 24. *Rasquin-Weber A., Hyman P.E., Cucchiara S.* et al. Childhood functional gastrointestinal disorders // Gut. — 1999. — Vol. 45, N 2. — P. 60–68.
 25. *Rudolph C.D., Mazur L.J., Liptak G.S.* et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — Vol. 32, N 2. — P. 1.
 26. *Salvatore S., Hauser B., Vandemaele K., Vandenplas Y.* Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? // J. Pediatr. — Gastroenterol. Nutr. — 2005. — Vol. 40, N 2. — P. 210–215.
 27. *Shaheen N., Ransohoff D.F.* Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review // JAMA. — 2002. — Vol. 287, N 15. — P. 1972–1981.
 28. *Tolia V., Wuerth A., Thomas R.* Gastroesophageal reflux disease: review of presenting symptoms, evaluation, management and outcome in infants // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 9, N 48. — P. 1723–1729.
 29. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P.* et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 8. — P. 1900–1920.
 30. *Vandenplas Y., Hassall E.* Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 35. — P. 119–136.

УДК 616.147.17-007.64-085.225.4

Результаты склерозирующего лечения геморроя у больных с высоким хирургическим риском

И.В. Костарев, Л.А. Благодарный, С.А. Фролов

(Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий, Москва)

Results of sclerosing treatment of a hemorrhoids at patients with high surgical risk

I.V. Kostarev, L.A. Blagodarny, S.A. Frolov

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность различных вариантов склерозирующего лечения геморроя у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Материал и методы. У 13 пациентов с хроническим геморроем 2–4-й стадии проведено склерозирующее лечение в сочетании с ультразвуковой кавитацией, у 14 – склерозирующее лечение без дополнительных воздействий.

Результаты. Хорошие и удовлетворительные результаты лечения (исчезновение или существенное снижение частоты и интенсивности кровотечений, уменьшение степени выпадения геморроидальных узлов) спустя неделю и месяц в обеих группах были одинаковыми. Через 12 мес хороший результат после склерозирующего лечения в сочетании с ультразвуковой кавитацией констатирован в 58,3% случаев, в другой группе – в 15,4% ($p < 0,05$).

Заключение. Наилучшие отдаленные результаты получены после применения склеротерапии с ультразвуковой кавитацией, позволяющей полностью ликвидировать или значительно снизить выраженность основных симптомов хронического геморроя.

Ключевые слова: хронический геморрой, склерозирующее лечение.

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of various variants of sclerosing treatment of hemorrhoids at patients with severe concomitant diseases.

Material and methods. At 13 patients with chronic hemorrhoids of 2–4 stages sclerosing treatment in combination to ultrasound cavitation, at 14 patients – sclerosing treatment without additional procedures was carried out.

Results. Good and satisfactory results of treatment (termination or essential decrease of frequency and intensity of bleedings, decrease of degree of prolapse of hemorrhoids) after a week and month in both groups were identical. In 12 months good result after sclerosing treatment in combination to ultrasound cavitation is ascertained in 58,3% of cases, in the other group – in 15,4% ($p < 0,05$).

Conclusion. The best long-term results were obtained after application of sclerotherapy with ultrasound cavitation, allowing to liquidate completely or considerably decrease severity of basic signs of chronic hemorrhoids.

Key words: chronic hemorrhoids, sclerosing treatment.

Костарев Иван Васильевич – кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог 2-го хирургического отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГУ «ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий»; контактная информация для переписки – 115230, Москва, Каширское шоссе, 5–1–172; эл. почта: djovani_80@mail.ru

Несмотря на совершенствование способов геморроидэктомии остается категория больных, которым данная операция не может быть выполнена в связи с различными медицинскими и социальными противопоказаниями. Одной из причин отказа от радикального лечения геморроя является пожилой и старческий возраст пациентов с одним или несколькими заболеваниями жизненно важных органов и систем организма в стадии суб- и декомпенсации. Кроме того, огромную роль, а часто и жизненно необходимую играет лечение хронического геморроя у больных, которым предстоят операции на сердце, сосудах, обширные и травматичные операции на суставах, у пациентов, которым проводятся иммунодепрессивная терапия, гемодиализ, а также при наличии заболеваний центральной нервной системы. Нередко эти пациенты в течение длительного времени получают прямые и непрямые антикоагулянты, химиотерапевтические препараты и другие средства, влияющие на свертывающую систему крови, иммунитет, репаративные процессы. Наличие в таких случаях хронического геморроя сопряжено не только с ухудшением качества жизни пациентов, но и при частых и интенсивных кровотечениях может угрожать их жизни. Вот почему выбор метода лечения геморроя у больных с высоким хирургическим риском является очень важным и ответственным, так как от эффективности и надежности применяемого воздействия на геморроидальные узлы зависит не только качество жизни, но и возможность получения полноценного лечения по поводу основного заболевания.

