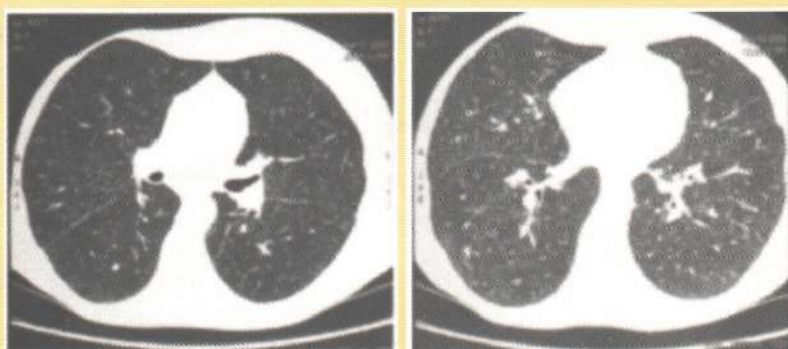


# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Саркоидоподобная реакция у пациентки с хроническим  
гепатитом С на фоне противовирусной терапии.  
Пояснения на с. 74–78

**Редакционная***В.Т. Ивашкин*

Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 1-я ..... 4

**Лекции и обзоры***Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева*

Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта ..... 9

*С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, Т.Э. Ильясова, А.Ш. Хасаев*

Цирротическая кардиомиопатия ..... 19

*Е.А. Федосына, М.В. Маевская*

Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите ..... 29

**Оригинальные исследования***И.В. Козлова, Е.В. Граушкина*

Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью, перенесших операцию холецистэктомии ..... 37

*И.Ю. Пирогова*

Скрининговое обследование больных диффузными заболеваниями печени ..... 46

**Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов***М.А. Евсеев, И.М. Клишин*

Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях ..... 55

**Обмен опытом***А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова*

Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии ..... 63

*Ю.О. Шутьпекова*

Кисломолочные бактерии: роль в регуляции кишечной перистальтики ..... 68

*А.В. Лапшин, Н.И. Кокина, М.В. Маевская, И.А. Соколова, В.Т. Ивашкин*

Саркоидоподобная реакция у пациентки с хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии ..... 74

**Новости колопроктологии***С.Н. Наврузов, С.Б. Абдужаппаров, Б.С. Наврузов*

Низкие и ультранизкие анастомозы в сочетании с различными вариантами лимфодиссекции при хирургическом лечении рака прямой кишки ..... 79

*А.М. Кузьминов, Ю.Ю. Чубаров, А.А. Тихонов, Ш.Т. Минбаев, В.Ю. Королик*

Циркулярная слизисто-подслизистая резекция нижеампулярного отдела прямой кишки (степлерная геморроидопексия) при лечении больных хроническим геморроем ..... 82

**Информация**

Резюме диссертаций: информация из ВАК России ..... 88

**Editorial**

|                                                                               |   |
|-------------------------------------------------------------------------------|---|
| <i>V.T. Ivashkin</i><br>Nuclear receptors and liver disease (the Part 1)..... | 4 |
|-------------------------------------------------------------------------------|---|

**The lectures and reviews**

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>E.F. Barinov, O.N. Sulayeva</i><br>Gastrointestinal myofibroblasts: role in regulation of physiological activity<br>and reparation of gastro-intestinal tract..... | 9  |
| <i>S.N. Mammayev, A.M. Karimova, T.E. Il'yasova, A.Sh. Khasayev</i><br>Cirrhotic cardiomyopathy.....                                                                  | 19 |
| <i>Ye.A. Fedos'ina, M.V. Mayevskaya</i><br>Application of ursodeoxycholic acid at non-alcoholic and alcohol-induced<br>steatohepatitis .....                          | 29 |

**Original investigations**

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>I.V. Kozlova, Ye.V. Graushkina</i><br>Clinical features and diagnostic criteria of diseases of esophagogastrroduodenal zone<br>in patients with gallstone disease after cholecystectomy ..... | 37 |
| <i>I.Yu. Pirogova</i><br>Screening investigation of patients with diffuse liver diseases.....                                                                                                    | 46 |

**National college of gastroenterologist, hepatologist**

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>M.A. Evseyev, I.M. Klishin</i><br>Antisecretory treatment efficacy by proton pump inhibitors at gastroduodenal<br>ulcer bleedings ..... | 55 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

**Exchange of experience**

|                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>A.A. Sheptulin, M.A. Vise-Khripunova</i><br>Modern potential of of bismuth in gastroenterology .....                                                                                        | 63 |
| <i>Yu.O. Shulpekova</i><br>Fermented-milk bacteria: role in intestinal peristalsis regulation.....                                                                                             | 68 |
| <i>A.V. Lapshin, N.I. Kokina, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, V.T. Ivashkin</i><br>Sarcoid-like reaction at the patient with chronic hepatitis C on a background<br>of antiviral therapy ..... | 74 |

**News of coloproctology**

|                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>S.N. Navruzov, S.B. Abduzhapparov, B.S. Navruzov</i><br>Low and ultra-low anastomoses in combination to various variants of lymph<br>node dissection in rectal cancer .....                                                                | 79 |
| <i>A.M. Kuzminov, Yu.Yu. Chubarov, A.A. Tikhonov, Sh.T. Minbayev, V.Yu. Korolik</i><br>Circular mucosal and submucosal resection of low-ampullary region<br>of the rectum (stapled hemorrhoidopexy) at treatment of chronic hemorrhoids ..... | 82 |

**Information**

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission ..... | 88 |
|----------------------------------------------------------------------------|----|

**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](http://www.gastro-j.ru),  
[www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru)

**Адрес:**

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

**Эл. почта:**

[editorial@gastro-j.ru](mailto: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](mailto: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.Охлобистин  
Ю.М.Панцырев  
С.И.Рапопорт  
Ю.В.Тельных  
А.С.Трухманов  
П.В. Царьков  
С.А.Черныкевич  
А.А.Шептулин  
(зам. главного редактора)  
О.С. Шифрин

**Редакционный совет**

|                  |                 |
|------------------|-----------------|
| С.А.Алексеев     | Хабаровск       |
| О.Я.Бабак        | Харьков         |
| Э.И.Белобородова | Томск           |
| Э.Г.Григорян     | Ереван          |
| А.Р.Златкина     | Москва          |
| Г.Ф.Коротко      | 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](mailto: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 616.36-092

# Ядерные рецепторы и патология печени

## Часть 1-я

В.Т. Ивашкин

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

## Nuclear receptors and liver disease

(the Part 1)

V.T. Ivashkin

**Я**дерные рецепторы (ЯР) выступают участниками всех важнейших функций печени. По существу печень представляет собой гигантскую железу, которая производит или привлекает лиганды этих рецепторов, включая *желчные кислоты* (ЖК), жирные кислоты, окисленные производные холестерина, ксенобиотические индукторы метаболизма лекарств и ретиноиды. Ядерные рецепторы в ответ на меняющиеся уровни их лигандов реагируют стандартными компенсаторными изменениями экспрессии генов, направленными на поддержание гомеостаза. Наиболее простыми и элегантными примерами этой функции выступают способность жирных кислот активировать *пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор* (PPAR) и индуцировать их собственное окисление, а также активация токсическими ксенобиотиками *pregнанового X рецептора* (PXR) или *конститутивного андростанpregнанового рецептора* (CAR) и индукция их собственной детоксикации.

Многие исследователи полагают, что мы приближаемся к окончанию интереснейшего периода открытий новых ядерных рецепторных лигандов и определения их первичных функций, однако наше понимание этих функций, их взаимодействий и влияний на физиологию и патологию человека находится лишь на стадии начального формирования. Современная информация о центральной роли ядерных рецепторов и *корегуляторов* (КоР) физиологических функций в печени может стать

основой создания новых эффективных средств для лечения заболеваний печени.

Терапевтическими мишенями могут стать вирусные гепатиты, воспаление, фиброз, метаболический синдром, стеатоз печени, холестатические синдромы, холангиопатии, желчнокаменная болезнь, рак (рис. 1). В каждом из этих клинических сценариев ЯР и КоР участвуют или как патогенетические, или как адаптационные составляющие. Достаточно сказать, что в метаболизме ЖК участвуют, по крайней мере, 5 ЯР (FXR, PXR, CAR, LXR, VDR), каждый из которых регулируется разными желчными кислотами. Через гепатоциты проходит большое число разнообразных эндобиотиков, ксенобиотиков и липидов, которые одновременно служат в качестве модуляторов ЯР и КоР. Эти же самые молекулы метаболизируются посредством продуктов генов, регулируемых ЯР/КоР.

Клинические наблюдения указывают на то, что большая группа пациентов достаточно успешно адаптируется к своему болезненному состоянию, тогда как у других этого не происходит. Подобный факт свидетельствует о наличии у человека механизмов адаптации преимущественно в виде нутриционных и генетических составляющих. С другой стороны, экспериментальные исследования прямо указывают на существенную роль определенных ЯР и КоР в патогенезе болезней и на возможность модификации патогенеза заболеваний печени конкретными регуляторами ЯР/КоР. Знание механизмов действия модулято-

**Ивашкин Владимир Трофимович** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

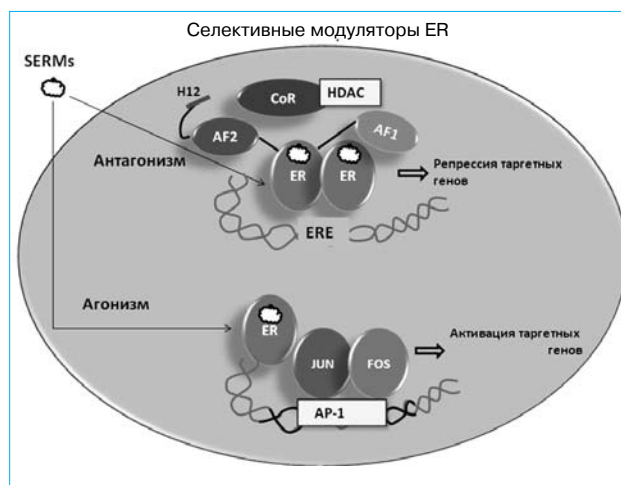


Рис. 1. Роль модуляторов ядерных рецепторов (ЯР) и корегуляторов (КоР) могут выполнять разнообразные эндобиотики, ксенобиотики, липиды. Эти молекулы метаболизируются посредством продукции регулируемых генов. Экспериментальные исследования прямо указывают на существенную роль определенных ЯР и КоР в патогенезе болезней и на возможность модификации патогенеза заболеваний печени определенными регуляторами ЯР/КоР. SERM — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; HDAC — деацетилазы гистонов; ER — эндоплазматический ретикулум

ров центральных ЯР/КоР-зависимых путей позволяет более предметно анализировать такие ключевые проблемы клиники, как прогрессирование хронических вирусных гепатитов в направлении фиброза/цирроза или стеатоза в направлении стеатогепатита, формирование холестаза и цирроза при холестатических синдромах и холангиопатиях и многие другие (рис. 2).

### Метаболический синдром

*Неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) представлена в человеческой популяции очень широко и рассматривается в настоящее время как индикатор метаболического синдрома. Патогенетические механизмы *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) полностью не раскрыты. «Гипотеза двух ударов» («two-hit hypothesis») 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. Начальный удар («initial hit») включает аккумуляцию в печени *свободных жирных кислот* (СЖК) из различных источников: СЖК жировой ткани, вышедшие в плазму крови; СЖК гидролизированных хиломикронов, поступающих из кишечника; СЖК, синтезируе-

мые *de novo* из углеводов. Нарушение окисления жирных кислот в митохондриях и пероксисомах также может быть причиной их накопления в печени. Аккумуляция жира может быть, кроме того, результатом нарушения секреции частиц *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП). Секреция триглицеридов печени требует сбалансированного соотношения фосфолипидов и апопротеинов (например, апоВ), и неадекватное поступление данных элементов может нарушить секрецию триглицеридов. Каждый из этих процессов очень тонко регулируется на различных уровнях и включает активацию специфических ЯР, таких как PPAR, LXR или SREBP (A. Vidal-Puig, 2009).

В последнее время исследователей привлекает концепция ограничения или лимита объема увеличения жировой ткани как фактора, сопрягающего ожирение с метаболическим синдромом и НАЖБП. Совершенно очевидно, что для развития ожирения необходим положительный баланс энергии, возникающий при несбалансированном избыточном потреблении пищи и недостаточном расходе энергии. Однако с меньшей долей вероятности можно предположить, что прекращение увеличения жировой массы на фоне сохраняющегося положительного энергетического дисбаланса становится основным фактором в развитии НАЖБП. В рамках еще одной концепции рассматривается значение отличий наборов ЯР, экспрессируемых в печени здоровых лиц и пациентов с НАЖБП. В частности, развитию НАЖБП может способствовать избыточная индукция липидами в печени генетических программ первичной жировой ткани. Такая возможность показана на примере изоформы ядерного рецептора PPAR $\gamma$ 2, которая в физиологических условиях экспрессируется только в белой жировой ткани, но при положительном энергетическом балансе индуцируется эктопически в печени, что способствует аккумуляции жира.

Привлекает внимание концепция, учитывающая значение специфических типов липидов в развитии метаболических отклонений в печени, в частности резистентности к инсулину. Например, увеличение содержания триглицеридов может отражать повышение липидной нагрузки и, следовательно, рассматриваться как положительный адаптационный процесс, повышающий буферную емкость печени в отношении накопления энергии в менее токсической форме. Дополнительный вклад в понимание сущности НАЖБП может быть получен при изучении роли транскрипционных факторов LXR, SREPS и PPAR, контролирующих баланс между липогенезом *de novo* в печени и окислением жирных кислот, регулируемым малонил КоА.

За последние 5 лет в значительной мере переосмыслена роль желчных кислот, и стало очевид-

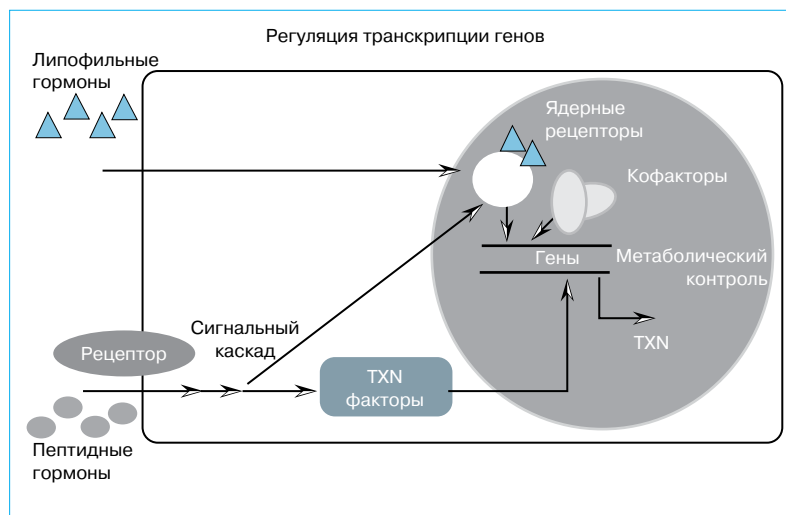


Рис. 2. В зависимости от строения гормона существуют два типа взаимодействия. Если молекула гормона липофильна (например, стероидные гормоны), то она может проникать через липидный слой наружной мембраны клеток-мишеней. Если молекула имеет большие размеры или является полярной, то ее проникновение внутрь клетки невозможно. Поэтому для липофильных гормонов рецепторы находятся внутри клеток-мишеней, а для гидрофильных (в том числе для пептидных гормонов) — в наружной мембране. Для получения клеточного ответа на гормональный сигнал в случае гидрофильных молекул действует внутриклеточный механизм передачи сигнала. Связывание гормона с рецептором инициирует каскад реакций, приводящих в конечном итоге к изменению скорости транскрипции регулируемого гена

ным, что помимо их доказанного участия в абсорбции пищевых жиров и поддержании гомеостаза холестерина они выполняют функцию биологических сигнальных молекул. Первые предположения о такой роли появились, когда был выявлен факт контроля желчными кислотами собственного синтеза в печени посредством обратного ингибирования ядерного *фарнезоидного X рецептора* (FXR) и ядерного *короткого гетеродимерного партнера* (SHP; short heterodimer partner) — К. Lu и соавт., 2000. Далее было продемонстрировано, что ЖК угнетают в печени продукцию триглицеридов и ЛПОНП посредством активации сигнальных путей тех же самых ядерных рецепторов. Сигнальная роль желчных кислот помимо их влияния в рамках кишечно-печеночной оси проявляется и тем, что они на системном уровне повышают расход энергии посредством повышения содержания трийодтиронина в бурой жировой ткани и скелетных мышцах. Тем самым они препятствуют развитию ожирения и тканевой резистентности к инсулину (М. Watanabe и соавт., 2006). Этот эффект опосредуется ядерным рецептором TGR5, сопряженным с G-белком, который, активируясь под влиянием желчных кислот, стимулирует продукцию *циклического АМФ* (цАМФ) и активность энзима дейодиназы 2-го типа.

Приведенные наблюдения составляют прямые доказательства, что желчные кислоты выполня-

ют важные функции и за рамками кишечно-печеночной оси и действуют как системные метаболические интеграторы (K. Schoonjans, J. Auwerx, 2009). В энтероэндокринных клетках TGR5 ассоциирован с опосредуемой желчными кислотами секрецией *глюкагон-подобного пептида 1* (GLP-1; glucagon-like peptide). GLP-1 представляет собой инкретин со значительной антидиабетической активностью вследствие его способности повышать функцию панкреатических В-клеток. Эти данные указывают на роль TGR5 не только в поддержании энергетического баланса, но и в контроле гомеостаза глюкозы. Если подытожить вышесказанное, то локус TGR5 может рассматриваться как важный регион генома в поддержании нормального функционирования панкреатических В-клеток и как привлекательная потенциальная мишень для лечения сахарного диабета 2-го типа.

SHP (NROB2), представляющий суперсемейство ядерных рецепторов, участвует в биологической регуляции нескольких важных функций печени. Функциональный или структурный дефицит SHP приводит к уменьшению

содержания липидов в печени и тормозит развитие стеатоза, вызываемого недостаточностью лептина (L. Wang, 2009). SHP регулирует липидный гомеостаз печени путем контроля баланса таких процессов, как экспорт, импорт, синтез и окисление липидов. С другой стороны, продолжительное выключение функции SHP ускоряет прогрессирование гепатомы в эксперименте, что сопровождается ускорением пролиферации гепатоцитов и угнетением их апоптоза. SHP рассматривают в качестве репрессора транскрипции регулятора клеточного цикла циклина D1 и активатора апоптоза посредством прямого взаимодействия с митохондриями. В целом SHP может занимать важное место в регуляции клеточного роста и апоптоза и, следовательно, в определении инициации развития гепатоцеллюлярной карциномы. Не исключено, что SHP и другие ЯР окажутся ключом к пониманию ожирения как фактора риска различных форм рака органов желудочно-кишечного тракта и печени.

## Метаболизм, воспаление и фиброз

Печень играет ведущую роль в поддержании энергетического гомеостаза, особенно в ситуациях с резко меняющейся доступностью нутриентов. Она синтезирует гликоген и жирные кислоты в периоды нутритивной обеспеченности и произво-

дит глюкозу и кетоновые тела в межпищеварительные периоды и при голодании.

Факторы роста фибробластов, FGF15 и FGF21, характеризуются атипизмом в том отношении, что они функционируют как эндокринные гормоны и регулируют активность печени в зависимости от нутритивного статуса. Образование FGF21 индуцируется в печени в межпищеварительный период *пероксисомным пролифератор-активируемым рецептором  $\alpha$*  (PPAR $\alpha$ ). В свою очередь, FGF21 стимулирует в печени окисление жирных кислот, кетогенез и глюконеогенез. При блокаде продукции FGF21 существенно уменьшается поток субстратов по этим метаболическим путям. FGF21 угнетает рост клеток и тканей, подавляет женскую репродуктивную функцию и способствует развитию торпора (органическая и психическая анергия) на фоне кратковременной гипотермии. В целом регуляторно-метаболический путь с участием PPAR $\alpha$  — FGF21 играет важную роль в инициации и координации системного ответа на голодание. Вместе с тем родственный гормон, FGF15, выступает как важный постпрандиальный гормон. Синтез FGF15 индуцируется в тонкой кишке ЯР желчных кислот FXR. Далее FGF15 поступает в системную циркуляцию и действует как фактор, угнетающий синтез ЖК и стимулирующий наполнение желчного пузыря желчью. Одновременно FGF15 ингибирует в печени окисление желчных кислот и глюконеогенез. В целом можно считать, что FGF21 и FGF15 реципрокно регулируют липидный и углеводный метаболизм в печени в ответ на изменения нутритивного статуса (S. Kliewer, D. Mandelsdorf, 2009).

Биология ЯР stellatных клеток — ключевых эффекторных клеток в фиброгенном ответе печени на хроническое повреждение представляет собой важную область исследований. Обращает на себя внимание варьирующая экспрессия ЯР. Последние могут экспрессироваться как в stellatных клетках в здоровой печени, так и в активированных миофибробласт-подобных stellatных клетках в случае активного фиброгенеза в поврежденном органе. Прототипом такой вариабельности служит ядерный рецептор PPAR $\gamma$ , экспрессия которого последовательно уменьшается в процессе активации stellatных клеток. Угнетение экспрессии PPAR $\gamma$  ассоциировано с нарастанием профиброгенного действия активированных stellatных клеток в связи с повышенной активностью транскрипционных факторов, например AP-1. Данный фактор регулирует ключевые профиброгенные гены — проколлаген 1 и TIMP-1. Более того, угнетение активности PPAR $\gamma$  коррелирует с переходом stellatных клеток из «адипогенного» в «фиброгенный» фенотип. В соответствии с изложенным индуцируемая *de novo* экспрессия PPAR $\gamma$  в активированных stellatных клетках сопровождается угнетением экс-

прессии маркёров активации и восстановлением способности аккумулировать ретиновые эфиры (M. Pinzani, 2009).

На экспериментальных моделях показано, что введение синтетических лигандов PPAR $\gamma$ , таких как тиазолидинионы, приводит к угнетению фиброгенной активности stellatных клеток, но только в том случае, если лиганд вводился одновременно с причинным фактором повреждения печени. Наоборот, эффекты влияния синтетических лигандов PPAR $\gamma$  на сформировавшийся фиброз оказались очень скромными или отсутствовали вовсе. Данный факт подтверждает наличие низкой остаточной экспрессии указанного ядерного рецептора в активированных фиброгенных клетках и подчеркивает возможность ограниченного применения этого класса препаратов в качестве антифибротических средств в клинической практике.

Еще один ЯР — FXR — в последнее время привлекает пристальное внимание исследователей. FXR имеет прямое отношение к секреции желчи, метаболизму липидов и углеводов. В эксперименте показано, что стимуляция stellatных клеток синтетическими агонистами FXR сопровождается рядом антифиброгенных реакций, включая восстановление экспрессии и функции PPAR $\gamma$ . В отличие от PPAR $\gamma$  экспрессия FXR значительно возрастает в период активации stellatных клеток, что позволяет рассматривать путь регуляции FXR как потенциальную мишень предупреждения и лечения фиброза печени. Подтверждением этому служит то, что в человеческих активированных stellatных клетках экспрессия FXR очень низка или полностью заблокирована.

Печень постоянно или эпизодически подвержена воздействию химических агентов, таких как ацетаминофен (парацетамол) и алкоголь. В экспериментах на «нокаутных» животных показано, что цитохром P450 и некоторые ЯР определяют масштаб и глубину повреждений печени после воздействия различных химических веществ. Например, выключение гена цитохрома P450<sub>2e1</sub> повышает резистентность печени к токсическим эффектам *четырёххлористого углерода* (CCl<sub>4</sub>), ацетаминофена и других низкомолекулярных токсических соединений, многие из которых обнаруживаются в промышленных стоках. CYP2E1 служит ключевым фактором в метаболической трансформации этих компонентов в активные электрофильные соединения, которые ковалентно связываются с клеточными макромолекулами. Выключение экспрессии ЯР PPAR $\beta$  повышает чувствительность печени к воздействию CCl<sub>4</sub> и азоксиметана, а выключение PPAR $\alpha$  делает животных более восприимчивыми к хроническому алкоголь-индуцированному повреждению печени и ускоряет развитие цирроза. Активация ядерного рецептора PXR защищает

печень от токсических эффектов *литохоловой кислоты* (ЛХК), но потенцирует токсичность ацетаминофена посредством механизма, включающего индукцию CYP4503A и конъюгированных энзимов.

Факторы, вызывающие инфекцию и воспаление, как правило, индуцируют немедленные и нередко значительные отклонения в синтезе печенью большого числа протеинов. За последние 30 лет опубликованы результаты многочисленных исследований, в которых анализируются изменения концентраций и степени токсичности лекарственных препаратов, вызывающих воспаление. Это обусловлено в большинстве случаев нарушениями метаболизма и образованием белок-связанных комплексов в плазме. Вместе с тем в последние годы становится все более ясным, что воспалительный ответ включает и изменения в экспрессии различных транспортеров лекарств. Мембранные транспортные протеины играют важную роль в абсорбции, распределении и клиренсе различных лекарственных препаратов, токсинов и продуктов их метаболизма. В частности, некоторые Р-гликопротеиновые (PGP) транспортеры АТФ-связывающей системы, протеины, ассоциированные с мультилекарственной резистентностью (MRP), и протеин, резистентный к терапии

рака молочной железы (BCRP; breast cancer resistant protein), интенсивно экспрессируются на мембранах защитных барьеров печени, кишки, гематоэнцефалического барьера и плаценты. Они избирательно ограничивают доступ терапевтических или токсических ксенобиотиков в жизненно важные клеточные структуры. Расстройства транспортных функций сопровождаются нарушением распределения лекарств, изменением их токсичности и эффективности. Различные активируемые ксенобиотиками ЯР, включая PXR и CAR, имеют существенное значение в опосредовании индукции ряда ведущих лекарственных транспортеров и метаболизма энзимов в ответ на действие ксенобиотиков и желчных кислот. Указанные ЯР индуцируют транскрипцию, выступая гетеродимерами в реакциях связывания с *рецептором ретиноевой кислоты* (RXR) в промоторной области этих генов. При развитии воспаления значительно снижается активность участвующих в метаболизме многих транспортеров и белков, синтез которых индуцируется вышеперечисленными рецепторами. Более того, при воспалении происходит угнетение экспрессии PXR, CAR, RXR, а также *гепатоцитарного ядерного фактора 4α* (HNF4α).

Вторая часть статьи планируется к опубликованию в следующем номере журнала.

УДК 612.35.08

# Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта

Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева

(Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького)

## Gastrointestinal myofibroblasts: role in regulation of physiological activity and reparation of gastro-intestinal tract

E.F. Barinov, O.N. Sulayeva

**Цель обзора.** Проанализировать органоспецифические особенности гастроинтестинальных миофибробластов, функциональные свойства, роль в эмбриогенезе и заживлении язвенных дефектов стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Основные положения.** Обсуждается морфология, маркёры, источники и стимуляторы формирования миофибробластов, их участие в формировании микрониши для эпителиальных стволовых клеток, кинетике покровного эпителия, ангиогенезе, контроле сосудистой проницаемости. Эти функции связаны с широким спектром секреторных продуктов миофибробластов, образующих молекулы базальной мембраны, компоненты матрикса и факторы роста. Интестинальные миофибробласты являются пейсмеккерами для гладких миоцитов ЖКТ, модулируют нейротрансмиссию, участвуют в модуляции иммунного ответа, играя критическую роль в репарации эрозий и язв ЖКТ.

**Ключевые слова:** миофибробласты, желудочно-кишечный тракт, язвы, эрозии, секреторные продукты миофибробластов.

**The aim of review.** To analyze organ-specific features of gastrointestinal myofibroblasts, functional properties, role in embryogenesis and healing of ulcers of *gastro-intestinal tract* (GIT).

**Original positions.** Morphology, markers, origin and stimulators of development of myofibroblasts, their involvement in formation of microniche for epithelial stem cells, kinetics of tegmental epithelium, angiogenesis, control of vascular permeability is discussed. These functions are related to wide spectrum of myofibroblast secretory products, producing molecules of basal membrane, components of matrix and growth factors. Intestinal myofibroblasts are pacemakers for smooth myocytes of GIT, they modulate neurotransmission, participate in modulation of immune response, playing a critical role in reparation of erosions and ulcers of GIT.

**Key words:** myofibroblasts, gastro-intestinal tract, ulcers, erosions, secretory products of myofibroblasts.

Баринов Эдуард Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик АН ВШ Украины, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета. Контактная информация для переписки: barinoff@dsmu.edu.ua; Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Донецкий НМУ  
Сулаева Оксана Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета

**З**аживление дефектов стенки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) — эрозий, язв — представляет собой сложный процесс, направленный на ликвидацию повреждения. Его хронология и конечный исход зависят от эффективности реализации последовательных фаз, включая альтерацию и сосудистую реакцию, воспаление, ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток с закрытием дефекта грануляционной тканью, контракцию краев дефекта и эпителиальную реституцию, завершающуюся ремоделированием внеклеточного матрикса с приобретением дефинитивного паттерна межтканевых отношений [3, 10, 30]. При этом репаративные процессы, с одной стороны, жестко связаны с характером течения воспаления, а с другой, детерминируют сроки восстановления структурного гомеостаза и барьерных свойств *слизистой оболочки* (СО) [5, 34].

Несмотря на то, что репаративную регенерацию при *ульцерогенезе* считают стереотипным процессом, описанным в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях [2, 7, 10], на сегодняшний день, по-прежнему, ряд вопросов остается открытым. Например, неясно, нарушение работы каких клеток играет ведущую роль в детерминации неэффективной репарации тканей, заведомо обладающих высоким регенераторным потенциалом. Среди прочих причин ключевым фактором *дизрегенерации* считается нарушение процесса формирования грануляционной ткани [11]. Ее развитие характеризуется не только образованием новых клеточных коопераций, но и появлением уникальной клеточной линии — *миофибробластов*, считающихся главными эффекторными клетками грануляций и стимуляторами эпителиальной реституции [9, 15, 32].

Морфологически *миофибробласты* были идентифицированы более 100 лет назад. Но лишь недавно установлена роль этого семейства клеток в паракринной регуляции фундаментальных биологических процессов [10, 20]. До сих пор мало известно об органоспецифических особенностях биологии гастроинтестинальных *миофибробластов*, возможностях регуляции количества и активности этой клеточной линии при заживлении язвенных дефектов СО, что и определило цель настоящего обзора.

### Биология *миофибробластов*

К семейству *миофибробластов* традиционно относят разновидность стромальных клеток мезенхимного происхождения, классическим маркером которых является  $\alpha$ -актин гладких миоцитов ( $\alpha$ -SMA) [20]. Кроме того, *миофибробласты* экспрессируют мышечный миозин, что определяет сократительные свойства этих клеток. Для дифференциальной диагностики с гладкими миоцита-

ми используют антитела против c-kit, экспрессию которого связывают с высокой чувствительностью данной популяции клеток к фактору *стволовых клеток* — СК (SCF) [34]. Для идентификации *миофибробластов* используются также менее известные, но специфические молекулы клеточной адгезии — *ОВ-кадгерин* и *Thy-1* [26].

Морфологически *миофибробласты* представляют собой звездчатые клетки с активным ядром. В цитоплазме развиты гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи. Уникальной особенностью является степень развития и организация цитоскелета, представленного пучками параллельно расположенных микрофиламентов, получивших название стрессорных волокон. В их составе помимо цитоплазматического  $\beta$ -актина присутствует также  $\alpha$ -SMA, количество которого прямо пропорционально локальному уровню *трансформирующего фактора роста* (TGF $\beta$ ) [11]. Подобно микрофиламентам гладких миоцитов, стрессорные волокна фиксируются к плотным тельцам цитоплазмы и плазмолеммы [21, 35].

Характерно, что *миофибробласт* работает не как отдельная независимая единица, а как часть системы, сопряженная с другими клетками и элементами матрикса. Это связано с особенностями контактов *миофибробластов* между собой и с *внеклеточным матриксом* (ВКМ). Так, отростки соседних клеток связаны между собой с помощью *целевидных соединений*, что обеспечивает формирование единой сети [20, 21]. Кроме того, *миофибробласты* активно регистрируют сигналы из внеклеточной среды посредством специализированных и уникальных по своей организации контактов — *фибронексусов*. В условиях *in vitro* аналогами этих контактов являются крупные суперзрелые зоны фокальной адгезии (*superature focal adhesions*). На молекулярном уровне эти участки соответствуют зонам экспрессии *ОВ-кадгерина* (известного также как *кадгерин-11*) — трансмембранного рецептора адгезии, связанного с цитоплазматической стороны с пучками микрофиламентов [26]. Протяженность таких зон адгезии зависит от ригидности ВКМ и, в свою очередь, лимитирует силу натяжения, генерируемую *стрессорными волокнами*, фиксированными к плотным тельцам [31].

Изменение давления и химического состава ВКМ (например, при ферментной деградации плазминогеном) ведет к активации механо-сенситивных ионных каналов [21]. Это сопровождается входом  $\text{Ca}^{2+}$ , что вызывает деполяризацию плазмолеммы *миофибробластов*, сокращение и передачу сигналов по сети *миофибробластов*. Кроме того  $\text{Ca}^{2+}$  является универсальным мессенджером, активирующим такие трансдукторы, как протеинкиназа С и p38-МАРкиназа [25]. Последняя активируется также при стимуляции интегрин-

опосредованной стрессовой перцепции. К этому ведет потеря связи с лигандом  $\alpha 5 \beta 1$  интегрина, цитоплазматический домен которого посредством винкулина, паксиллина и тензина связан со стрессорными волокнами [22]. Постулируется также важное значение киназы, ассоциированной с зонами фокальной клеточной адгезии Fak (focal adhesion kinase), обеспечивающей тирозиновое фосфорилирование белков цитоскелета и ряда трансдукторов [16]. В конечном итоге, основная роль цитоскелета миофибробласта сводится к механотрансдукции и формированию биохимических сигналов при участии тирозинкиназного и тирозинфосфатазного сигнального пути. А завершающим звеном трансдукции является активация p38-МАРкиназы, ведущая к усилению экспрессии факторов роста и секреторной активности миофибробластов [21, 31].

Классические представления о природе миофибробластов базируются на возможности их образования из разных источников. Каждая из линий прогениторов обладает уникальным набором антигенов на своей поверхности, позволяющим идентифицировать эти клетки и «отслеживать» их судьбу. На различных моделях острого повреждения ЖКТ показано, что альтерация сопровождается мобилизацией эндогенных костномозговых СК, инкорпорация которых в зону повреждения обеспечивает восстановление тканевых дефектов. Основополагающими индукторами мобилизации являются колониестимулирующие факторы — КСФ-Г, КСФ-ГМ, вызывающие выход в периферическую кровь широкого спектра стволовых клеток и клеток-предшественниц — гемопоэтических, стромальных, эндотелиальных [5, 26]. Стратегия стимуляции эндогенных СК рассматривается сегодня как перспективный инновационный метод стимуляции заживления язвенных дефектов в ЖКТ, однако требует тщательного теоретического обоснования и экспериментальной апробации. Ключевым источником формирования *de novo* линии миофибробластов считается стромальная костномозговая СК, выделенная из периферической крови и описанная как **циркулирующий фиброцит (ЦФ)**, экспрессирующий CD45, CD34, CXCR4 и коллаген I типа [8].

Условием участия ЦФ в репарации является не только мобилизация из костного мозга, но и успешная реализация процесса хоминга, обеспечивающегося за счет адгезии и миграции клеток в зону повреждения [21]. Однако парадокс ЦФ заключается в том, что данный вид предшественников является источником пополнения пула как миофибробластов, так и классических фибробластов. То есть дифференцировка ЦФ может происходить в разных направлениях. Вероятно, локальные факторы являются ведущими в детерминации и дифференцировке ЦФ.