Существующие в настоящее время методы консервативной терапии геморроя хотя и решают ряд задач, однако не отличаются надежностью и стабильностью эффекта [1, 5]. Большинство больных, у которых удается достичь хороших результатов от консервативного лечения, отмечают возврат симптомов заболевания после прекращения применения препаратов. Таким образом, единственной альтернативой для пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями являются малоинвазивные методы лечения геморроя. Однако среди существующих методов далеко не все равнозначны. Инфракрасная фотокоагуляция является эффективным способом остановки кровотечения, но в отдаленном периоде у большей части пациентов отмечается рецидив симптомов заболевания, а у больных с поздними стадиями геморроя метод не приводит к стойкому клинически значимому улучшению [10]. Лигирование внутренних геморроидальных узлов латексными кольцами достаточно эффективно как при 1–2-й, так и при 3–4-й стадиях заболевания [4, 7, 8]. Но этот способ лечения геморроя, особенно у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, не может обеспечить стабильность купирования

кровотечений и даже обладает опасностью их развития после отхождения лигатур, что несколько ограничивает его применение у подобных больных [6].

Методом выбора при лечении хронического геморроя у больных с повышенным хирургическим риском остается склеротерапия. На современном уровне это один из наиболее надежных и быстрых способов остановки хронических геморроидальных кровотечений, способствующий также устранению выпадения узлов более чем у 70% пациентов со 2-й и 3-й стадиями заболевания [3]. Диапазон больных, у которых возможно эффективное лечение геморроя с помощью склеротерапии, значительно расширился за счет внедрения новой высокотехнологичной методики, позволяющей сочетать инъекции склерозирующего препарата с воздействием на ткань геморроидальных узлов ультразвуковой кавитации [9]. Применение последней обеспечивает более интенсивное распространение склерозирующего препарата в ткани геморроидального узла, что повышает эффективность методики и позволяет применять склерозирующее лечение у больных хроническим геморроем 3-й стадии [3].

Материал и методы исследования

С ноября 2005 г. по февраль 2009 г. в ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий в проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности различных вариантов склерозирующего лечения геморроя у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями включено 27 пациентов, которые были распределены в 2 группы. В 1-ю группу вошли 13 больных хроническим геморроем 2–4-й стадий, которым проведено склерозирующее лечение в сочетании с ультразвуковой кавитацией. Во 2-ю группу включено 14 пациентов, которым выполнено склерозирующее лечение без дополнительных воздействий (табл. 1).

Среди пациентов обеих групп мужчин было 13, женщин 14. Возраст обследованных колебался от 40 до 82 лет (средний $63,6 \pm 10,7$ года). Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 36 мес ($M = 18,5$). Из всех пациентов 2-я стадия заболевания отмечена у 3 (11,1%), 3-я – у 22 (81,5%), 4-я – у 2 (7,4%). Группы равнозначны по полу, возрасту и стадии заболевания.

Причинами отказа от геморроидэктомии у 19 (70,4%) больных послужили тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, недостаточность кровообращения, пороки клапанного аппарата сердца, состояние после острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе). У 3 (11,1%) пациентов имелось заболевание нервной системы, у 3 (11,1%) – заболе-

Таблица 1

Распределение пациентов в группах исследования* по стадиям заболевания, абс. число (%)

Стадия геморроя	Группа исследования	
	1-я (склеротерапия с ультразвуковой кавитацией, n=13)	2-я (склеротерапия без дополнительных воздействий, n=14)
2-я	1 (7,7)	2 (14,3)
3-я	11 (84,6)	11 (78,6)
4-я	1 (7,7)	1 (7,1)
Всего ...	13 (100,0)	14 (100,0)

*Различия между группами статистически незначимы.

Таблица 2

Характер сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания, ставшие противопоказанием к геморроидэктомии	Количество больных (n=27)	
	Абс. число	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19	70,4
Посттравматический тетрапарез	1	3,7
Посттравматический гемипарез	1	3,7
Детский церебральный паралич	1	3,7
Хроническая почечная недостаточность (гемодиализ)	1	3,7
Тромбоцитопения, тромбоцитопатия	2	7,4
Лимфома Ходжкина	1	3,7
Двусторонний коксартроз	1	3,7

вание крови, у 1 (3,7%) – заболевание почек и у 1 (3,7%) больной – двусторонний коксартроз с резким ограничением движений в тазобедренных суставах (табл. 2).

Из 27 пациентов у 4 (14,8%) лечение геморроя было необходимым условием перед выполнением планового оперативного вмешательства по поводу основного заболевания.

Преобладающим симптомом до проведения процедуры являлось обильное выделение крови при дефекации у 12 (92,3%) из 13 больных 1-й группы. Во 2-й группе данный симптом зафиксирован у каждого из 14 пациентов. Симптом выпадения узлов различной степени выраженности отмечен у всех больных, включенных в исследование.

В качестве склерозирующих препаратов использовались наиболее эффективные и безопасные концентрации препаратов из группы детергентов – 3% раствор этоксисклерола (полидоканола) и 1% раствор фибро-вейна (тетрадецилсульфата натрия) [2]. Для проведения процедуры, сочетающей склеротерапию с обработкой ткани геморроидальных узлов низкочастотным ультразвуком (ультразвуковая кавитация), применялся аппарат «Проксон» (фирма «Симбитек», Волгоград). Введение склерозирующего препарата и обработка ткани ультразвуком при данной методике осуществляется с помощью рабочего окончания аппарата, выполненного в виде полый иглы. Ультразвуковое воздействие производится

через предварительно вводимый жидкий склерозирующий раствор. В результате процесса кавитации, который развивается в жидких средах под влиянием низкочастотного высокоинтенсивного ультразвука, применяемый препарат интенсивно распространяется в зоне воздействия [3, 9]. Это приводит к более выраженному влиянию склерозирующего препарата на ткань геморроидальных узлов и повышает эффективность процедуры. Продолжительность ультразвукового воздействия после инъекции – 16 с, интенсивность воздействия составляла 14 из 15 возможных позиций, предусмотренных производителями.

Во время выполнения инъекций и в сроки до 14 дней после процедуры оценивались частота возникновения, интенсивность и продолжительность болевых ощущений. С этой целью применялась 10-балльная визуальная аналоговая шкала болевого синдрома, с помощью которой пациенты самостоятельно оценивали возникающую боль.

Контрольные осмотры и оценка жалоб проводились через 7 дней, 1, 6 и 12 мес после склерозирования всех внутренних геморроидальных узлов. Результаты лечения оценивались с помощью традиционных критериев. Хорошим результатом считалось полное исчезновение основных симптомов заболевания – выпадения узлов и кровотечений. Удовлетворительным – значительное уменьшение выраженности основных симптомов, т. е. существенное снижение частоты и интенсивности кровотечений, уменьшение степени выпадения

Таблица 3

Частота болевых ощущений
в исследованных группах* после склеротерапии геморроя, абс. число (%)

Группа	Продолжительность боли			
	Во время процедуры	12–24 ч после процедуры	25–72 ч после процедуры	73–168 ч после процедуры
1-я (n=13)	10 (76,9)	1 (7,7)	–	1 (7,7)
2-я (n=14)	11 (78,6)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)
Всего ...	21 (77,8)	2 (7,4)	1 (3,7)	2 (7,4)

*Различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$).

дения геморроидальных узлов. При сохранении выраженности любого из основных симптомов геморроя на прежнем уровне результат лечения считался неудовлетворительным.

Результаты исследования

Непосредственные результаты лечения оценены у всех 27 пациентов, включенных в исследование, отдаленные (12 и более мес) – у 25 (92,6%).

В 1-й группе непосредственно во время процедуры болевые ощущения отмечены у 10 (76,9%) больных, во 2-й группе – у 11 (78,6%). Во всех случаях выраженность болей была незначительной или умеренной (1–7 баллов, $Me = 2$ и 1 балл соответственно). Ни одному пациенту не потребовалось применение обезболивающих средств.

В группе, где проводилась склеротерапия с ультразвуковой кавитацией, из 10 пациентов, отметивших боли во время инъекций, у 8 (80%) они прекращались самостоятельно непосредственно после окончания процедуры. В 2 (20%) случаях через 6–12 ч болевые ощущения появлялись вновь и сохранялись от 24 ч до 7 сут. Лишь 1 больному для их купирования потребовался однократный прием ненаркотического анальгетика.

После традиционного варианта склерозирующего лечения у 8 (72,7%) пациентов боли прекращались при окончании процедуры и извлечении аноскопа, у 3 (27,3%) они исчезали на 6–12 ч, но в последующем вновь появлялись. Интенсивность боли у данных пациентов была незначительной, а продолжительность ее, как и в 1-й группе, составила от 24 ч до 7 сут. Всем 3 пациентам потребовался прием ненаркотических анальгетиков от 1 до 4 раз (табл. 3).

Ни в одном случае возникающие болевые ощущения не повлияли на течение сопутствующего заболевания, ставшего причиной отказа от геморроидэктомии. Также очень важно, что ни одному пациенту не потребовалось снижения дозы или отмены лекарственных препаратов, принимаемых по поводу сопутствующих заболеваний.

Осложнения склерозирующего лечения геморроя зафиксированы у 2 (14,3%) больных после

традиционного варианта инъекций. У 1 пациента развился отек наружного геморроидального узла непосредственно после выполнения процедуры и у 1 больной на 4-е сутки после лечения произошел некроз слизистой оболочки, покрывающей склерозированные геморроидальные узлы. На фоне некроза отмечался умеренно выраженный болевой синдром. Следует сказать, что противопоказанием к геморроидэктомии у данной больной являлась тромбоцитопения с нарушением свертывающей системы крови. В ходе консервативной противовоспалительной терапии в течение 6–8 сут явления отека наружного геморроидального узла и воспалительные изменения в области участков некроза слизистой оболочки были купированы.

У пациентов, которым выполнялась склеротерапия в сочетании с ультразвуковой кавитацией, осложнений не наблюдалось.

Через 7 дней после склерозирующего лечения в 1-й группе хороший результат зафиксирован у 11 (84,6%) из 13 больных. В 1 (7,7%) случае отмечен удовлетворительный результат (периодически сохранялись следы крови на бумаге после дефекации) и в 1 (7,7%) – неудовлетворительный (выпадение геморроидальных узлов на том же уровне, что до выполнения инъекций). Спустя месяц после процедуры зарегистрированы практически аналогичные результаты.