**Этот вопрос тем более интересен, что образование миофибробластов при повреждении может происходить из предсуществующих фибробластов** [11]. Процесс активации дифференцировки фибробластов в миофибробласты происходит под влиянием цитокинов, продуцируемых локально клетками воспаления, резидентными клетками соединительной ткани, например при его опухолевой трансформации, а также при изменении химического состава матрикса [3, 34, 36]. Процесс дифференцировки фибробластов в миофибробласты является двухэтапным. *Первый этап* включает образование клетки-предшественницы — прото-миофибробласта, маркером которого является временно экспрессируемый N-кадгерин, — для заселения зоны повреждения [26]. Эта клетка имеет миграционный фенотип за счет *de novo* развития сократительных пучков цитоскелета. В условиях *in vivo* эти стрессорные волокна представлены главным образом  $\beta$ -цитоплазматическим актином и генерируют относительно слабые силы натяжения (тракции). Такие активированные фибробласты (прото-миофибробласты) формируются под действием стресса разной природы (механического, осмотического, оксидативного, дисрегуляторного) [23]. *Второй этап* дифференцировки предполагает превращение прото-миофибробласта в миофибробласт. Это специфический процесс, инициируемый активацией генетической экспрессии новой программы, маркером которой является  $\alpha$ -SMA [25]. Индуктором этого превращения считается TGF $\beta_1$ , индицирующий прекращение экспрессии N-кадгерина, активирующий экспрессию  $\alpha$ -SMA и ОБ-кадгерина, принимающих участие в формировании фибронексусов [26]. Немаловажное значение имеет присутствие в матриксе фибронектина и фактора растяжения ткани.

Не менее важным источником образования миофибробластов являются перициты сосудов микроциркуляторного русла [21]. Эти клетки расположены в дубликатуре базальной мембраны (БМ) гемокапилляров и венул, имеют развитый актиновый цитоскелет, связаны с эндотелиоцитами посредством щелевидных контактов. Использование данного источника предопределяет параллельное участие в репаративном процессе стромальных и эндотелиальных клеток [11]. Действительно, в ряде работ и собственных исследованиях доказана солокализация миофибробластов с сосудами микроциркуляторного русла, показана синхронизация активации ангиогенеза и реакции миофибробластов [10]. Тем более, что условием включения в репаративный процесс указанной клеточной линии является дезорганизация БМ, наблюдаемая при повреждении, активации пролиферации и миграции эндотелиальных клеток в ходе неоваскуляризации [15].

Ассоциация миофибробластов с эндотелием сосудов и их БМ в слизистых оболочках определяет выполнение важнейшей морфогенетической роли данной линии клетки в новообразовании и ремоделировании микроциркуляторного русла зоны повреждения, регуляции сосудистой проницаемости. Существует также точка зрения, о возможности взаимного превращения эндотелиальных клеток в миофибробласты [18]. Условием такой трансформации является длительная экспозиция с провоспалительными цитокинами — ФНО $\alpha$  (50 нг/мл) и ИЛ-1 $\beta$  (10 нг/мл) [32]. Аналогичная трансдифференцировка происходит при развитии фиброза сердца, легких, почек и печени за счет эпителио-мезенхимальной трансформации [20, 29]. Приведенные данные отражают не только полиморфность происхождения, но и непостоянство популяции миофибробластов.

Согласно классическим представлениям, функциональная роль миофибробластов состоит исключительно в реализации реакции на повреждение. Однако при этом настораживает уникальный спектр функциональных возможностей и секреторных продуктов рассматриваемой линии клеток. Так, миофибробласты способны продуцировать ряд ключевых компонентов ВКМ, к которым относятся коллагены I, III, V, VII типов [20]. Доказана возможность продукции миофибробластами также компонентов БМ — коллагена IV типа и ламинина [29]. Кроме того, данная линия клеток продуцирует широкий спектр сульфатированных протеогликанов матрикса и БМ (в частности, декорин, перлекан и нидоген), влияющих на пролиферативные и миграционные способности клеток соединительной ткани и эпителия [6, 34]. Важным продуктом секреции миофибробластов является фибронектин и тенасцин-С, экспрессия которого в физиологических условиях характерна только для эмбрионального морфогенеза, а в зрелом организме ассоциирована лишь с репаративным процессом [3, 35]. Тенасцин-С привлекает фибробласты и, как и фибронектин, стимулирует их дифференцировку в миофибробласты при повреждении. Помимо компонентов ВКМ миофибробласты продуцируют также множество *металлопротеиназ* (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМР), играющих существенную роль в ремоделировании матрикса, регуляции миграционной активности клеток, канцерогенезе [7, 13]. Среди ММП миофибробластов известны: коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), желатиназы (ММП-2), стромелизин (ММП-3, ММП-7, ММП-10, ММП-11), эластаза (ММП-12), мембранные типы (ММП-14, 15, 16, 17, 24, 25) и другие (ММП-19, 20, 23, 26, 27, 28) [17, 21, 34].

В реализации репарации и эпителиальной реституции ведущую роль играет продукция миофибробластами уникального спектра регу-

ляторов, включая эпиморфин, простагландины, оксид азота, трансформирующие факторы роста (TGF) — TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , эпидермальный фактор роста (EGF), кислый и основной факторы роста фибробластов (*a*FGF и *b*FGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), инсулиноподобный фактор роста ILGF-I [20, 21]. Группу веществ, продуцируемых миофибробластами, и регуляторов, контролирующих этот процесс, можно пополнять бесконечно, однако это не приблизит нас к пониманию механизмов заживления язвенных дефектов в ЖКТ и феномену дизрегенерации. При анализе заживления дефектов СО важно помнить о том, что эффективная репарация предусматривает не только заполнение матриксом дефекта стенки ЖКТ и эпителизацию поверхности, но и восстановление пространственной организации микроциркуляторного русла, архитектуру клеток и ВКМ, органо- и тканеспецифическую дифференцировку эпителиоцитов и воссоздание рельефа слизистой оболочки, уникального для разных отделов ЖКТ. Здесь мы подходим к эпицентру настоящего обзора — постулату о наличии постоянных (резидентных) миофибробластов, являющихся хранителями генетической программы паттерна развития органа или его части.

### Роль миофибробластов в формировании микроокружения для эпителиальных стволовых клеток ЖКТ

В качестве отправной точки в обсуждении данной концепции приведем результаты блестящего исследования В. Hafften, выполненного более 25 лет назад и открывшего уникальные свойства миофибробластов ЖКТ [21]. Ученый продемонстрировал, что интестинальные миофибробласты, выделенные из собственной пластинки СО, как и клетки интестинальной мезенхимы, индуцируют развитие энтодермы. Имплантация клеток линии типичных циркулирующих фиброцитов (выделенных из периферической крови или костного мозга) в фетальную энтодерму приводила к формированию глубоких крипт за счет усиления пролиферации эпителия. В отличие от этого, культивирование кишечной энтодермы с миофибробластами вело в большей мере к дифференцировке, чем к пролиферации эпителиоцитов — энтодерма формировала ворсинки с дифференцированными энтероцитами, эндокринными и бокаловидными клетками.

Целенаправленные исследования на предмет присутствия и роли миофибробластов в ЖКТ показали наличие нескольких постоянных пулов этих клеток у здоровых взрослых индивидуумов. В слизистой оболочке органов ЖКТ миофибробласты обнаружены преимущественно в

зоне локализации эпителиальных стволовых клеток [3, 19]. Сначала были описаны перикрипталльные миофибробласты. Затем аналогичные клетки обнаружены в желудке, где они формируют муфту вокруг перешейков желез. Интересно, что такая закономерность была предвидена отечественным ученым В.Г. Гаршиным более 70 лет назад. Занимаясь проблемами воспалительных и неопластических заболеваний желудка и кишки, В.Г. Гаршин предположил, что зоны расположения эпителиальных СК — дно желудочных ямок/перешейков желез и дно кишечных крипт — окружены уникальными клетками соединительной ткани, обеспечивающими контроль их самоподдержания, пролиферации и дифференцировки в определенные клеточные типы [2]. Позднее эта гипотеза была подтверждена и детализирована благодаря работам в сфере генетики и молекулярной биологии, продемонстрировавшим, что важнейшей клеткой микроокружения стволовой эпителиальной клетки ЖКТ является миофибробласт [21].

Действительно, доказано, что миофибробласты формируют микронишу для эпителиальных СК, регулируя их самоподдержание, выживание и пролиферацию [10]. Они обеспечивают нечувствительность к антиростовым сигналам и обладают способностью блокировать апоптоз. Данный феномен связывают с продукцией миофибробластами специфического спектра регуляторов (факторов роста и сигнальных молекул), включая фактор роста гепатоцитов, фактор роста кератиноцитов, другие сигнальные молекулы (APC, Tcf-4, Cdx-1, Cdx-2), играющие важную роль в биологии СК [3].

Кроме того, миофибробласты оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию прогениторов покровного эпителия в ответ на повреждение, что создает условия для активного участия миофибробластов в заживлении дефектов СО, стимулируя процесс эпителиальной реституции. Факторы, принимающие участие в реституции: HGF, KGF (FGF-7, FGF-10), CXCL-12 (stromal derived factor 1 $\alpha$ ), простагландины [21]. При этом между эпителием и миофибробластами формируются уникальные взаимодействия, основанные на взаимной индукции. Так, миофибробласты продуцируют HGF, KGF, тогда как рецепторы к ним (c-met — к HGF и FGFRIIIb — к KGFs) экспрессируются исключительно в эпителиальных клетках [9]. С другой стороны, TGF $\beta$  и трефоилловые пептиды, вызывающие активацию миофибробластов, продуцируются эпителиальными клетками [5]. Благодаря таким взаимодействиям миофибробласты являются мощными стимуляторами пролиферации прогениторных клеток эпителия, обеспечивая ускорение их миграции и закрытие дефекта СО (эрозии, язвы) монослоем эпителиальных клеток. С активностью

миофибробластов связывают также появление особой клеточной линии, возникающей при ulcerогенезе — ulcer-associated cell lineage [10]. Однако как меняется количество и расположение миофибробластов в слизистой оболочке при остром повреждении и развитии хронического воспалительного процесса, известно мало. Хотя очевидно, что ответ на данный вопрос и выяснение механизмов регуляции количественных и качественных характеристик миофибробластов помогли бы раскрыть загадку патогенеза язвообразования и изыскать пути профилактики прогрессирования и осложнения язвенного процесса.

### Пейсмеккерная активность миофибробластов

Помимо группы миофибробластов, расположенных в презумптивных зонах СО желудка и кишки в ассоциации со стволовыми клетками эпителия, и репаративного пула, временно функционирующего при повреждении слизистой оболочки, в ЖКТ обнаружены и другие функциональные типы миофибробластов. Более 40 лет назад Paskal, Кауе и Lane описали наличие в собственной пластинке толстой кишки прослойки фибробластов, находящихся в тесной связи с эпителием [20]. Аналогичные клетки были найдены в желудке, тонкой кишке и желчном пузыре. 10 лет спустя были обнаружены миофибробласты, расположенные в мышечной и подслизистой оболочках ЖКТ. Анализ свойств миофибробластов разной локализации привел к выделению двух постоянных популяций — **интерстициальные и субэпителиальные миофибробласты** (ИМб и СЭМб). Эти две популяции клеток имеют одинакового предшественника и существуют в виде синцития — клетки звездчатой формы связаны в единую систему с помощью щелевидных соединений [26].

ИМб расположены в подслизистой основе и мышечной оболочке кишки в ассоциации со слоем гладких миоцитов. Доказана роль ИМб как электрических пейсмеккеров, которые контролируют подвижность ЖКТ, и эта концепция была многократно доказана разными авторами [9, 19, 26]. Характерно, что ИМб располагаются только в определенных регионах ЖКТ. Классически они локализируются в межмышечном пространстве между продольным и циркулярными слоями мышечной оболочки в желудке, тонкой и толстой кишке. Кроме того, они могут находиться в подслизистой основе. Формирование данной популяции клеток происходит при участии фактора стволовых клеток (SCF). Плазмолемма этих клеток формирует многочисленные кавеолы и богата рецепторами к многочисленным системным и локальным регуляторам, **ионными каналами и переносчиками**. Они чувствительны к атриаль-

ному натрийуретическому пептиду, простагландинам, ацетилхолину, гистамину, ангиотензину, эндотелину-1 и пр.

Основной смысл такой специализации заключается не столько в регуляции сократительной активности клеток, сколько в появлении уникальных свойств линии миофибробластов. Так, доказано, что ИМб являются пейсмеккерами для гладких миоцитов мышечной оболочки ЖКТ. В кишке млекопитающих ИМб генерируют волны электрической активности с характерной частотой — от 6 до 12 циклов за минуту в зависимости от сегмента [19]. Это вызвано осцилляциями мембранного потенциала за счет меняющейся проводимости для  $\text{Ca}^{2+}$  в связи с активацией и закрытием вольтаж-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Кроме того, миофибробласты могут модулировать прохождение электрических сигналов иной природы, что обусловлено не только наличием многочисленных щелевидных соединений между собой и с гладкими миоцитами, но и способностью модулировать нейротрансмиссию. Как оказалось, ИМб расположены между нейральными варикозами и гладкими миоцитами, что обеспечивает им роль посредников в нейромышечных взаимодействиях [26]. ИМб не только отвечают на нейротрансмиттеры, но и сами продуцируют ацетилхолин, оксид азота, ВИП, АТФ и субстанцию Р [20].

Роль миофибробластов в регуляции кишечной моторики доказана в серии экспериментальных исследований. Так, нейтрализация c-kit с помощью введения специфических антител (АСКII) новорожденным мышам приводила к снижению активности мышечной оболочки ЖКТ. Не менее интересные данные получены на мутантной линии животных со сниженной экспрессией c-kit [35]. У таких мышей наблюдались нарушения ритмических сокращений мышечной оболочки кишки, а также аномалии развития кишечника, включая мегаколон.

#### Субэпителиальные миофибробласты кишки — регуляторы дифференцировки и транспортной активности клеток

Не менее интересной и специфичной линией клеток являются СЭМб, расположенные в собственной пластинке вблизи покровного эпителия. Эти клетки сопровождают систему крипта—ворсинка на всем протяжении. Они обнаружены под эпителием в ЖКТ начиная от пищевода и заканчивая прямой кишкой [1, 19, 20]. СЭМб располагаются преимущественно вблизи крипт, в меньшем количестве у поверхности СО толстой кишки и в ворсинках тонкой кишки. Все они объединены в синцитий, расположенный в собственной пластинке, формируя единую систему. Кроме того, СЭМб контактируют с перипитами сосудов микроциркуляторного русла. В зоне таких межклеточных соединений выявлены щелевидные и

адгезивные контакты. Ультраструктурные исследования продемонстрировали наличие также контактов СЭМб с нервными терминалями, содержащими синаптические пузырьки [26]. Кроме того, установлено, что в ответ на освобождение ацетилхолина миофибробласты продуцируют цитопротектор, вазодилатор и усилитель продукции слизи и бикарбонатов — простагландин  $\text{E}_2$  [19].

Есть доказательства того, что субэпителиальные миофибробласты могут мигрировать вдоль оси крипта—ворсинка. Их паттерн включает пролиферацию, миграцию и дифференцировку. Использование меченого [ $^3\text{H}$ ]-тимидина у кроликов показало, что перикрипальные миофибробласты делятся, в течение 2–4 дней мигрируют к верхушке ворсинок, двигаясь вдоль БМ, а затем исчезают, подвергаясь либо эксфолиации, либо апоптозу [11]. При этом меняются их морфологические характеристики. Так, перикрипальные миофибробласты — дискоидной формы, но по мере движения в ворсинку они становятся звездчатыми. Предполагается, что движущими силами для миграции миофибробластов являются сигналы из эпителия.

Тесным взаимодействиям между эпителием и миофибробластами кишки способствует и выраженная структурная ассоциация. Описаны уникальные контакты субэпителиальных миофибробластов с базальной мембраной эпителия и эндотелия. В ворсинках отростки миофибробластов связаны, с одной стороны, с сосудистой стенкой, а с другой — с эпителиальной БМ [20]. Базальная мембрана сосудистого эндотелия, по крайней мере в верхних  $2/3$  ворсинки, имеет многочисленные фенестры, через которые могут проходить отростки миофибробластов. Миофибробласты пронизывают и субэпителиальную пластинку ретикулярных волокон, которая также содержит фенестры для миграции лимфоцитов и макрофагов. Миофибробласты формируют на ее поверхности отростки в виде ножек, подобно подоцитам в почечном тельце. Открытие данного феномена послужило основанием для предположений о роли миофибробластов в транспорте воды и электролитов.

Помимо этого предполагается роль миофибробластов в модуляции дифференцировки эпителия посредством факторов роста и компонентов БМ. Показано, что субэпителиальные миофибробласты секретируют коллаген IV типа, декорин, синдекан, ламинин и нидоген, а также широкий спектр гепатрансульфат протеогликанов. Последние играют важную роль в эмбриональном развитии, являясь корецепторами к  $\text{TGF}\beta$  и другим представителям гепарин-связанных факторов роста — VEGF, HGF, ILGF-2, Wnts, Shh, FGF-1, FGF-2 [21].

Одним из регуляторов дифференцировки кишечных энтероцитов являются морфогенети-

ческие белки кости (BMP) — BMP-2 и BMP-4. В эмбриогенезе BMP-2 и -4 влияют на реализацию сигнального пути энтодермального фактора Hedgehog (Shh, Ihh) в окружающей мезодерме, регулируя ее развитие. На сегодняшний день предполагается, что Shh не только регулирует радиальную дифференцировку мезодермы путем индукции собственной пластинки и подслизистой основы, но и модулирует (супрессирует) развитие гладких миоцитов и нейрональных клеток [21, 35]. В то же время экспрессия BMP-4 регулируется эпиморфином, продуцируемым миофибробластами.