В группе, где выполнялась традиционная склеротерапия, как через 7 дней, так и спустя месяц у большей части пациентов также зафиксированы хорошие результаты (85,7 и 78,6% соответственно). В 2 (14,3%) случаях отмечены неудовлетворительные результаты, т. е. сохранение на прежнем уровне выраженности кровотечений и/или выпадения геморроидальных узлов при дефекации (табл. 4).

В сроки 6 и более месяцев проведены контрольный опрос и осмотр 12 пациентов из 1-й группы и 13 – из 2-й. Оценка эффективности лечения в более отдаленный период выявила, что через 6 и 12 мес результаты в обеих группах были несколько хуже, чем в сроки до 1 мес после процедуры. Однако в группе, где выполнялось склерозирующее лечение в сочетании с ультразвуковой кавитацией, было больше пациентов, у

Таблица 4

Результаты склерозирующего лечения
в исследованных группах* через 7 дней и 1 мес после процедуры, абс. число (%)

Результат	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)	
	7 дней	1 мес	7 дней	1 мес
Хороший	11 (84,6)	11 (84,6)	12 (85,7)	11 (78,6)
Удовлетворительный	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (14,3)	1 (7,1)
Неудовлетворительный	1 (7,7)	1 (7,7)	—	2 (14,3)

*Различия между аналогичными показателями статистически незначимы (p>0,05, тест Фишера).

Таблица 5

Результаты склерозирующего лечения
в исследованных группах через 6 и 12 мес после процедуры, абс. число (%)

Результат	1-я группа (n=12)		2-я группа (n=13)	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Хороший	8 (66,7)*	7 (58,3)**	5 (38,5)*	2 (15,4)**
Удовлетворительный	3 (25)*	4 (33,4)*	6 (46,1)*	9 (69,2)*
Неудовлетворительный	1 (8,3)*	1 (8,3)*	2 (15,4)*	2 (15,4)*

*Различия между аналогичными показателями статистически незначимы (p>0,05, тест Фишера).

**Различия между аналогичными показателями статистически значимы (p<0,05, тест Фишера).

которых зафиксирован хороший результат. Так, при контрольном опросе и осмотре больных через 6 мес в 1-й группе хороший результат отмечался в 8 (66,7%) случаях, а во 2-й группе — в 5 (38,5%), неудовлетворительный — соответственно у 1 (8,3%) и у 2 (15,4%) пациентов. Различия между группами по результатам лечения в данный период были статистически незначимы (p>0,05, тест Фишера).

Через 12 мес в 1-й группе хорошие результаты зарегистрированы у 7 (58,3%) больных (за весь период у них ни разу не отмечалось выделения крови при дефекации и выпадения узлов), в 4 (33,4%) случаях наблюдался удовлетворительный результат и в 1 (8,3%) — неудовлетворительный (возврат симптомов заболевания к прежнему уровню). В то же время во 2-й группе хороший результат зафиксирован лишь у 2 (15,4%) больных. У большинства пациентов (69,2%) отмечался удовлетворительный результат лечения и в 2 (15,4%) случаях — неудовлетворительный (табл. 5). При анализе полученных данных выявлены статистически значимые различия между группами по количеству хороших результатов (p=0,0414, тест Фишера).

В последующем 2 пациентам 1-й группы и 1 пациенту 2-й группы в связи с сохранением симптомов геморроя был выполнен 3-й этап склерозирующего лечения, на котором удалось добиться хороших результатов. Остальные больные, несмотря на сохранение у них симптомов геморроя той или иной степени выраженности, чувствовали себя удовлетворительно и продолжали получать поддерживающую консервативную терапию.

Обсуждение результатов исследования

До настоящего времени отсутствует малоинвазивный способ лечения геморроя, обладающий одновременно и радикальностью, подобно геморроидэктомии, и достаточной безопасностью, позволяющей применять его у всех без исключения пациентов, в том числе у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Одним из перспективных, не требующих какой-либо анестезии, способов малоинвазивного лечения геморроя является склеротерапия, которая может быть методом выбора при лечении пациентов с высоким хирургическим риском.

Склерозирующее лечение детергентами показало не только безопасность, но и достаточно высокую эффективность у больных с геморроем 2–4-й стадий и выраженными сопутствующими заболеваниями, при которых противопоказана геморроидэктомия (хорошие и удовлетворительные отдаленные результаты в 1-й группе достигнуты в 91,7% случаев, во 2-й группе — в 84,6%). В отличие от других малоинвазивных методик склеротерапия практически лишена риска возникновения кровотечения после процедуры. В связи с этим у больных с кровоточащим геморроем, которые вынуждены принимать антикоагулянты, дезагреганты или которым предстоит принимать данные препараты для лечения сопутствующих заболеваний, наиболее подходящим методом воздействия на геморроидальные узлы является именно склеротерапия. Эффективность инъекций, которые сочетались с ультразвуковой кавитацией, в отдаленный период, была существенно выше

по сравнению с традиционным методом (полное отсутствие кровотечений и выпадения узлов в 58,3 и 15,4% соответственно, $p < 0,05$). Болевые ощущения у подавляющего числа пациентов являлись кратковременными, не требовали специального обезболивания и не влияли на течение сопутствующих заболеваний, а осложнения носили исключительно местный характер и быстро купировались консервативной терапией. Учитывая, что для больных с высоким хирургическим риском кроме безопасности очень важна надежность и стойкость лечебного эффекта, по нашему мнению, склеротерапия с ультразвуковой кавитацией является одним из наиболее приемлемых способов малоинвазивного лечения хронического геморроя.

Заключение

Таким образом, склеротерапия с применением препаратов из группы детергентов (полидоканол, тетрадецилсульфат натрия) является методом выбора лечения больных, у которых клиничес-

ки выраженный геморрой развивается на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний. Методика не приводит к ухудшению течения и декомпенсации сопутствующих заболеваний, а также не требует отмены или снижения дозы препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Склерозирующее лечение — один из наиболее безопасных в отношении кровотечения малоинвазивных методов воздействия на геморроидальные узлы у пациентов, постоянно получающих антикоагулянтную терапию или применяющих дезагреганты. Наилучшие отдаленные результаты получены после применения склеротерапии с ультразвуковой кавитацией, позволяющей полностью ликвидировать или значительно снизить выраженность основных симптомов хронического геморроя. Это характеризует данный метод как наиболее предпочтительный в настоящее время вариант склерозирующего лечения геморроя, в том числе у больных с высоким хирургическим риском.

Список литературы

1. Воробьев Г.И., Благодарный Л.А. Выбор метода лечения геморроя // Хирургия. — 1999. — № 8. — С. 50–55.
2. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. — М., 2002. — 192 с.
3. Костарев И.В., Благодарный Л.А., Фролов С.А. Отдаленные результаты после различных вариантов склерозирующего лечения геморроя детергентами // Колопроктология. — 2008. — Т. 4, № 26. — С. 4–9.
4. El Nakeeb A.M., Fikry A.A., Omar W.H. et al. Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 42. — P. 6525–6530.
5. Knoch H.G., Klug W., Melzer B. Treatment of hemorrhoids based on stages // Coloproctology. — 1991. — Vol. 8, N 6. — P. 364–370.
6. Nelson R.S., Ewing B.M., Ternent C. et al. Risk of late bleeding following hemorrhoidal banding in patients on antithrombotic prophylaxis // Am. J. Surg. — 2008. — Vol. 196, N 6. — P. 994–999.
7. Odelowo O.O., Mekasha G., Johnson M.A. Massive life-threatening lower gastrointestinal hemorrhage following hemorrhoidal rubber band ligation // J. Natl. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 94, N 12. — P. 1089–1092.
8. Ricci M.P., Matos D., Saad S.S. Ligation and infrared photocoagulation for the outpatient treatment of disease // Acta Cir. Bras. — 2008. — Vol. 23, N 1. — P. 102–106.
9. Solovyev O.L. et al. Application of CTAP for the benign anorectal disease: hemorrhoids sclerotherapy with ultrasound influence // Proktologia supplement. — 2006. — Vol. 1. — P. 82–83.
10. Walker A.J., Leicester R.J., Nicholls R.J. et al. A prospective study of infrared coagulation, injection and rubber band ligation in the treatment of hemorrhoids // Int. J. Colorect. Dis. — 1990. — Vol. 5. — P. 113–116.

УДК 616.348-072.1

Возможности оптимизации подготовки к колоноскопии при использовании энтеральной формы препарата дульколакс

П.А. Никифоров, В.Н. Ляпунова, В.Л. Осин, А.Ю. Тарасова
(ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, Москва)

Optimization of preparation for colonoscopy by application of the enteral form of dulcolax

P.A. Nikiforov, V.N. Lyapunova, V.L. Osin, A.Yu. Tarasova

Цель исследования. Оценка возможностей препарата «дульколакс» при подготовке к колоноскопии.

Материал и методы. У 50 пациентов многопрофильного стационара при подготовке к колоноскопии применяли препарат на основе макрогола (в объеме 2–2,5 л раствора) в сочетании с 20 мг бисакодила (дульколакса) внутрь. Пациенты группы сравнения получали полную дозу макрогола (4 л).

Результаты. По качеству очистки кишки результаты подготовки в основной и контрольной группах оказались сопоставимыми. Вместе с тем пациенты основной группы реже испытывали неприятные ощущения и у них отсутствовали побочные явления, связанные с приемом основного слабительного.

Заключение. Препарат дульколакс может использоваться в качестве дополнительного средства в подготовке к колоноскопии с целью минимизации побочных явлений, связанных с данной процедурой, и оптимизации ее конечного результата.

Ключевые слова: колоноскопия, бисакодил.

Aim of investigation. Evaluation of potentials of «dulcolax» for preparation for colonoscopy.

Material and methods. Preparation for colonoscopy at versatile hospital was applied by oral intake of macrogol-based preparation (2–2,5 l of solution) in combination to 20 mg of bisacodyl (dulcolax) in 50 patients. Patients of comparison group received a full dose of macrogol (4 l).

Results. Preparation quality in clearing of intestine appeared to be comparable in the main and control groups. At the same time patients of a basic group less often had unpleasant symptoms and they had no adverse effects related to intake of main laxative.