Кроме того, модулирующее влияние на развитие эпителия оказывают такие компоненты БМ, как декорин и синдекан. Декорин, относящийся к семейству секретируемых хондроинтин сульфат протеогликанов, помимо связи с представителями TGF $\beta$ -семейства и регуляции их биологической доступности, может взаимодействовать с рецепторами к EGF, регулируя таким образом пролиферативный ответ эпителиоцитов [20]. Синдекан, наряду с другими компонентами и факторами роста, принимает участие в выживании и росте эпителия. Его экспрессия находится под контролем транскрипционного фактора FoxL1, а воздействие на эпителиоциты СО ЖКТ реализуется путем модификации Wnt-сигнализации [5, 19].

Благодаря таким анатомическим и структурным связям, а также широкому спектру морфогенов СЭМБ могут выполнять важную роль в контроле дифференцировки клеток покровного эпителия, причем реализация этого процесса после повреждения носит общие черты с таковой при эмбриогенезе. В конечном итоге, парадигма миофибробластов вписывается в теорию повторения ключевых механизмов эмбрионального гистогенеза в процессе репаративной регенерации [10]. Об этом свидетельствуют не только индуктивные способности, но и продукция миофибробластами таких «сугубо эмбриональных» компонентов ВКМ, как тенасцин.

### Роль миофибробластов в морфогенезе ЖКТ

Детальное изучение роли миофибробластов в эмбриональном развитии показало, что эти клетки являются активными и специфическими участниками морфогенеза пищеварительного канала. Развитие слизистой оболочки кишки включает два этапа: 1) органогенез (морфогенез), во время которого происходит взаимодействие между энтодермой и мезенхимой с формированием трубки с разными регионами — передняя кишка, средний и задний отдел и последующая дифференцировка крипт и ворсинок; 2) цитодифференцировка эпителиальных СК в четыре ключевых типа (энтероциты, бокаловидные и эндокринные клетки,

клетки Панета) [5]. Оба этапа являются сложными и включают клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и, наконец, апоптоз.

На первом этапе роль миофибробластов заключается в формировании проксимально-дистального градиента. Данный механизм связывают с двухфазной индукцией. На этом этапе **энтодерма с участием Shh-сигнализации индуцирует развитие мезенхимы** и в ней миофибробластов. Индуцирующее влияние энтодермы обеспечивает привлечение мезенхимы путем стимуляции экспрессии транскрипционного фактора KLF5 (Kruppel-like). Его экспрессия стимулирует А-цепь фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGF) и экспрессию  $\alpha$ -SMA в мезенхиме развивающейся кишки, что послужило основанием для вывода о роли раннего формирования пула миофибробластов в морфогенезе слизистой оболочки ЖКТ [35].

На следующем этапе происходит **мезенхимозителлиальная индукция**, детерминирующая специфику формирующегося рельефа, тип и клеточный состав эпителия. Этот процесс осуществляется при участии регуляторов транскрипции (FoxL1, Nkx2), семейства гомеобоксных генов HOX, компонентов ВКМ (тенасцин, синдекан и другие протеогликаны) и секретируемых факторов роста (FGFs, HGF, KGF, TGF), спектр которых во многом сходен с таковым для миофибробластов зрелой кишки и кожи при репарации после повреждения [5, 10, 21]. В постнатальном периоде формирование специфического клеточного состава эпителия ЖКТ в разных регионах после повреждения связывают с выделением миофибробластами разного количества фактора роста гепатоцитов, TGF и эпиморфина [19]. Имея неограниченную способность к репликации и обладая высокой способностью к инвазии и миграции, миофибробласты могут также индуцировать и/или поддерживать неопластический процесс [2, 3, 35].

### Регуляция популяции миофибробластов ЖКТ

К ключевым индукторам формирования миофибробластов после повреждения относятся гепарин (антикоагулянт), тромбин (через PAR — протеиназа-активируемые рецепторы). Данный процесс напрямую зависит от уровня TGF $\beta$ , bFGF и пр. [12, 27]. Кроме того, мощными индукторами пополнения пула миофибробластов считаются ангиотензин II и эндотелин-1, которые, однако, могут реализовать свои эффекты не напрямую, а посредством активации экспрессии TGF $\beta$  [32, 33]. При этом важно отметить, что запуск программы формирования миофибробластов связан с *Serum response factor* (SRF) [14, 15]. Это транскрипци-

онный фактор, индуцируемый факторами роста. Его активность значительно повышается при фосфорилировании в области 103-го остатка серина N-терминального отдела вблизи ДНК-связывающего домена. Описание экспрессии SRF было опубликовано около 20 лет назад, но роль указанного фактора в программе заживления долгое время оставалась неясной. Ряд авторов считает, что активация этой программы происходит при контакте с сывороткой крови клеток, которые в нормальных условиях такого контакта не имеют (например, эпителия) [13]. Данная программа включает не просто митогенную стимуляцию, но и специфический паттерн морфогенетических событий, обеспечивающих фазное течение раневого процесса. Включение сывороточного фактора ведет к активации более 300 генов, т. е. практически 1% от всего генома. Среди них — гены немедленного ответа (такие, как *c-fos* и *cyr61*), важные для процесса заживления ран. Другая группа включает гены, ассоциированные с поддержанием мышечного фенотипа (eg, *smooth muscle  $\alpha$ -actin* и *smoothelin*), являющиеся структурными белками мышечных клеток и миофибробластов. SRF необходим также для ангиогенеза, индуцируемого VEGF [15].

Наиболее мощным стимулятором образования миофибробластов является TGF $\beta$  [11]. Этот мультифункциональный пептид рассматривается сегодня как ключевой стимулятор фиброгенеза. Доказано, что TGF $\beta_1$  является мощным индуктором дифференцировки миофибробластов как *in vivo*, так и *in vitro*. На 6-й день заживления в зоне повреждения СО желудка уровень данного фактора роста повышается в 38 раз, что морфологически ассоциировано с образованием грануляционной ткани [10]. Известно, что TGF $\beta_1$  индуцирует экспрессию SRF. Классическая система сигнализации TGF $\beta_1$  включает активацию семейства транскрипционных факторов Smad [22]. Ведущая роль отводится активации Smad3 и Smad2. Альтернативная активация SRF связана с работой ILK-сигнализации (интегрин-связанная киназа, относящаяся к семейству серин-треониновых киназ) [25].

Среди механизмов стимулирующего воздействия TGF $\beta$  на экспрессию SRF обсуждается роль казеин-киназы (casein kinase II) и киназы активирующего белка MAP-киназы (mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase). Они могут фосфорилировать SRF, однако их роль в формировании пула миофибробластов не доказана. Установлено, что локальная инъекция TGF $\beta_1$  усиливает заживление желудочных язв [21, 32], хотя другие авторы наблюдали противоположный эффект [25]. Очевидно, что данные противоречия могут быть связаны с использованием TGF $\beta$  в разные сроки раневого процесса, разворачивающегося в СО желудка после повреждения. Так, воспаление и ИЛ-1 ингибируют TGF $\beta$ -индуциру-

емую активацию образования миофибробластов [18, 20]. Другой провоспалительный цитокин Т-клеточного ответа — ИФН $\gamma$  — также снижает экспрессию  $\alpha$ -SMA [36]. Причем его влияние связывают с блоком Smad3-сигнализации, активируемой TGF $\beta$  [24]. Кроме того ИФН $\gamma$  повышает экспрессию Smad7, являющегося негативным модулятором эффектов Smad3 [25]. При этом стоит отметить, что изолированная и не связанная с TGF $\beta$  инкубация фибробластов и эндотелиоцитов с ИЛ-1 $\beta$  является стимулирующим фактором их трансформации в миофибробласты [18].

В формировании грануляционной ткани и стимуляции пула миофибробластов предполагается также роль ИЛ-6 [20]. У мышей с нокаутированным геном ИЛ-6 имеет место нарушение процесса заживления язв, связанное с дефектом образования миофибробластов, нарушением экспрессии  $\alpha$ -SMA и ограничением стимуляции SRF при неизменном уровне TGF $\beta$ . Рекombинантный ИЛ-6 повышал экспрессию SRF и транскрипцию  $\alpha$ -SMA в культуре фибробластов от ИЛ-6-нулевых мышей даже при отсутствии TGF $\beta_1$  [30].

На экспериментальной модели язвенного поражения желудка с использованием генной терапии было показано, что активация экспрессии SRF при заживлении язвенного дефекта стимулирует восстановление эпителия и гладких миоцитов, сопровождаясь подъемом уровней HGF и KGF — продуктов секреторной активности миофибробластов [3, 10]. Причем важным регулятором подъема концентрации HGF в дефекте слизистой оболочки при реэпителизации являются простагландины. Использование индометацина и селективного ингибитора ЦОГ-2 (NS-398) вело к снижению уровня ПГЕ2, а также к ограничению продукции VEGF, HGF и других факторов роста, продуцируемых миофибробластами. В то же время ИЛ-1 $\beta$  стимулировал активность ЦОГ-2, усиливая продукцию ПГЕ2 и простагличина миофибробластами в зоне заживления язвы [30].

Гораздо большую определенность в вопросе регуляции пула миофибробластов можно получить при анализе эффектов факторов роста и цитокинов с учетом морфогенеза клеток, которые проходят фазу пролиферации, миграции, дифференцировки, секреторной активности и апоптоза. При таком подходе было выяснено, что мощными стимуляторами митоза миофибробластов являются EGF, bFGF, ILGF-I, ILGF-II [34]. В отличие от этого индуцируют дифференцировку миофибробластов — TGF $\beta$ , CTGF (нисходящий медиатор TGF $\beta$ ), фибронектин и факторы механического напряжения [11, 22]. На популяцию интестинальных миофибробластов могут влиять и другие факторы тромбоцитарного происхождения. Среди них в первую очередь необходимо отметить роль PDGF. Семейство PDGF (AA, AB, BB, CC, DD) и их рецепторы ( $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$ ,  $\alpha\beta$ ) явля-

ются ключевыми регуляторами подвижности и пролиферации интестинальных миофибробластов не только в процессе заживления дефектов СО при ulcerogenezе, но и в эмбриогенезе [17]. Так, делеция генов PDGFA и рецепторов PDGFR $\alpha$  ведет к формированию аномальной архитектуры ворсинок тонкой кишки.

Не менее интересные данные получены в отношении влияния на репаративные процессы факторов свертывания крови — тромбина и тромбопластина [12, 27]. Последний может аккумулироваться в тромбоцитах, моноцитах и эозинофилах крови, а также продуцироваться эндотелием и периваскулярными фибробластами. Эффекты тромбина и тромбопластина реализуются через систему протеиназа-ассоциированных рецепторов, которые экспрессируются на тромбоцитах, лейкоцитах, эндотелии, стромальных клетках и покровном эпителии ЖКТ [28]. Помимо обеспечения эффективного гемостаза, PAR являются важными посредниками в стимуляции воспаления, ангиогенеза и репарации [27, 33]. Причем реализация этих процессов невозможна без участия PAR, о чем свидетельствуют данные экспериментальных исследований на мышах. Результатом создания трансгенной линии мышей PAR $^{-/-}$ /PAR $^{-/-}$  стала гибель эмбрионов на ранних стадиях эмбриогенеза вследствие блока ангиогенеза и гистогенеза периваскулярных тканей [27].

Доказано также мощное стимулирующее воздействие тромбина на клетки мезенхимного про-

исхождения. Известно, что тромбин стимулирует синтез ДНК и ускоряет деление фибробластов, миофибробластов, гладких миоцитов и эндотелиоцитов за счет активации серин-треониновых киназ, ассоциированных с PAR-1. Помимо прямого действия на клеточное деление и рост, тромбин оказывает опосредованное влияние за счет усиления экспрессии промитогенов, включая PDGF [34]. Кроме того, тромбин активирует экспрессию рецепторов для VEGF — Flt и повышает экспрессию TGF $\beta$ , необходимого для развития грануляционной ткани и заполнения язвенного дефекта [29]. Это может обеспечивать синергизм в реализации процессов гемостаза и репарации при язвенном кровотечении, однако требует дальнейших исследований.

Переоценить значение миофибробластов в регуляции функционирования ЖКТ сложно. Они являются связующим звеном между восстановлением и репарацией, выполняют роль носителей программы развития (пространственно-хронологического морфогенеза тканей), восстановления рельефа органов, регуляции органоспецифической дифференцировки клеток разных линий, необходимой для полноценного возобновления функций после повреждения. Раскрытие загадки миофибробластов позволит подойти к вопросу не только об управлении процессом репарации, но и возможностях реконструкции внешних и внутренних покровов после необратимых повреждений.

### Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998. — 496 с.
2. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. — М.—Л.: Медгиз, 1939. — 129 с.
3. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Арх. патол. — 2006. — Т. 68, вып. 5. — С. 1–6.
4. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 3. — С. 12–16.
5. Молекулярные основы регенерации желудочно-кишечного эпителия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 5. — С. 4–8.
6. Федоров Д.Н. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно не заживающих ранах // Арх. патол. — 2002. — Т. 64, № 1. — С. 8–11.
7. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита // Клин. мед. — 2008. — № 5. — С. 13–21.
8. Abe R., Donnelly S.C., Peng T. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166. — P. 7556–7562.
9. Aguilar D., Skrabanek L. Beyond tissue Info: functional prediction using tissue expression profile similarity searches // Nucleic Acids Res. — 2008. — Vol. 36, N 11. — P. 3728–3737.
10. Basson M.D. Gut mucosal healing: is the science relevant? // Am. J. Pathol. — 2002. — Vol. 161. — P. 1101–1105.
11. Brenmoehl J., Miller S.N. Transforming growth factor-beta 1 induces intestinal myofibroblast differentiation and modulates their migration // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, N 13. — P. 1431–1442.
12. Butenas S., Bouchard B.A. Tissue factor activity in whole blood // Blood. — 2005. — Vol. 105, N 7. — P. 2764–2770.
13. Chai J., Baatar D., Tarnawski A. Serum response factor promotes re-epithelialization and muscular structure restoration during gastric ulcer healing // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 1809–1818.
14. Chai J., Chow J. A critical role of serum response factor in myofibroblast differentiation during experimental Oesophageal ulcer healing in rats // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 621–630.
15. Chai J., Tarnawski A.S. Serum response factor: discovery, biochemistry, biological roles and implications for tissue injury healing // J. Physiol. Pharmacol. — 2002. — Vol. 53. — P. 147–157.
16. Ding Q., Gladson C.L., Wu H., Hayasaka H. Focal adhesion kinase (FAK)-related non-kinase inhibits myofibroblast differentiation through differential MAPK activation in a FAK-dependent manner // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283. — P. 26839–26849.
17. Ding Q., Stewart J.Jr. The pattern of enhancement of Src kinase activity on platelet-derived growth factor stimulation of glioblastoma cells is affected by the integrin engaged // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 39882–39891.

18. *Fiuza C., Bustin M., Talwar S.* Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — P. 2652–2660.
19. *Flemström G., Sjöblom M.* Epithelial cells and their neighbors. II. New perspectives on efferent signaling between brain, neuroendocrine cells, and gut epithelial cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. 377–380.
20. *Gabbiani G.* Evolution and clinical implications of the myofibroblast concept // *Cardiovasc.* — 1998. — Vol. 38. — P. 545–548.
21. *Gabbiani G.* The biology of the myofibroblast // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 41. — P. 530–532.
22. *Garrett Q., Khaw P.T.* Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1109–1116.
23. *Grotendorst G.R., Duncan M.R.* Individual domains of connective tissue growth factor regulate fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19. — P. 729–738.
24. *Gu L., Zhu Y.J., Guo Z.J.* Effect of IFN-gamma and dexamethasone on TGF-beta1-induced human fetal lung fibroblast-myofibroblast differentiation // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1479–1488.
25. *Harvey K.A., Paranaivitana C.N., Zaloga G.P.* Diverse signaling pathways regulate fibroblast differentiation and transformation through Rho kinase activation // *J. Cell. Physiol.* — 2007. — Vol. 211. — P. 353–363.
26. *Hinz B., Pittet P., Smith-Clerc J.* Myofibroblast development is characterized by specific cell-cell adherens junctions // *Mol. Biol. Cell.* — 2004. — Vol. 15. — P. 4310–4320.
27. *Hirano K.* The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology arteriosclerosis // *Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 27–36.
28. *Holinstat M., Voss B., Bilodeau M.L.* Protease-activated receptors differentially regulate human platelet activation through a phosphatidic acid-dependent pathway // *Mol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 71. — P. 686–694.
29. *Kondo S., Kagami S., Urushihara M.* Transforming growth factor-beta1 stimulates collagen matrix remodeling through increased adhesive and contractive potential by human renal fibroblasts // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2004. — Vol. 1693. — P. 91–100.
30. *Martin G.R., Wallace J.L.* Gastrointestinal inflammation: A central component of mucosal defense and repair // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 130–137.
31. *Meyer-Ter-Vehn T., Gebhardt S., Sebald W.* p38 inhibitors prevent TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1500–1509.
32. *Oberringer M., Meins C., Bubel M., Pohlemann T.* In vitro wounding: effects of hypoxia and transforming growth factor beta1 on proliferation, migration and myofibroblastic differentiation in an endothelial cell-fibroblast co-culture model // *J. Mol. Histol.* — 2008. — Vol. 39. — P. 37–47.
33. *Ott J.* Soluble tissue factor emerges from inflammation // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96. — P. 1217–1218.
34. *Playford R.J., Ghosh S.* Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair // *J. Pathol.* — 2005. — Vol. 250. — P. 417–425.
35. *Powell D.W., Mifflin R.C.* Epithelial cells and their neighbors. I. Role of intestinal myofibroblasts in development, repair, and cancer // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. 2–7.
36. *Sobral L.M., Montan P.F., Martelli-Junior H., Graner E.* Opposite effects of TGF-beta1 and IFN-gamma on transdifferentiation of myofibroblast in human gingival cell cultures // *J. Clin. Periodontol.* — 2007. — Vol. 34. — P. 397–406.

УДК 616.12-02:616.36-004

## Цирротическая кардиомиопатия

С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, Т.Э. Ильясова, А.Ш. Хасаев

(Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала)

### Cirrhotic cardiomyopathy

S.N. Mammayev, A.M. Karimova, T.E. Il'yasova, A.Sh. Khasayev

**Цель обзора.** Дать определение цирротической кардиомиопатии (ЦКМ), раскрыть ее патогенетические основы, особенности клинических проявлений, отразить основные терапевтические подходы, влияние ортотопической трансплантации печени (ОТП) и трансъюгулярного портосистемного шунтирования (TIPS) на течение и прогноз сердечно-сосудистых нарушений при циррозе печени (ЦП).

**Основные положения.** Нарушение проведения сигнала с  $\beta$ -адренорецепторов, рецепторов кальциевых каналов, снижение текучести мембраны кардиомиоцитов, повышение синтеза оксида азота и монооксида углерода, активности эдоканнабионидной системы и многие другие изменения, наблюдающиеся при ЦП, обуславливают развитие комплекса структурных и функциональных нарушений в миокарде, лежащих в основе формирования ЦКМ.

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали подавление сократительного ответа на действие различного вида физиологических и фармакологических стимулов, а также нарушение диастолической функции сердца, появление электрофизиологических, структурных и биохимических изменений при ЦП независимо от его генеза.

Экспериментальные и клинические данные показали значительное улучшение сердечной деятельности после проведения ОТП, в то время как TIPS является своего рода стрессом для организма, способным привести к манифестации скрытых нарушений сердечной деятельности при ЦКМ. Низкий сердечный выброс при ЦКМ в условиях спонтанного бактериального перитонита также повышает риск развития гепаторенального синдрома (ГРС).

**The aim of review.** To define *cirrhotic cardiomyopathy* (CCM), to reveal its pathogenic mechanisms, features of clinical manifestations, to reflect main therapeutic approaches, effect of *orthotopic transplantation of liver* (OTL) and *transjugular portosystemic shunting* (TIPS) on the course and prognosis of cardio-vascular disorders at *liver cirrhosis* (LC).

**Original positions.** Disorder of signal conduction from  $\beta$ -adrenoreceptors, calcium channels receptors, decrease of cardiomyocyte membrane fluidity, increase of nitric oxide and carbon monoxide synthesis, elevation of endocannabinoid system activity and many other changes observed at LC, cause development of complex of structural and functional disorders in myocardium, underlying development of CCM.

Results of numerous studies showed suppression of contractile response to action of various physiological and pharmacological stimuli, and disorder of diastolic function of the heart, development of electrophysiological, structural and biochemical changes at LC irrespective of its origin.

Experimental and clinical data demonstrated significant improvement of cardiac activity after OTL, while TIPS acts as a kind of stress for the body, that is capable to manifest concealed disorders of cardiac activity at CCM. Low heart output at CCM in spontaneous bacterial peritonitis also increases risk of hepatorenal syndrome (HRS).

Development of *heart failure* (HF) decompensation due to provoking factors action requires application of the standard therapeutic approaches to treatment of such patients. However there is specificity of CCM management: limited application of peripheral vasodilators, careful use of diuretics, absence of substantial

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии I ГОУ ВПО Дагестанской государственной медицинской академии. Контактная информация для переписки: hepar-sul-dag@mail.ru; 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

Развитие декомпенсации *сердечной недостаточности* (СН) при воздействии провоцирующих факторов требует использования общепринятых терапевтических подходов к лечению таких больных. Однако существуют особенности ведения пациентов с ЦКМ: ограничение применения периферических вазодилататоров, бережное использование диуретиков, отсутствие существенного эффекта от  $\beta_1$ -агонистов и предположительно положительное влияние  $\beta_2$ -адреноблокаторов на QT-интервал, а также применение для снижения пред- и постнагрузки на сердце антагонистов альдостерона.

**Заключение.** В проведенных исследованиях показаны основные клинические проявления ЦКМ, влияние на ее течение и прогноз различных фармакологических препаратов, установки TIPS и выполнения ОТП. Но необходимо проведение дальнейших крупных рандомизированных исследований, посвященных диагностике и лечению ЦКМ, с получением серьезной доказательной базы. Их целью должны явиться детальное изучение патогенетических механизмов, разработка четких общепринятых диагностических критериев и методов лечения этой категории больных.

**Ключевые слова:** цирротическая кардиомиопатия, систолическая, диастолическая дисфункция миокарда, удлинение интервала QT, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование, ортотопическая трансплантация печени.

effect of  $\beta_1$ -agonists and presumably positive effect of  $\beta_2$ -adrenoblockers on QT-interval and application of aldosterone antagonists to decrease both pre- and postload on the heart.

**Conclusion.** In studies, that were carried out, main clinical manifestations of CCM, effect on its course and the prognosis of various pharmacological drugs, application of TIPS and OTL were demonstrated. However, further large randomized investigations devoted to diagnostics and treatment of CCM, receiving serious evidential base are necessary. Their aim should be the detailed studying of pathogenic mechanisms, development of clear standard diagnostic criteria and methods of treatment of this category of patients.

**Key words:** cirrhotic cardiomyopathy, systolic, diastolic dysfunction of myocardium, elongation of QT interval, transjugular intrahepatic portosystemic shunting, orthotopic transplantation of the liver.

**Кардиомиопатии** (КМП) (от греч. *kardia* – сердце, *myos* – мышца и *pathos* – страдание, болезнь) – группа болезней сердца, общим признаком которых является избирательное поражение миокарда. Согласно классификации ВОЗ 1995 г., выделяют следующие КМП:

- 1) дилатационные;
- 2) гипертрофические;
- 3) рестриктивные;
- 4) аритмогенная дисплазия правого желудочка;
- 5) специфические (метаболические, воспалительные, ишемические, цирротическая и др.);
- 6) неклассифицируемые (фиброэластоз, «губчатый миокард», митохондриопатия и др.).

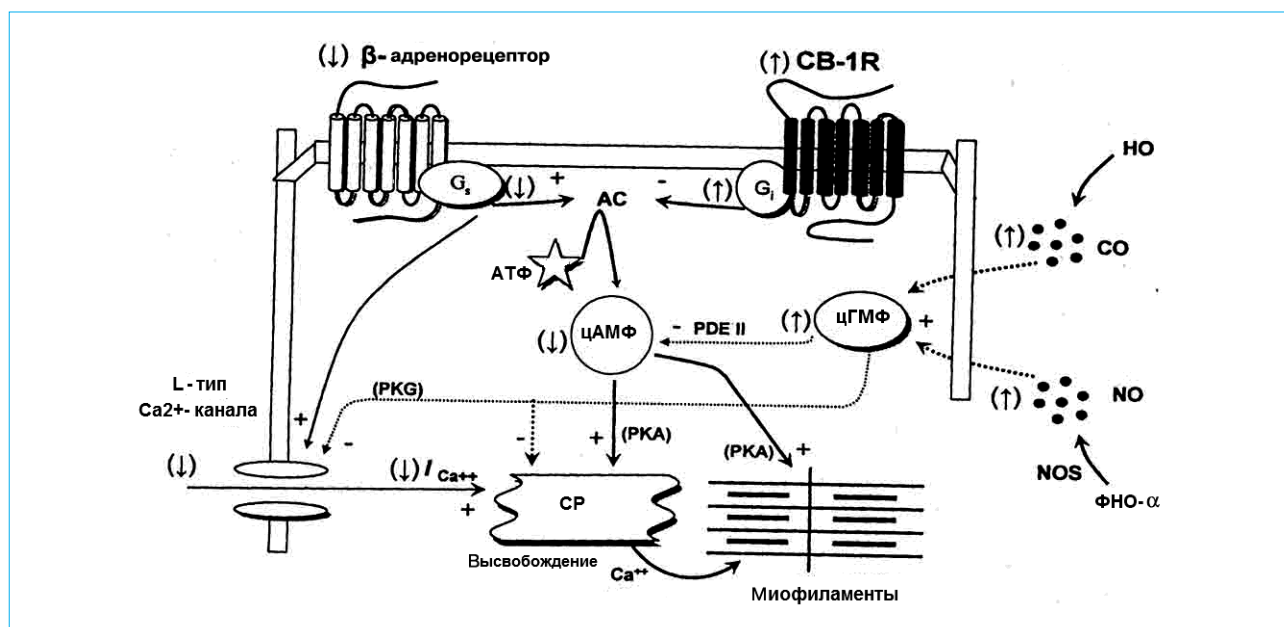
Основными проявлениями КМП являются систолическая и диастолическая дисфункция. *Систолическая функция* (СФ) *левого желудочка* (ЛЖ) представляет собой способность сердца к сокращению, приводящему к изгнанию крови в крупные сосуды под повышенным давлением. Для оценки СФ миокарда ЛЖ используются следующие эхокардиографические показатели: *фракция выброса* (ФВ), *сердечный индекс* (СИ) – отношение величины сердечного индекса к площади поверхности тела, *ударный объем* (УО) – количество крови, выбрасываемой в аорту во время систолы, *минутный объем* (МО) или *сердечный выброс* (СВ) – количество крови, выбрасываемой в

аорту за 1 минуту, *конечно-систолический объем* (КСО), *конечно-диастолический объем* (КДО), степень укорочения переднезаднего размера в систолу, размер *левого предсердия* (ЛП).

Систолическая дисфункция характеризуется снижением ФВ, СИ, УО и МО, степенью укорочения переднезаднего размера и увеличением КСО и КДО.

*Диастолическая функция* (ДФ) – это способность ЛЖ наполняться кровью, притекающей к нему под низким давлением в период диастолы. Для оценки ДФ миокарда ЛЖ оцениваются следующие показатели: максимальная скорость трансмитрального потока в ранней фазе (в начале диастолы) – волна Е; максимальная скорость трансмитрального потока в конце диастолы (в фазу систолы предсердий) – волна А; отношение Е/А; время замедленного раннего диастолического наполнения (DT-E); время изоволюмического расслабления ЛЖ (IRT).

Для диастолической дисфункции характерны два основных типа нарушений трансмитрального диастолического потока крови: тип замедленной релаксации и рестриктивный тип диастолической дисфункции. Первый тип характерен для начальной стадии нарушений ДФ ЛЖ. Дальнейшее прогрессирование нарушений приводит к развитию рестриктивного типа диастолической дисфункции. Отличительные



Патогенетические механизмы формирования ЦКМ

особенности замедленной релаксации ЛЖ: снижение показателя E, повышение A,  $E/A < 1,0$ , повышение IRT и DT-E. Для рестриктивного типа характерны: повышение показателя E, снижение A,  $E/A > 2,2$  снижение IRT и DT-E.

Ранее предполагалось, что у пациентов с *циррозом печени* (ЦП) значительно ниже риск развития патологии сердца ввиду ряда патофизиологических процессов, ассоциированных с циррозом. В 50-е годы минувшего столетия было продемонстрировано, что при ЦП наблюдаются повышение СВ в покое и снижение *общего периферического сопротивления сосудов* (ОПСС). Полученные данные были объединены в понятие «гипердинамического кровообращения» при циррозе [11, 37]. В конце 60-х годов T.J. Regan и соавт. изучали сократимость миокарда при алкогольной болезни печени [63]. Было выявлено значительное повышение конечно-диастолического давления после введения ангиотензина. В норме в ответ на повышение диастолического наполнения отмечается существенное увеличение СВ, однако у наблюдавшихся пациентов этого не происходило, что свидетельствовало о тяжелом нарушении сократительного ответа ЛЖ. В последующих исследованиях продемонстрировано также снижение сократительного ответа миокарда на стресс (физическая нагрузка, прием пищи, стимуляция лекарственными препаратами и др.) у пациентов с алкогольным ЦП, что ошибочно было расценено как проявление кардиотоксических эффектов алкоголя [27, 40, 44].

Представления о том, что *сердечная недостаточность* (СН) при ЦП обусловлена явным или скрытым приемом алкоголя

существовали достаточно долго. Первые доказательства того, что кардиомиопатия при ЦП может иметь и неалкогольное происхождение представили С. Sagameo и соавт. в 1986 г. [15]. Авторы обнаружили снижение СВ на 50% у крыс с ЦП, индуцированным введением CL4. В 1989 г. S.S. Lee предположил, что нарушение сердечного ответа при ЦП обусловлено не столько действием алкоголя, сколько самим заболеванием [40]. А в 1996 г. Z. Ma и S.S. Lee предложили термин «*цирротическая кардиомиопатия*» (ЦКМ): **нарушение сократительного ответа миокарда на стресс и/или диастолического расслабления с электрофизиологическими изменениями при отсутствии каких-либо известных заболеваний сердца.**

Исследования последних десятилетий доказали, что нарушение ответа миокарда на стресс наблюдается при циррозе независимо от его происхождения [9, 45, 49].

### Патогенетические механизмы ЦКМ

Сокращение миокардиоцитов осуществляется, главным образом, посредством стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов. Исследования на крысах с циррозом продемонстрировали многочисленные нарушения в передаче  $\beta$ -адренергического сигнала, в том числе: снижение плотности  $\beta$ -адренорецепторов и уровня Gs-протеина, подавление аденилатциклазы и последующее образование цАМФ [9, 45, 49, 51]. Кроме того, показано, что изменения структуры билипидного слоя мембраны кардиомиоцитов приводят к так называемому «снижению текучести мембран» [50]. Последнее,

в свою очередь, приводит к нарушению функции мембранных рецепторов, в частности рецепторов кальциевых каналов  $\beta$ -адренорецепторов [38].

Однако не только нарушения трансдукции сигнала с  $\beta$ -адренорецепторов приводят к нарушениям функции миокарда при циррозе. У пациентов с ЦП было выявлено повышение активности эндоканнабионидной системы (см. рисунок) [20]. Эндоканнабиониды, взаимодействуя с 1-м подтипом миокардиальных каннабионидных рецепторов (CB-1), способны оказывать отрицательное инотропное действие, что было установлено в экспериментальных и в клинических исследованиях [13, 23]. Действие опосредовано Gi-протеином, ингибирующим аденилатциклазу. S.A. Gaskari и соавт. в эксперименте на крысах с ЦП, индуцированным лигированием желчного протока, показали, что повышение локальной продукции эндоканнабионидов при ЦП может приводить к нарушению сократительного ответа на стимуляцию  $\beta$ -адренорецепторов [25].

Кроме того, были получены данные, что при ЦП увеличивается продукция таких газов, как оксид азота (NO) и монооксид углерода (CO) вследствие повышения активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и гемоксигеназы-1 (см. рисунок) [13, 20, 23, 25, 39, 46, 50, 51, 73]. Оба соединения приводят к повышению продукции цГМФ, который через протеинкиназу G или посредством других механизмов подавляет поток свободного кальция внутрь клетки.

Особое значение в формировании ЦКМ имеют нарушения в системе доставки кальция [74]. В эксперименте было предположено, что это обусловлено главным образом значительным снижением плотности рецепторов и электрофизиологической функции L-типа кальциевых каналов мембраны сарколеммы кардиомиоцитов.

### Клинические проявления ЦКМ

По мнению многих ученых, снижение постнагрузки на сердце вследствие периферической вазодилатации, наблюдающейся при ЦП, обеспечивает так называемое «самоизлечение» пациентов и защищает от развития тяжелой СН. Однако при воздействии значительного стресса у больных циррозом обнаруживаются проявления дисфункции сердца, выраженность которых во многом зависит от природы провоцирующего фактора. Клинические проявления ЦКМ условно разделены на следующие категории:

- систолическая дисфункция миокарда;
- диастолическая дисфункция миокарда;
- электрофизиологические изменения;
- структурно-морфологические изменения;
- биохимические сдвиги.

### Систолическая дисфункция миокарда

Наиболее изученным фактором, способным проявить имеющееся нарушение сократительного ответа миокарда на физиологический стресс при ЦП, является физическая нагрузка. Первыми недостаточность сократительной функции миокарда в ответ на физическую нагрузку продемонстрировала группа ученых во главе с L. Gould [27]. Позже H. Kelbaek и соавт. показали, что несмотря на то, что исходные значения ФВ у пациентов с алкогольным ЦП ( $n=20$ ) без какой-либо доказанной сердечной патологии и у здоровых лиц контрольной группы были сопоставимы, при физической нагрузке у пациентов с циррозом отмечался значительно меньший прирост этого показателя по сравнению с контролем (повышение медианы ФВ на 6 и 14% соответственно,  $p<0,05$ ) [35].

R.D. Grose и соавт. изучали сократимость, автоматизм сердца и влияние физической нагрузки у 20 пациентов с алкогольным и неалкогольным ЦП [28]. У большинства больных циррозом (83%) были выявлены нарушения автоматизма сердца и недостаточный хронотропный эффект — пиковая частота сердечных сокращений (ЧСС) составила  $120,5 \pm 6$  ударов в минуту, не наблюдалось повышения ФВ ЛЖ. Максимальная физическая нагрузка привела к повышению УО ЛЖ лишь на  $96 \pm 14$  и  $97 \pm 11\%$  у пациентов с алкогольным и неалкогольным циррозом соответственно, в то время как у здоровых лиц он повысился на 300%.

В последующем были проведены и другие исследования, в ходе которых выявлено нарушение адекватного ответа *сердечно-сосудистой системы* (ССС) на различные физиологические и фармакологические стимулы при циррозе [42]. F. Wong и соавт. продемонстрировали низкий прирост СВ при физической нагрузке у пациентов с ЦП, а также отметили, что сниженная толерантность к физической нагрузке у них связана с увеличением толщины миокарда и снижением растяжимости ЛЖ, которые приводят к диастолической дисфункции, неадекватному инотропному и хронотропному ответу на стресс [75].

В некоторых исследованиях обнаружено нарушение сократительного ответа миокарда и на фармакологические стрессоры при алкогольном и неалкогольном ЦП [44, 52, 62].