Conclusion. Dulcolax can be used as additional agent in preparation for colonoscopy to minimize adverse effects related to this procedure, and improvement of its end result.

Key words: colonoscopy, bisacodyl.

Качественная подготовка толстой кишки является существенным фактором, определяющим диагностическую эффективность колоноскопии, ее длительность и успех лечебных манипуляций, уменьшает риск развития осложнений, исключает необходимость повторных исследований, что, помимо прочего, затрагивает и эко-

номический аспект вопроса [2, 3, 16]. Основные позиции, на которых основаны принципы очистки кишечника перед исследованием, традиционно базируются на диетических ограничениях, стимуляции опорожнения кишечника с помощью слабительных препаратов и эвакуации кишечного содержимого посредством воды, принимаемой внутрь

Никифоров Петр Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопии учебно-научного центра Управления делами Президента РФ; контактная информация для переписки: pan_look@mail.ru

(лаваж) или вводимой ретроградно посредством клизм [1, 3, 5, 8, 10–12, 19, 22]. Наиболее распространенной модификацией лаважного способа является прием изосмотических или гиперосмолярных слабительных в сочетании с сравнительно небольшими (3–4 л) объемами жидкости [1, 5, 8, 17, 19]. Широко используются препараты на основе *полиэтиленгликоля* (ПЭГ) и гиперосмолярные солевые слабительные.

Недостаток лаважного метода при применении ПЭГ – плохая субъективная переносимость препарата из-за неприятного вкуса, появления тошноты, ощущения переполнения желудка, что у части больных приводит к ограничению приема полной дозы или вовсе отказу от подготовки. Существуют ограничения для данного метода у пациентов с недостаточностью кровообращения. Серьезные осложнения могут возникнуть при использовании гиперосмолярных солевых слабительных [3]. В этой связи сохраняют свою актуальность сочетанные методы, предполагающие комбинацию очистительных клизм со слабительными препаратами, или назначение двух слабительных средств, позволяющих улучшить очистку кишечника и вместе с тем избежать возможных отрицательных последствий подготовки. В литературе достаточно часто упоминается препарат бисакодил, относящийся к слабительным средствам стимулирующего воздействия, который успешно применяется в качестве средства подготовки к ирригоскопии, колоноскопии и другим диагностическим процедурам [4, 9, 13, 18, 20].

Материал и методы исследования

В настоящем сообщении представлены результаты применения препарата бисакодил («Дульколак» фирмы «Boehringer Ingelheim») для подготовки к колоноскопии. Рассмотрены результаты обследования 100 пациентов, находившихся на лечении в ГКБ № 51 г. Москвы. В состав группы вошли 63 женщины и 37 мужчин в возрасте от 44 до 78 лет, средний возраст 62,1 года. Показанием для проведения колоноскопии у 63 человек являлось наличие клинических признаков, указывающих на возможное заболевание кишечника, у 12 – выполнение эндоскопической полипэктомии и у 25 – необходимость дифференциальной диагностики или диспансеризация. С учетом возраста обследуемых практически у всех имели место сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта. Противопоказанием для колоноскопии являлось подозрение на наличие острого хирургического заболевания, тяжелое соматическое состояние, острая фаза воспалительных заболеваний толстой кишки, поражение аноректальной зоны.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и клинической

характеристике, по 50 человек в каждой. При подготовке к колоноскопии базовым являлся препарат фортранс (фирма «Ipsen») на основе изосмотического слабительного макрогола. В качестве дополнительного слабительного у пациентов основной группы использовался дульколак (бисакодил), назначавшийся в 8.00 в день подготовки в дозе 20 мг (4 таблетки по 5 мг в течение 30 мин). Прием фортранса начинался в 15–16 ч того же дня. Доза препарата составляла 2,0–2,5 л раствора, принятого пациентом в течение 2–3 ч.

У пациентов группы сравнения в качестве средства подготовки к колоноскопии использовался фортранс в полной дозе (4 л раствора). Препарат назначался во второй половине суток в день перед колоноскопией, режим приема 1 л раствора в час.

Необходимым условием подготовки в обеих группах являлось назначение бесшлаковой диеты минимум за сутки до начала процедуры. Колоноскопия проводилась в первой половине дня. В исследование были включены только пациенты, которые смогли принять полную дозу фортранса. Критериями для оценки подготовки служили данные колоноскопии, а также субъективные ощущения пациента и его состояние в процессе наблюдения.

Оценка подготовки к колоноскопии проводилась по следующей шкале:

– отличная – толстая кишка полностью свободна от содержимого или содержит остатки промывной жидкости в одном из отделов;

– хорошая – в нескольких отделах имеется промывная жидкость, которую можно свободно эвакуировать при помощи отсоса, на стенках возможны наложения слизи и отдельные помарки кала, не мешающие осмотру;

– удовлетворительная – помимо промывной жидкости и слизи в одном или нескольких отделах имеются фрагменты кала, затрудняющие полноценный осмотр, слепая кишка достижима;

– плохая – наличие кишечного содержимого не позволяет осмотреть толстую кишку и достичь ее проксимальных отделов.