### Диастолическая дисфункция миокарда

Другим важным проявлением ЦКМ является диастолическая дисфункция миокарда, в той или иной степени имеющаяся почти у всех пациентов с циррозом. В исследовании G. Finucci было обнаружено повышение КДО, объема ЛП, УО и показателя А ЛЖ у пациентов с ЦП по сравне-

нию с группой контроля [21]. Для оценки степени диастолической дисфункции использовалось отношение  $E/A$ . При циррозе этот показатель снижался, отражая нарушение диастолического расслабления [24].

Кроме того, в исследованиях было показано, что у пациентов с напряженным асцитом степень диастолической дисфункции выше, чем у пациентов без него [59, 72]. Это объяснялось тем, что асцит может привести к давлению на диафрагму и повышению внутригрудного давления, препятствуя диастолическому расслаблению миокарда.

### **Электрофизиологические изменения**

При ЦКМ наблюдаются три вида электрофизиологических нарушений: удлинение интервала  $QT$ , электромеханическая диссинхронизация и хронотропная недостаточность.

В клинической кардиологии удлинение интервала  $QT$  принято рассматривать как предиктор развития фатальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Длительность интервала  $QT$  зависит от ЧСС и пола пациента. Поэтому в практике используют скорректированную величину интервала  $QT-QT_c$ , рассчитываемую по формуле Базетта:  $QT_c = RR \times K$ , где  $RR$  — расстояние между соседними зубцами  $R$  на ЭКГ в секундах;  $K = 0,37$  для мужчин и  $K = 0,40$  для женщин [1]. Удлинение  $QT$  диагностируют в том случае, если длительность  $QT_c$  превышает 0,44.

Причины удлинения интервала  $QT$  условно делят на две группы: врожденные и приобретенные [3]. С конца 50-х—начала 60-х годов известны два варианта наследственного *синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT)* — одной из причин смерти детей (смертность достигает 75%): синдром Gervell и Lange Nielsen (в сочетании с врожденной глухонемой) и синдром Romano Ward [3, 4]. Кроме того, распространенной формой СУИQT у молодых лиц является сочетание данного синдрома с пролапсом митрального клапана [2].

Приобретенное удлинение  $QT$  может возникнуть при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе, кардиомиопатиях, на фоне и после перенесенного мио- или перикардита, при аортальных пороках сердца, острой ишемии и инфаркте миокарда, при соблюдении малобелковой диеты и многих других состояниях [1]. Такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneзиемия также могут привести к удлинению интервала  $QT$ , как, впрочем, и применение диуретиков, особенно петлевых, способных вызвать подобного рода электролитный дисбаланс.

Удлинение  $QT$  при ЦП является одним из основных проявлений электрофизиологических нарушений при ЦКМ. Удлинение этого интервала наблюдается у 30–60% пациентов с ЦП и, по

данным ряда исследований, связано с тяжестью цирроза, портальной гипертензией, портосистемным шунтированием, уровнем натрийуретического пептида мозга (BNP) и про-BNP, уровнем норадреналина, снижением выживаемости [12, 16, 18, 22, 53]. В исследовании J.S. Bal и соавт. удлинение  $QT_c$  наблюдалось у 40% пациентов с ЦП, которым не проводилась *ортотопическая трансплантация печени (ОТП)*, и у 56% пациентов, которым она была выполнена; после проведения ОТП в 55% случаев длительность интервала  $QT_c$  снизилась до нормальных величин [10]. Однако высказано предположение, что ЦП является не единственной причиной удлинения  $QT$ , и увеличение его длительности не было признано независимым предиктором смерти у этой категории пациентов. S. Hansen и соавт. показали, что суточная дисперсия  $QT_c$  у больных циррозом оставалась нормальной [29].

Другим электрофизиологическим нарушением при ЦП является электромеханическая диссинхронизация — неодновременное начало механической (по  $QT$ -интервалу) и электрической систолы (время от начала нарастания систолического давления до закрытия аортального клапана). Этот временной интервал оказался значительно выше у пациентов с удлинением  $QT$  [31].

Третье электрофизиологическое проявление ЦКМ — хронотропная недостаточность, означающая неспособность миокарда отвечать на стимулы адекватным повышением ЧСС, что было продемонстрировано в исследованиях S.S. Lee и соавт. [43]. Очевидным клиническим следствием этого явления может быть ограничение физической активности.

### **Структурно-морфологические изменения**

У большинства пациентов с ЦП обнаруживаются структурные или гистологические изменения в сердце [34, 36, 76]. При эхокардиографическом исследовании у таких больных выявляют гипертрофию ЛЖ с утолщением межжелудочковой перегородки, которая, по всей видимости, развивается вследствие гемодинамической перегрузки и активации нейроэндокринной системы. В то же время размеры правого желудочка могут быть увеличены, уменьшены или не изменены [7].

При ЦКМ наблюдаются и серьезные гистологические изменения: субэндокардиальный и миокардиальный отек, сегментарный фиброз, гипертрофия миокарда, экссудация, вакуолизация ядер и пигментация [48, 56, 70]. Аутопсия сердечной ткани у больных ЦП показала гистологические изменения в 32% случаев [48].

### **Биохимические изменения**

Повышенные уровни таких биохимических показателей, как тропонин I, предсердный

натрийуретический пептид (ANP) и BNP в сыворотке крови больных ЦП в настоящее время рассматриваются в качестве сывороточных маркеров ЦКМ [58, 69, 77, 78].

D. Pateron и соавт. продемонстрировали повышение уровня сывороточного тропонина I ( $0,06\text{--}0,25\text{ мкг/л}$ ) у 32% пациентов с ЦП [58]. Кроме того, его значения обратно коррелировали с УО и массой ЛЖ. Уровень же BNP при циррозе, по данным R. Yildiz и соавт., коррелировал с количеством баллов по Чайлду–Пью ( $r=0,427$ ,  $p<0,012$ ), толщиной стенки межжелудочковой перегородки ( $r=0,497$ ,  $p<0,001$ ) и толщиной стенки ЛЖ ( $r=0,526$ ,  $p<0,001$ ) [78].

У больных ЦП было выявлено и повышение про-BNP (пропептида BNP) в сыворотке крови, а также обнаружена прямая корреляционная связь между этим показателем и тяжестью ЦП, СН, но не с гипердинамическим кровообращением [32]. В исследовании A. Zambruni и соавт. у пациентов с ЦП, в отличие от здоровых лиц, уровень C-натрийуретического пептида (CNP) коррелировал с суточной экскрецией натрия и суточным объемом мочи ( $r=0,709$ ,  $p=0,022$  и  $r=0,745$ ,  $p=0,013$  соответственно) [79].

Хотя все еще не известно, происходит ли при ЦП повышение вышеперечисленных сывороточных маркеров вследствие сердечного дистресса или гипердинамического кровообращения, в ближайшем будущем возможно будут разработаны простые и недорогие биохимические тесты для выявления пациентов с ЦКМ.

### Влияние трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования на ЦКМ

*Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS)* оказывает существенное влияние на течение ЦКМ. По данным многих исследований, после установки TIPS отмечались значительное ухудшение гемодинамики, развитие нарушений ритма сердца, ишемии миокарда, острого отека легких, что объясняется острым повышением преднагрузки в связи с резким переходом крови из воротной вены в системный кровоток [8, 14, 41, 47, 61, 64].

В частности, в исследовании D. Azoulay и соавт. измерялось давление в воротной вене и проводилась катетеризация правых отделов сердца непосредственно после, а также через месяц после проведения TIPS 12 пациентам с ЦП [8]. Выявлено снижение портосистемного градиента давления от  $15\pm 3$  до  $7\pm 3$  мм рт. ст. через 30 мин ( $p<0,0001$ ) и до  $8\pm 3$  мм рт. ст. через 1 мес после TIPS ( $p<0,001$ ). СИ возрос от  $4,5\pm 1,3$  до  $5,7\pm 1,5$  л/мин·м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) и до  $7,4\pm 1,4$  л/мин·м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) через 30 мин и через 1 мес соответственно.

В 1999 г. в исследовании M. Huonker и соавт. было обнаружено статистически значимое увеличение размеров ЛП, КДО, а также повышение давления заклинивания легочных капилляров, среднего давления в легочной артерии и СВ через 9 ч после установления TIPS у 17 больных алкогольным ЦП [33].

В том же году E. Lotterer и соавт. опубликовали результаты исследования кратко- и долгосрочных воздействий TIPS на печеночную и системную гемодинамику [47]. Было продемонстрировано снижение СВ в течение 3 мес после TIPS, однако к концу первого года этот показатель возвращался к исходному уровню.

P. Gines и соавт. показали, что у 12% пациентов с напряженным асцитом, подвергшимся TIPS, отмечалось развитие СН, в то время как в группе пациентов, которым проводились повторные парацентезы, таких случаев не наблюдалось [26]. В двух крупных контролируемых исследованиях не зарегистрировано ни одного случая развития СН после TIPS [67, 68].

В 2007 г. M. Cazzangia и соавт. при обследовании 32 пациентов с ЦП выявили, что  $E/A\leq 1$  через 4 нед после TIPS является единственным независимым предиктором смертности в течение 1 года: за этот период умерли 6 из 10 больных с  $E/A\leq 1$ , в то время как у пациентов с  $E/A>1$  наблюдалась 100% выживаемость после TIPS [17]. Предполагается, что установка TIPS является своего рода стрессом для сердца, который позволяет выявить больных с выраженной ЦКМ и соответственно повышает риск развития летального исхода.

### Влияние пересадки печени на ЦКМ

Последствия ОТП при ЦКМ могут возникнуть в интра- и постоперационный периоды. В связи со снижением преднагрузки и сократительной способности во время операции значительно снижается и СВ. Другие интраоперационные осложнения, такие как массивная кровопотеря или неадекватное возмещение жидкости, способствуют дальнейшему снижению СВ. Кроме того, агрессивное возмещение жидкости и переливание крови могут привести к отеку легких, поскольку желудочки не способны справиться с возросшей нагрузкой объемом.

Другим фактором, который может усугубить послеоперационное течение, является постперфузионный синдром, который проявляется уменьшением ЧСС в сочетании со снижением среднего артериального давления (АД) по меньшей мере на 30% в минуту в течение первых 5 мин после реперфузии [54]. Указанный синдром развивается примерно в 30% случаев после операции по пересадке печени и может привести к остановке сердца.

Достаточно часто в ранний послеоперационный период возникает отек легких. Было показано, что у 56% реципиентов развивался отек легких, как правило, умеренной выраженности. Однако у некоторых пациентов могла развиться и тяжелая СН [19].

По мнению S.A. Nasraway и соавт., у пациентов с низким так называемым кардиальным резервом в послеоперационный период выше риск развития декомпенсации сердечной деятельности в послеоперационный период, ниже СИ и выше летальность. Однако точный тест, который мог бы прогнозировать риск возникновения нежелательных явлений со стороны ССС после трансплантации печени у пациентов с ЦП, так и не был разработан [55]. В частности, в некоторых исследованиях обнаружено, что у всех пациентов, у которых развилась декомпенсация ЦКМ в послеоперационный период, до трансплантации отмечалась нормальная функция ЛЖ по данным двухмерной и стресс-эхокардиографии [19].

Большой интерес вызывает влияние пересадки печени на гипердинамическое кровообращение, наблюдающееся при ЦКМ. Результаты многих исследований оказались достаточно разноречивыми. В некоторых из них было показано, что в ранний послеоперационный период могут резко улучшиться показатели, характеризующие гипердинамическое кровообращение и периферическую вазодилатацию (ЧСС, АД и ОПСС) [6]. Однако в исследовании G. Therapondos и соавт. было продемонстрировано прогрессирование диастолической дисфункции через 3 мес после ОТП [71]. Позже группой авторов показано полное восстановление на протяжении 6–12 мес после трансплантации печени кардиоваскулярных нарушений, связанных с ЦКМ [72]. F. Acosta и соавт., напротив, обнаружили значительное ухудшение диастолической функции миокарда в течение первого года после операции [5]. Отсутствие единого мнения по этому вопросу требует дальнейшего изучения состояния ССС в средне- и долгосрочной перспективе после ОТП.

### ЦКМ и гепаторенальный синдром

Роль ЦКМ в развитии почечной патологии изучена плохо. Существует предположение, что при ЦП недостаточная насосная функция сердца приводит к задержке натрия в почках [76]. Кроме того, имеются достаточно серьезные доказательства того, что ЦКМ принимает непосредственное участие в развитии ГРС. Так, группа авторов во главе с L. Ruiz-del-Arbol изучала функцию сердца у 23 пациентов с ЦП и спонтанным бактериальным перитонитом, более чем у трети из которых развился ГРС [66]. СВ у этих пациентов был ниже как до, так и после проведения антибактериальной терапии. У них отмечалось также

падение среднего АД без изменения ОПСС. Снижение СВ привело к уменьшению перфузии почек и соответственно развитию ГРС.

Этой же группой авторов были изучены гемодинамические и нейроэндокринные показатели у 66 пациентов с ЦП, напряженным асцитом и нормальной функцией почек в начале исследования [65]. У 27 из них в период наблюдения развился ГРС. У этих пациентов наблюдались также более низкие СВ и среднее АД, более высокие уровень *градиента давления печеночных вен* (ГДПВ) и активность ренина плазмы в начале исследования. Но только СВ и активность ренина плазмы были признаны предикторами развития ГРС. Оба исследования позволяют предположить, что низкий СВ при ЦП может, как минимум, играть роль независимого предиктора развития ГРС при ЦП.

### Лечение ЦКМ

Разработка специфических рекомендаций по лечению ЦКМ представляется достаточно сложной задачей ввиду отсутствия четких диагностических критериев. Считается, что периферическая вазодилатация при ЦП «защищает» этих пациентов от развития тяжелой СН, и незначительная систолическая и диастолическая дисфункция в условиях отсутствия какого-то ни было стресса не требует лечения.

Однако такие факторы, как сепсис, оперативное вмешательство, установка TIPS и ряд других могут привести к декомпенсации сердечной деятельности. В такой ситуации общие терапевтические подходы подобны тем, что используются при нецирротической сердечной недостаточности, а именно: постельный режим, оксигенотерапия, бережное использование диуретиков. Вместе с тем значительная периферическая вазодилатация при ЦКМ требует ограничения использования препаратов, способных снижать постнагрузку. В первую очередь, это касается ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые у некоторых пациентов могут привести к значительному снижению АД [39]. Также нежелательно использование сердечных гликозидов. Было показано отсутствие заметного влияния последних на сократительную функцию миокарда у пациентов с алкогольным ЦП [44].

Поскольку одним из наиболее важных патогенетических механизмов ЦКМ является дефект в передаче  $\beta$ -адренергического сигнала, инотропные возможности  $\beta$ -агонистов весьма ограничены. Было продемонстрировано существенное снижение у больных ЦП сократительного ответа миокарда на введение добутамина и изопротеренола [52, 62]. Предполагается, что назначение  $\beta$ -антагонистов, а не  $\beta$ -агонистов более оправданно даже при дилатационной кардиомиопатии, характеризующейся низким СВ [57]. J.H. Henriksen

и соавт. доложили, что при ЦП однократное введение  $\beta$ -антагониста пропранолола уменьшает интервал QT, однако все еще не ясно, как на данный показатель и сократительную способность миокарда повлияет плановая терапия этим препаратом [30].

Другим перспективным методом лечения ЦКМ является влияние на ремоделирование миокарда путем снижения пред- и постнагрузки антагонистами альдостерона. М. Pozzi и соавт. показали, что после 6 мес терапии антагонистом альдостерона К-канкреноатом у пациентов с ЦП и отсутствием признаков выраженной СН отме-

чались уменьшение размеров и толщины стенки ЛЖ, снижение КДО и ГДПВ [60]. Кроме того, несколько улучшилась и диастолическая функция миокарда.

Как уже упоминалось, ОТП, хотя и является своего рода стрессом для миокарда в интра- и ранний послеоперационный период, но приводит к значительному улучшению СФ в течение 6–12 мес после операции. Это дает основание рассматривать ЦКМ как одно из осложнений ЦП, проявления которого способны полностью исчезнуть после ОТП.

### Список литературы

1. Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. [Электронный ресурс]: Доступ — [www.rmj.ru/search.htm](http://www.rmj.ru/search.htm).
2. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Рос. мед. вести — 1999. — № 2. — С. 74–76.
3. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT-интервала: Метод. рек. — М., 2001. — 28 с.
4. Школьников М.А., Чупрова С.Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. [Электронный ресурс]: Доступ — [www.incart.ru/atts/943/943shkol'nikova.pdf](http://www.incart.ru/atts/943/943shkol'nikova.pdf).
5. Acosta F., de la Morena G., Villegas M. et al. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation // Transplant. Proc. — 1999. — Vol. 31. — P. 2369–2370.
6. Al-Hamoudi W., Alqahtani S., Ma M., Lee S.S. Hemodynamics in the immediate postoperative period after liver transplantation in alcoholic and postviral cirrhosis // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 21 (suppl. A). — P. 29.
7. Alqahtani S.A., Foud T.R., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy // Semin. Liver Dis. — Vol. 28, N 1. — P. 59–69.
8. Azoulay D., Castaing D., Dennison A. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study // Hepatology. — 1994. — Vol. 19, N 1. — P. 129–132.
9. Baik S.K., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 19 (suppl. 1). — P. — P. 185–190.
10. Bal J.S., Thuluvath P.J. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation // Liver Int. — 2003. — Vol. 23. — P. 243–248.
11. Bayley T.J., Segel N., Bishop J.M. The circulatory changes in patients with cirrhosis of the liver at rest and during exercise // Clin. Sci. — 1964. — Vol. 26. — P. 227–235.
12. Bernaldi M., Calandra S., Colantoni A. et al. Q–T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 28–34.
13. Bonz A., Laser M., Kullmer S. et al. Cannabinoids acting on CBI receptors decrease contractile performance in human atrial muscle // Cardiovasc. Pharmacol. — 2003. — Vol. 41. — P. 657–664.
14. Braverman A.C., Steiner M.A., Picus D. et al. High-output congestive heart failure following transjugular intrahepatic portal-systemic shunting // Chest. — 1995. — Vol. 107. — P. 1467–1469.
15. Caramelo C., Fernandez-Munoz D., Santos J.C. et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats // Hepatology. — 1986. — Vol. 6. — P. 129–134.
16. Carey E.J., Douglas D.D. Effects of orthotopic liver transplantation on the corrected QT interval in patients with end-stage liver disease // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50. — P. 320–323.
17. Cazzaniga M., Salerno F., Pagnozzi G. et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 869–875.
18. Day P.C., James F.W.O., Butler J.T. et al. Q–T interval prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 1423–1428.
19. Donovan C.L., Marcovitz P.A., Punch J.D. et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation // Transplantation. — 1996. — Vol. 61. — P. 1180–1188.
20. Fernandez-Rodriguez C.M., Romero J., Petros T.J. et al. Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis // Liver Int. — 2004. — Vol. 24. — P. 477–483.
21. Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D. et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 279–284.
22. Finucci G., Lunardi F., Sacerdoti D. QT interval prolongation in liver cirrhosis: reversibility after orthotopic liver transplantation // Jpn. Heart J. — 1998. — Vol. 39. — P. 321–329.
23. Ford W.R., Honan S.A., White R. et al. Evidence of a novel site mediating anandamide-induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated hearts // J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 135. — P. 191–198.
24. Galderisi M., Dini F.L., Temporelli P.L. et al. Doppler echocardiography for the assessment of left ventricular diastolic function: methodology, clinical and prognostic value // Ital. Heart J. Suppl. — 2004. — Vol. 5. — P. 86–97.
25. Gaskari S.A., Liu H., Moezi L. et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats // Br. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 146. — P. 315–323.
26. Gines P., Uriz J., Calahorra B. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 1839–1847.
27. Gould L., Shariff M., Zahir M. et al. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop // J. Clin. Invest. — 1969. — Vol. 48. — P. 860–868.

28. Grose R.D., Nolan J., Dillon J.F. et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis // *J. Hepatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 326–332.
29. Hansen S., Moller S., Bendtsen F. et al. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes [Электронный ресурс] // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 373–380 (Epub ahead of print) — PMID: 17459513 [PubMed — indexed for MEDLINE]. — Доступ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
30. Henriksen J.H., Bendtsen F., Hansen E.F. et al. Acute nonselective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted QT interval (QTc) in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 239–246.
31. Henriksen J.H., Fuglsang J., Bendtsen F. et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2002. — Vol. 36. — P. 513–520.
32. Henriksen J.H., Gotze J.P., Fuglsang S. et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1511–1517.
33. Huonker M., Schumacher Y.O., Ochs A. et al. Cardiac function and haemodynamic in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 743–748.
34. Inserre J., Perello A., Agullo L. et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — P. 589–598.
35. Kelbaek H., Eriksen J., Brynjolf I. et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver // *Am. J. Cardiol.* — 1984. — Vol. 54. — P. 852–855.
36. Keller H., Bezjak V., Stegaru B. et al. Ventricular function in cirrhosis and portosystemic shunt: a two-dimensional echocardiographic study // *Hepatology.* — 1988. — Vol. 8. — P. 658–662.
37. Kowalski H.J., Abelman W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis // *J. Clin. Invest.* — 1953. — Vol. 32. — P. 1025–1033.
38. Le Grimmellec C., Fridlander G., el Yandouzi E.H. et al. Membrane fluidity and transport properties in epithelia // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 42. — P. 825–830.
39. Lee R.F., Glenn T.K., Lee S.S. Cardiac dysfunction in cirrhosis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 125–140.
40. Lee S.S. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis // *West. J. Med.* — 1989. — Vol. 151. — P. 530–535.
41. Lee S.S., Baik S.K. Cardiovascular consequences of liver disease // *Boxer's hepatology: A textbook of liver disease* / Eds. T.D. Boyer, T. Wright, M.M. Zakim. — 5<sup>th</sup> ed. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co Ltd., 2006. — P. 453–475.
42. Lee S.S., Hadengue A., Moreau R. et al. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 1988. — Vol. 8. — P. 647–651.
43. Lee S.S., Marty J., Mantz J. et al. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 12. — P. 481–485.
44. Limas C.J., Guilha N.H., Lekagul O. et al. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites: ineffectiveness of ouabain // *Circulation.* — 1974. — Vol. 49. — P. 754–760.
45. Liu H., Lee S.S. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 600–608.
46. Liu H., Song D., Lee S.S. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 68–74.
47. Lotterer E., Wengert A., Fleig W.E. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effect on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 29, N 3. — P. 632–639.
48. Lunseth J.H., Olmstead E.G., Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis // *AMA Arch. Intern. Med.* — 1958. — Vol. 102. — P. 405–413.
49. Ma Z., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 24. — P. 451–459.
50. Ma Z., Meddings J.B., Lee S.S. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. 87–93.
51. Ma Z., Miyamoto A., Lee S.S. Role of altered beta-adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1191–1198.
52. Mikulic E., Munoz C., Punfoni L.E. et al. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1983. — Vol. 34. — P. 56–59.
53. Mohamed R., Forsey P.R., Davics M.K. et al. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1128–1134.
54. Myers R.P., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation // *Liver Transplant.* — 2000. — Vol. 6. — P. 44–52.
55. Nasraway S.A., Klein R.D., Spanier T.B. et al. Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation: evidence for early postoperative myocardial depression // *Chest.* — 1995. — Vol. 107. — P. 218–224.
56. Ocel J.J., Edwards W.D., Tazelaar H.D. et al. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation // *Mayo Clin. Proc.* — 2004. — Vol. 79. — P. 492–450.
57. O'Connor C.M. The new heart failure guidelines; strategies for implementation // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 153. — P. 2–5.
58. Pateron D., Beyne P., Laperche T. et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 29. — P. 640–643.
59. Pozzi M., Carugo S., Boari G. et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26. — P. 1131–1137.
60. Pozzi M., Grassi G., Ratti L. et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral Child A cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1110–1116.
61. Quiroga J., Sangro B., Nunez M. et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21. — P. 986–994.
62. Ramond M.J., Comoy E., Lebrec D. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 21. — P. 191–196.
63. Regan T.J., Levinson G.E., Oldewurtel H.A. et al. Ventricular function in non-cardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* — 1969. — Vol. 48. — P. 397–407.
64. Rodriguez-Laiz J.M., Banares R., Echenagusia A. et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on splanchnic and systemic hemodynamics, and hepatic function in patients with portal hypertension: preliminary results // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 2121–2127.

65. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocna C. et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 42. — P. 439–447.
66. Ruiz-del-Arbol L., Uрман J., Fernandez J. et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38. — P. 1210–1218.
67. Salerno F., Merli M., Riggio O. et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 40. — P. 629–635.
68. Sanyal A.J., Genning C., Reddy K.R. et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 124. — P. 634–641.
69. Silver M.A., Maisel A., Yancy C.W. et al. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases // *Congest. Heart Fail.* — 2004. — Vol. 10 (suppl. 3). — P. 1–30.
70. Spatt S.D., Rosenblatt P. The incidence of hypertension in portal cirrhosis: a study of 80 necropsied cases of portal cirrhosis // *Ann. Intern. Med.* — 1949. — Vol. 31. — P. 479–483.
71. Therapondos G., Flapan A.D., Dollinger M.M. et al. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus // *Liver Transplant.* — 2002. — Vol. 8. — P. 90–72.
72. Torregrosa M., Aguade S., Dos L. et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 68–74.
73. Van Obbergh L., Valliercs Y., Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascetic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 747–752.
74. Ward C.A., Liu H., Lee S.S. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121. — P. 209–1218.
75. Wong F., Girgrah N., Graba J. et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis // *Gut*. — 2001. — Vol. 49. — P. 268–275.
76. Wong F., Liu P., Lilly L. et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis // *Clin. Sci.* — 1999. — Vol. 97. — P. 259–267.
77. Wong F., Siu S., Liu P. et al. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2001. — Vol. 101. — P. 621–628.
78. Yildiz R., Yildirim B., Karıncaoglu M. et al. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1115–1120.
79. Zambruni A., Trevisani F., Gülbero V. et al. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 642–647.

УДК 616.36-003.826-085.244

## Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите

Е.А. Федосьина, М.В. Маевская

### Application of ursodeoxycholic acid at non-alcoholic and alcohol-induced steatohepatitis

Ye.A. Fedos'ina, M.V. Mayevskaya

**Цель обзора.** Привести литературные данные, подтверждающие эффективность применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ).

**Основные положения.** Распространенность стеатоза печени как патоморфологического субстрата различных болезней этого органа довольно широка, однако особое внимание уделяется пациентам с признаками воспаления и фиброза, т. е. с подтвержденным алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом. В статье рассмотрены патогенетические механизмы наиболее значимых поражений печени – алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит накоплению жиров в клетках органа и усилению процессов перекисного окисления липидов с развитием некроза печеночных клеток.

При определении тактики ведения пациентов со стеатогепатитом учитываются основные этиологические факторы и фоновые заболевания. В случае имеющегося собственно НАСГ, развившегося на фоне ожирения, сахарного диабета, эффективно соблюдение диеты в комбинации с адекватными физическими нагрузками, приводящими к постепенной нормализации массы тела. При отсутствии желаемых результатов от указанных мер целесообразно назначение ингибиторов кишечной триглицерид-липазы или анорексигенных препаратов. Нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность в том числе) служат показанием к назначению средств, повышающих чувствительность к инсулину. При алкогольной этиологии стеатогепатита безусловно соблюдение абстиненции.

**The aim of review.** To cite the literature data, confirming efficacy of *ursodeoxycholic acid* (UDCA) at alcoholic and *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH).

**Original positions.** Prevalence of liver steatosis as pathomorphologic substrate of various liver diseases is quite high, however the special attention is given to patients with signs of inflammation and fibrosis, i.e. with confirmed alcohol-induced and non-alcoholic steatohepatitis. Article presents pathogenic mechanisms of the most important lesions of the liver – alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis in pathogenesis of which the leading part belongs to accumulation of fat in cells of the organ and enhancement of lipid peroxidation processes with development of necrosis of hepatic cells.

At assessment of management approach of steatohepatitis patients main etiological factors and background diseases are taken into account. In the case of NASH itself, developed on a background of obesity, diabetes mellitus, keeping a diet in a combination with the adequate physical activity is effective, that results in gradual normalization of body weight. If these means will give no required results, prescription of intestinal triglyceride-lipase inhibitors or anorexigenic agents is rational. Disorders of carbohydrate metabolism (including insulin resistance) serve as the indication for prescription of drugs, that sensitize peripheral tissues to insulin. At alcohol-induced steatohepatitis abstinence is categorical.

Corticosteroids are drugs of choice at treatment of severe decompensated forms of alcoholic liver disease, that reduce level of circulating proinflammatory cytokines and promote histological improvement with a short period. UDCA has antiapoptotic, cytoprotec-

**Федосьина Екатерина Александровна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: starKat@mail.ru; 11991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Препаратами выбора при лечении тяжелых декомпенсированных форм алкогольной болезни печени остаются кортикостероиды, уменьшающие уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и приводящие к гистологическому улучшению за короткий период. Поскольку УДХК обладает антиапоптотическим, цитопротективным, иммуномодулирующим, антиоксидантным действием, она может использоваться в рамках патогенетической терапии при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите. Продолжает также изучаться возможность комбинирования глюкокортикоидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется особенно многообещающим для клинической практики. Назначение УДХК рекомендуется при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита для существенного уменьшения зуда и улучшения биохимических показателей. Цитопротективный эффект УДХК позволяет применять ее при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употреблять алкоголь.

**Заключение.** Урсодезоксихолевая кислота обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием, а также хорошим профилем безопасности. Применение ее можно рекомендовать больным, страдающим стеатогепатитом различной этиологии. При алкогольном поражении печени необходимо полное воздержание от приема алкоголя, также продолжает изучаться комбинация кортикостероидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК. В случае имеющегося собственно НАСГ на фоне ожирения УДХК может назначаться в качестве цитопротективного, антиапоптотического и замедляющего фиброз препарата.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, алкогольный, неалкогольный стеатогепатит.

tive, immunomodulating, anti-oxidative effect, so it can be used as pathogenic therapy at alcohol-induced and non-alcoholic steatohepatitis. Potential of combination of glucocorticoids with anti-oxidative agents, including UDCA, that is especially promising for clinical practice, continues to be studied as well. Prescription of UDCA is recommended at cholestatic variant of acute alcoholic hepatitis for essential decrease of pruritus and improvement of biochemical scores. Cytoprotective effect of UDCA allows to apply it at severe steatosis in absence of inflammation, especially if the patient continues to consume alcohol.

**Conclusion.** Ursodeoxycholic acid has antiapoptotic and anti-inflammatory effect and good safety profile. Application of UDCA can be recommended for patients with steatohepatitis of various etiology. At alcoholic lesion of the liver complete abstinence of alcohol intake is mandatory. Combination of corticosteroids with anti-oxidative drugs, including UDCA that look most perspective for clinical practice continues to be studied. In the case of NASH itself on a background of obesity UDCA can be prescribed as a drug with cytoprotective, antiapoptotic action, retarding fibrosis.

**Key words:** ursodeoxycholic acid, alcohol-induced, non-alcoholic steatohepatitis.

## Патогенез стеатогепатита

Распространенность стеатоза печени как патоморфологического субстрата различных болезней этого органа довольно широка, однако особое внимание уделяется пациентам с признаками воспаления и фиброза, т. е. с подтвержденным алкогольным и *неалкогольным стеатогепатитом* (НАСГ) [1]. Как известно, у здорового человека содержание жира в печени не превышает 1,5% от ее массы. Если количество липидов возрастает до 2–3%, мелкие капли жира в гепатоцитах выявляются при световой микроскопии, что расценивается как патологическое состояние — жировая инфильтрация (стеатоз) печени. Основной состав жиров печени представлен *триглицеридами* (ТГ), синтезирующимися из жирных кислот и глицерофосфата.

Обмен липидов, в том числе холестерина, в организме человека тесно связан с участием желч-

ных кислот. Холестерин высокой плотности, богатый аполипопротеином (А-I), синтезируется печенью или слизистой оболочкой тонкой кишки и высвобождается в системный кровоток. Там он способствует переносу избытка свободного (неэстерифицированного) холестерина от макрофагов к А-I путем взаимодействия с транспортной системой макрофагов артериальной стенки.

Плазменная лецитин-холестеринацилтрансфераза конвертирует свободный холестерин в *α-липопротеины высокой плотности* (ЛПВП), далее они транспортируются в печень прямым и непрямым путем. Прямой путь представляет собой селективный захват эстеров холестерина гепатоцитами с участием рецепторов-скэвенджеров класса В типа 1 (SR-B1). Непрямой путь — холестерин высокой плотности меняется на триглицериды в частицах, обогащенных аполипопротеином-В, *липопротеины низкой и очень низкой плотности* (ЛПНП и ЛПОНП) через

белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР), который захватывает эстеры холестерина печенью через рецепторы липопротеинов низкой плотности (LDLR). Холестерин, который возвращается в печень, секретируется в виде желчных кислот и холестерина. Триглицериды в модифицированных частицах ЛПВП подвергаются гидролизу печеночной липазой, вновь образуются маленькие частицы холестерина и пре-холестерина высокой плотности для участия в обратном транспорте (рис. 1) [5].

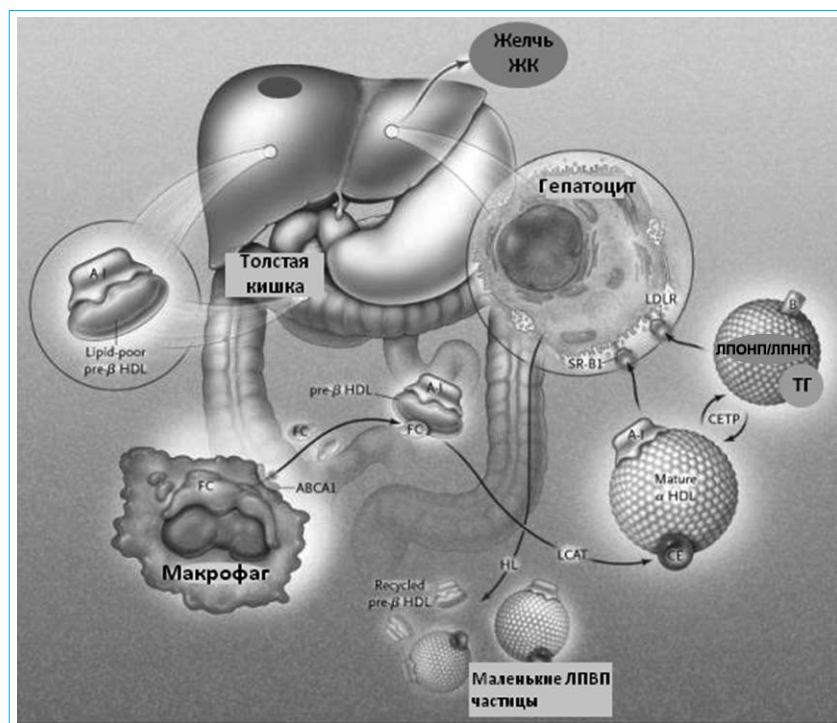


Рис. 1. Транспорт холестерина

Желчные кислоты — первичные (хенодезоксихолевая и холевоая) образуются в клетках печени из холестерина, после выделения в кишечник под влиянием бактерий они преобразуются во вторичные (литохолевою и дезоксихолевою). В кишечник желчные кислоты поступают в составе желчи в виде конъюгатов с глицином и таурином. После переваривания и всасывания они возвращаются через воротную вену в печень, совершают такой цикл до 10 раз в сутки, что называется кишечно-печеночной циркуляцией. Удаление холестерина в свободном виде или в виде желчных кислот служит единственным способом освобождения организма от него.