Результаты исследования

Опорожнение толстой кишки после приема дульколакса у 39 (78%) пациентов началось через 5–7 ч, у остальных позже и совпало с приемом фортранса. Частота актов дефекации при приеме дульколакса составила от 2 до 5 эпизодов. Опорожнение кишечника после фортранса началось через 30–80 мин и продолжалось 2–4 ч. Действие дульколакса, как и последующий прием фортранса, не сопровождалось болезненными ощущениями в животе или тенезмами, не выявлено нарушений общего состояния и гемодинамических расстройств.

У пациентов контрольной группы действие фор-транса наступало через 50–120 мин после начала приема и продолжалось 2–6 ч. Частота актов опорожнения колебалась в пределах от 4 до 10.

Исходом подготовки являлось выделение прозрачной или слегка окрашенной промывной жидкости. У 4 больных основной группы на момент завершения действия препарата отмечалось выделение фрагментов каловых масс, что послужило основанием для дополнительного назначения очистительной клизмы.

Оценка подготовки к колоноскопии в зависимости от качества очистки толстой кишки представлена в таблице.

Результаты, полученные у обследованных основной и контрольной групп, абс. число (%)

Группа	Результат				Всего
	отличный	хороший	удовлетворительный	плохой	
Основная	1 (2)	38 (76)	7 (14)	4 (8)	50 (100)
Контрольная	3 (6)	39 (78)	5 (10)	3 (6)	50 (100)

Характер эндоскопической картины у пациентов основной группы и группы сравнения в целом был аналогичным, различие в частоте удовлетворительной и плохой подготовки оказалось недостоверным ($p > 0,5$). В контрольной группе по сравнению с основной достоверно чаще, соответственно в 28 (56%) и 7 (14%) случаях, отмечалось наличие значительного количества промывной жидкости, требовавшее аспирации. На фоне приема бисакодила у 9 больных обнаружена слизь в дистальных отделах толстой кишки.

Ощущение переполнения желудка, тошноту, дискомфорт, затруднение при приеме полной дозы препарата отметили 27 (54%) пациентов группы сравнения и 11 (22%) основной ($p < 0,01$). Осложнений во время подготовки не наблюдалось. В ходе колоноскопии у 22% больных были выявлены полипы различных отделов толстой кишки, у половины из них успешно проведена полипэктомия. У 4 (8%) пациентов первой и 3 (6%) второй группы обнаружена опухоль, частично обтурирующая просвет кишки. В процессе подготовки симптомов нарушения проходимости не отмечено. У остальных имели место изменения слизистой оболочки толстой кишки воспалительного (дистрофического) характера или отсутствие таковых.

Обсуждение результатов исследования

В сообщении представлены результаты применения препарата бисакодил (дульколак) в качестве дополнительного средства подготовки толстой кишки к колоноскопии. Бисакодил синтезирован в 1953 г. и до настоящего времени успешно используется как эффективное слабительное,

которое взаимодействует с ферментами слизистой оболочки и кишечной флорой, трансформируется в активную форму и реализует свое действие, усиливая секрецию слизи, жидкости и электролитов в просвет толстой кишки, а также непосредственно стимулирует ее моторику [21, 23]. Имеются сообщения о применении бисакодила в качестве самостоятельного средства очистки толстой кишки перед сигмоскопией. Одним из вариантов использования препарата является включение его в схему лаважной подготовки в комбинации с осмотическим слабительным. По мнению исследователей, подобная схема дает возможность улучшить эвакуацию, а также уменьшить дозу основного

слабительного средства, что позволяет минимизировать его возможное побочное действие и вероятность развития осложнений [6, 7, 14, 15].

Наш опыт использования рассмотренной методики свидетельствует, что она оправдана и может с успехом применяться в практике. Применение дульколакса в качестве дополнительного слабительного средства дало возможность достичь результата, сопоставимого с приемом полной дозы ПЭГ, избегнув или уменьшив при этом вероятность возникновения нежелательных побочных воздействий данного препарата. Следует подчеркнуть, что обязательным условием является соблюдение соответствующих диетических ограничений.

Заключение

Оптимизация способов подготовки к колоноскопии и другим методам исследования предполагает дифференцированный подход к выбору средств очистки кишечника, необходимые ограничения в диете, строгое соблюдение рекомендаций по дозировке и режиму приема препаратов. В числе средств, используемых в этом направлении, достойное место должно быть отдано стимулирующему слабительному препарату бисакодилу. Бисакодил может применяться предварительно в период, предшествующий основной подготовке, использоваться в качестве основного слабительного средства и, наконец, включаться в схему лаважной очистки как дополнительное слабительное. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата дает возможность его применения у широкого круга больных с целью рационального подхода к решению поставленных задач.

Список литературы

1. *Никифоров П.А., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г.* и др. Успешный десятилетний опыт применения препарата Фортранс в клинической практике для подготовки к колоноскопии // *Вестн. хир. гастроэнтерол.* – 2008. – № 2. – С. 62–66.
2. *Шапошников А.В., Дмитриева С.Ю., Горина И.И.* Базовые принципы подготовки к фиброколоноскопии // *Consilium medicum (Гастроэнтерология).* – 2007. – № 2. – С. 57–62.
3. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 63, N 7. – P. 894–908.
4. *Adams W.J., Meagher A.P., Lubowski D.Z.* et al. Bisacodyl reduces the volume of PEG solution required for bowel preparation // *Dis. Colon Rectum.* – 1994. – N 27. – P. 229–233.
5. *Afridi S.A., Barthel J.S., King P.D.* et al. Prospective, randomized trial comparing a new sodium phosphate-bisacodyl regimen with conventional PEG-ES lavage for outpatient colonoscopy preparation // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – N 41. – P. 485–489.
6. *Beck D.E., Fabzio V.W., Jagleman D.G.* Comparison of oral lavage methods or preoperative colon cleansing // *Dis. Colon Rectum.* – 1986. – N 29. – P. 699–703.
7. *Brady C.E., DiPalma J.A., Beck D.E.* Effect of bisacodyl on gut lavage cleansing for colonoscopy // *Am. Clin. Res.* – 1987. – N 19. – P. 34–38.
8. *Church J.M.* Effectiveness of polyethylene glycol antegrade gut lavage bowel preparation for colonoscopy-timing is the key // *Dis. Colon Rectum.* – 1998. – N 41. – P. 1223–1225.
9. *Chun-Chia Chen, Wai-Wah Ng, Full-Young Chang, Shou-Dong Lee.* Magnesium citrate–bisacodyl regimen proves better than castor oil for colonoscopic preparation // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – Vol. 14, N 12. – P. 1219–1222.
10. *Di Palma J.A., Marshall J.B.* Comparison of a new sulfate-free polyethylene glycol lavage solution versus a standard solution for colonoscopy cleansing // *Gastrointest. Endosc.* – 1990. – N 36. – P. 285–289.
11. *DiPalma J.A.* Clinical trial: an efficacy evaluation of reduced bisacodyl given as part of a polyethylene glycol electrolyte solution preparation prior to colonoscopy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, N 8. – P. 1113–1119.
12. *Ell C., Fischbach W., Keller R.* et al. A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy (HSG-01*) // *Endoscopy.* – 2003. – N 35. – P. 300–304.
13. *Franke A., Hummel F., Knebel P.* et al. Prospective evaluation of small bowel preparation with bisacodyl and sodium phosphate for capsule endoscopy // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 13. – P. 2061–2064.
14. *Kang M.J., Jung S.A., Jung J.M.* et al. A Prospective trial comparing 4 L-polyethylene glycol with 2 L-polyethylene glycol plus bisacodyl tablets for colon preparation Korean // *J. Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 37, N 3. – P. 167–173.
15. *Ker T.S.* Comparison of reduced volume versus four-liter electrolyte lavage solutions for colon cleansing // *Am. Surg.* – 2006. – N 72. – P. 909–911.
16. *Lever E.L., Walter M.H., Condon S.C.* et al. Addition of enemas to oral lavage preparation for colonoscopy is not necessary // *Gastrointest Endosc.* – 1992. – N 38. – P. 369–372.
17. *Ray J.F., Souquet J.C.* Acceptability of the colonic preparation. The interest in fractioning Fortrans doses for a better preparation to colonoscopy // *Med. Chir. Dig.* – 1990. – Vol. 19, N 8. – P. 507–511.
18. *Rings E.H., Mulder C.J., Tytgat G.N.* The effect of bisacodyl on whole-gut irrigation in preparation for colonoscopy // *Endoscopy.* – 1989. – N 21. – P. 172–173.
19. *Schiller L.R.* Clinical pharmacology and use of laxatives and lavage solutions // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1988. – N 28. – P. 11–18.
20. *Sharma V.K., Chockalingham S.K., Ugheoke E.A.* et al. Prospective, randomized, controlled comparison of the use of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in four-liter versus two-liter volumes and pretreatment with either magnesium citrate or bisacodyl for colonoscopy preparation // *Gastrointest. Endosc.* – 1998. – N 47. – P. 167–171.
21. *Sowerbutts J.G.* Use of bisacodyl in preparation of the bowels for a barium enema // *Gut.* – 1960. – N 1. – P. 175–178.
22. *Zmora O., Wexner S.D.* Bowel preparation for colonoscopy // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* – 2001. – N 14. – P. 309–315.
23. *Ziegenhagen D.J., Zehnter E., Tacke W.* et al. Senna versus bisacodyl in addition to GoLyteLy lavage for colonoscopy preparation: A prospective randomized trial // *Z. Gastroenterol.* – 1992. – N 30. – P. 17–19.

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «**Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии**» является «загрузка» через сайт журнала www.gastro-j.ru.

Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей).

Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляются:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

– оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,

– лекции и обзоры – до 20 страниц,

– обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения.

7. Обязательно указание информации о всех авторах в тексте подаваемой статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подача статьи»:

– фамилия, имя, отчество полностью, **ученая степень и ученое звание;**

– название учреждения, в котором работает данный автор;

– контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристатейный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу – admin@gastro-j.ru.

Адрес редакции: 119146, г. Москва, а/я 31, ГАСТРО («Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии»)