При прогрессировании стеатоза печени и появлении признаков воспаления и фиброза развивается стеатогепатит. По сведениям литературы, основным причинным фактором его развития служит алкоголь (более 65% случаев), частота верификации неалкогольного стеатогепатита, по данным биопсии печени в США и странах

Западной Европы, составляет 7–9%. Включение в исследования больших групп больных с криптогенным циррозом печени позволяет предполагать, что в 60–80% наблюдений причиной заболевания является нераспознанный НАСГ.

Механизм трансформации жирового гепатоза в стеатогепатит включает ряд патогенетических звеньев, которые имеют много общего как при алкогольном, так и неалкогольном поражениях. Механизм прогрессирования *алкогольной болезни печени* (АБП) и НАСГ описывается моделью «двойного удара».

«Первый удар» — формирование стеатоза при ожирении, особенно висцеральном, а также в результате токсического действия этанола — приводит к тому, что в печени нарушается обмен липидов, что сопровождается увеличением содержания *свободных жирных кислот* (СЖК), снижением скорости  $\beta$ -окисления последних в митохондриях, повышением продукции ТГ, холестерина. По мере накопления жира печеночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям. Алкоголь и другие токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в гепатоците свободных радикалов и других токсических метаболитов.

В процессе оксидантного стресса — «второй удар» — отмечается чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из фер-

ритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая *фактор некроза опухоли  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 и интерлейкин-8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и в дольках.

Так, при алкогольных поражениях печени расстройства метаболизма витаминов (снижение содержания витаминов группы В, жирорастворимых), нарушения состава микроэлементов и увеличение перекисидации липидов, сопровождающиеся накоплением продуктов перекисного окисления липидов и снижением синтеза глутатиона, приводят к преобладанию процессов свободнорадикального окисления над активностью антиоксидантных систем. У пациентов, длительно принимающих алкоголь, повышается проницаемость кишечной стенки, что сопровождается

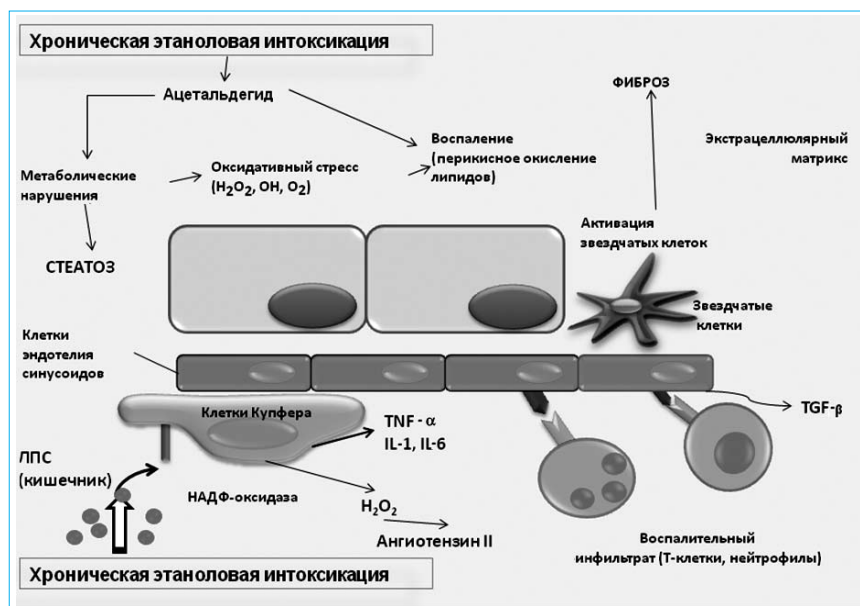


Рис. 2. Патофизиологические механизмы развития алкогольного стеатогепатита и фиброза печени

транслокацией бактериальных продуктов в мезентериальный кровоток и вызывает региональную и системную выработку  $\text{TNF-}\alpha$  и других провоспалительных цитокинов. Сывороточная концентрация  $\text{TNF-}\alpha$  и солибилизованных  $\text{TNF-}$ рецепторов коррелирует со степенью эндотоксемии, стадией АБП и внутригоспитальной смертностью. Следовательно, кроме прямого гепатотоксического воздействия этанола на печень, имеют место токсическое действие ацетальдегида, задержка белков и воды в гепатоцитах, иммунное поражение печени и нарушение кишечно-портального барьера — бактериальная транслокация (рис. 2) [14].

При неалкогольном стеатогепатите возникает аналогичная картина: последовательно или одновременно с «первым ударом» развивается окислительный стресс («второй удар»), что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно  $\text{TNF-}\alpha$ , клетками Купфера [2, 13]. Окислительный стресс, в свою очередь, активирует  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов (рис. 3). Происходит выделение реактивной формы кислорода,  $\text{NO}$ , цитокинов и эйкозаноидов. Гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать также прооксиданты, что обусловлено активацией  $\text{CYP2E1}$ - и  $\text{CYP4A}$ -зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для  $\beta$ -окисления [10].

Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие

окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез—фибролиз с активацией фиброгенеза [9, 15].

Из сказанного следует, что продукты перекисного окисления липидов, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины  $\text{TNF-}\alpha$ , интерлейкин-6 служат активаторами stellate клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительно текущем процессе — цирроза печени.

### Принципы лечения стеатогепатита

При определении тактики ведения пациентов со стеатогепатитом учитываются основные этиологические факторы и фоновые заболевания. При алкогольной этиологии стеатогепатита безусловно соблюдение абстиненции. В случае имеющегося собственно неалкогольного стеатогепатита, развившегося на фоне ожирения, сахарного диабета, эффективно соблюдение диеты в комбинации с адекватными физическими нагрузками, приводящими к постепенной нормализации массы тела. При отсутствии желаемых результатов от указанных мер целесообразно назначение ингибиторов кишечной триглицерид-липазы или анорексигенных средств. Нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность в том числе) служат показанием к назначению препаратов, повышающих чувствительность к инсулину.

В настоящее время на фармацевтическом рынке не представлены медикаменты, обладающие научно доказанным действием на метаболизм и выведение липидов из печеночных клеток. Однако медикаментозная терапия может снизить уровень перекисного окисления липидов, связать и инактивировать токсические субстанции в клетках печени и замедлить прогрессирование фиброза [4].

В частности, урсодезоксихолевая кислота, относящаяся к группе гидрофильных желчных кислот, эффективно применяется при лечении стеатогепатита, поскольку обладает антиапоптотическим, цитопротективным, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами (см. таблицу). Цитопротективное действие УДХК на клетки билиарного эпителия связано с предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий, что приводит к уменьшению апоптоза

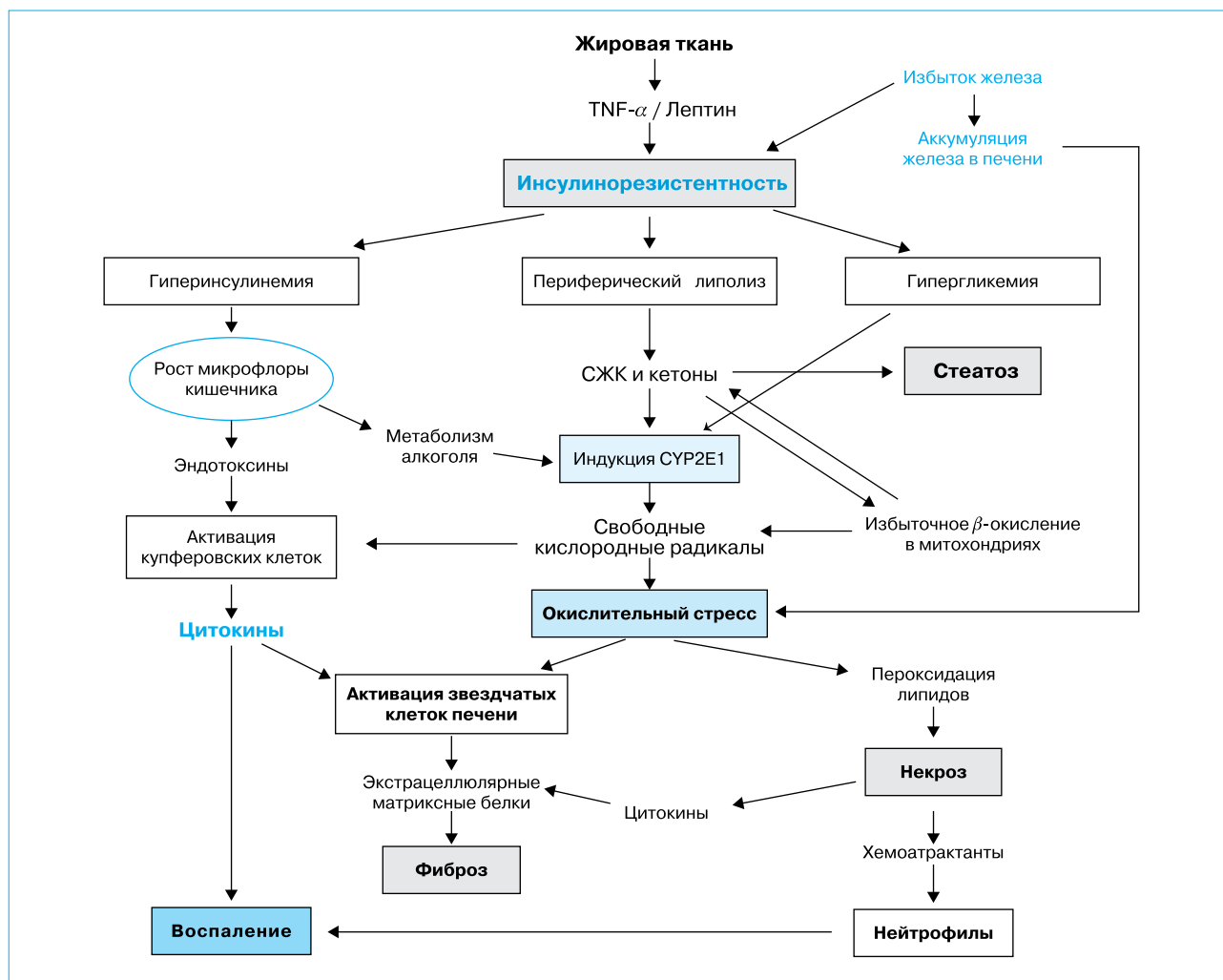


Рис. 3. Патофизиологические механизмы развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени

## Некоторые эффекты действия урсодезоксихолевой кислоты

| Эффект             | Механизм                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антиапоптотический | Снижение концентрации ионизированного Са в клетках, ведущее к блокаде выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее, в свою очередь, активацию каспаз и соответственно апоптоз гепатоцитов                             |
| Цитопротективный   | Улучшение текучести фосфолипидного слоя мембраны гепатоцитов, что приводит к ее стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам                                                                           |
| Иммуномодулирующий | Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах, что предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов<br>Уменьшение продукции аутоантител и снижение иммунопатологических реакций |
| Антиоксидантный    | Изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот                                                                                                                                                                   |

холангиоцитов и каспаз. Иммуномодулирующий эффект УДХК ассоциирован с уменьшением экспрессии молекул HLA (Human Leucocyte Antigen) I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижением выброса провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, -2, -6, TNF- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ ). УДХК обладает также литолитическим, холеритическим действием. Кроме

того, в исследовании J. Holoman и соавт. [7] продемонстрировано, что на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов, что клинически выражается в замедлении развития фиброза.

По последним данным [12], прием УДХК в больших дозах значительно снижает концентрацию сывороточных маркеров фиброза у больных неалкогольным стеатогепатитом. В рандомизированное двойное слепое исследование 2009 г. было включено 126 пациентов с НАСГ (АлАТ >50 МЕ/л), которые в течение 12 мес получали высокие дозы УДХК (30 мг/кг/сут) либо плацебо. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность высоких доз УДХК. Через 12 мес уровень АлАТ снизился в группе, принимающей УДХК ( $p < 0,001$ ), каких-либо значительных побочных эффектов не отмечено.

Что касается алкогольной болезни печени, то, исходя из патогенетических механизмов развития этого заболевания, Н. Tilg и А. Diehl [14] предложили методы лечения алкогольного гепатита, потенциально успешные в соответствии с результатами клинических и экспериментальных исследований. Пациентам с АБП необходимо отказаться от употребления алкоголя, а в схемы терапии алкогольного гепатита включать антибиотики, лактулозу, которые препятствуют транслокации эндотоксинов через кишечную стенку. Препаратами выбора при тяжелых декомпенсированных формах АБП остаются кортикостероиды, снижающие уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и приводящие к гистологическому улучшению за короткий период. Назначение *глюкокортикостероидов* (ГКС) позволяет в 2 раза повысить выживаемость этой группы больных в период текущей госпитализации, однако необходим мониторинг инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности.

Тяжесть течения алкогольного гепатита и необходимость назначения ГКС определяется при помощи индекса Маддрея, представляющего собой *дискриминантную функцию* (ДФ) и рассчитываемого по формуле:  $ДФ = 4,6 \times (\text{протромбиновое время пациента} - \text{протромбиновое время контроля}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл)}$ . У больных со значением ДФ более 32 вероятность летального исхода в ближайший месяц составляет приблизительно 50%. В этом случае пациенту целесообразно назначить преднизолон (при отсутствии противопоказаний) внутрь по 40–60 мг/сут [3]. Через 7 дней от начала терапии глюкокортикоидами оценивается динамика снижения сывороточного билирубина. Для этого применяется коэффициент Лилля, вычисляемый по формуле [8]:  $\text{Коэффициент Лилля} = \exp(R) / [1 + \exp(R)]$ , где  $R = 3,19 - 0,101 \times (\text{возраст, лет}) + 0,147 \times (\text{альбумин } 0, \text{ г/л}) + 0,0165 \times (\text{о. билирубин } 0 - \text{о. билирубин } 7, \text{ ммоль/л}) - 0,206 \times (1 \text{ при уровне сывороточного креатинина выше } 1,3 \text{ мг/дл}) - 0,0065 \times (\text{о. билирубин } 0, \text{ ммоль/л}) - 0,0096 \times (\text{протромбиновое время, с})$ .

В случае снижения коэффициента Лилля менее 0,45 назначение кортикостероидов эффективно, терапия продолжается до 28 дней с последующим снижением дозы гормонов. Если же при алкогольном гепатите индекс Маддрея составляет менее 32, назначение преднизолона и пентоксифиллина не показано.

Активно изучается возможность использования при алкогольном гепатите препаратов с антицитокиновой активностью: антиTNF-антител и антагонистов TNF- $\alpha$ -рецепторов, которые подавляют активность этого цитокина, а также средств из класса антиоксидантов, например предшественников глутатиона. Способность УДХК вытеснять токсические жирные кислоты позволяет рассматривать ее применение как перспективное направление в лечении алкогольного гепатита. Продолжает изучаться также возможность комбинирования ГКС с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется особенно многообещающим для клинической практики.

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП. УДХК, бесспорно, показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита для существенного уменьшения зуда и улучшения биохимических параметров. Цитопротективный эффект позволяет применять ее при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употреблять алкоголь.

Имеется ряд исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при алкогольном поражении печени. Данные J.N. Plevris [11] указывают на улучшение клинико-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В исследовании R. Bettini и M. Gorini [6] УДХК применяли в дозе 450 мг в день на протяжении 6 мес, что привело к существенному улучшению функции печени. При алкогольной болезни печени ее обычно назначают в дозе 13–15 мг/кг/сут, целесообразность применения более высоких доз требует подтверждения в клинических исследованиях.

Эффективность использования УДХК при алкогольном гепатите демонстрирует следующее клиническое наблюдение. Пациентка К., 44 лет, злоупотребляла алкоголем на протяжении 5 лет после развода с мужем. В последние 3 мес принимала стакан водки в день (64 г этанола). В июле 2009 г. появились общая слабость, кожный зуд, сонливость, коллеги по работе отметили желтизну склер, температура тела повысилась до субфебрильных цифр. В течение 2 нед состояние ухудшалось, присоединилось ощущение тяжести в правом подреберье, интенсивность желтухи нарастала, температура тела поднялась до

39,5 °С. После посещения врача больная была госпитализирована. При поступлении в клинику состояние удовлетворительное, обращали внимание желтушность кожи и видимых слизистых, пальмарная эритема, следы расчесов. Тоны сердца ритмичные, 78 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Печень увеличена, плотноэластической консистенции с гладкой поверхностью, нижний край на уровне пупка, болезненна при пальпации. Селезенка не пальпировалась. Периферических отеков нет.

Из лабораторных данных следует отметить гиперхромную макроцитарную анемию (гемоглобин 110 г/дл), нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты 13,8 тыс., нейтрофилы 80%), повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови — активность АсАТ превышает 6 норм, при этом АлАТ в пределах нормы (коэффициент де Ритиса >2). Гамма-глутамилтранспептидаза (содержание которой служит маркёром алкогольной интоксикации), щелочная фосфатаза выше нормы почти в 4 раза. Уровень билирубина повышен в 7 раз. Все эти показатели свидетельствуют о присутствии холестаза. Уменьшение концентрации сывороточного альбумина, удлинение протромбинового времени указывают на нарушение белково-синтетической функции печени. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости — увеличение печени с признаками жировой инфильтрации, селезенка нормальных размеров, воротная и селезеночная вены не расширены. На основании полученных данных сформулирован клинический диагноз: алкогольный гепатит, печеночная недостаточность (желтуха, энцефалопатия I стадии), холестатический синдром, асцит, гиперхромная анемия.

Длительное злоупотребление спиртными напитками, отсутствие других причин заболевания печени (маркёры вирусов гепатита А, В, С, D отрицательные, отсутствие аутоантител — антинуклеарного фактора, антигладкомышечных, антимитохондриальных антител), нормальные показатели обмена железа и меди дают основание для диагностики алкогольного гепатита, тяжесть которого оценивалась индексом

Маддрей. У пациентки этот показатель составлял 16, что говорит об относительно благоприятном ближайшем жизненном прогнозе и отсутствии показаний к назначению глюкокортикостероидов. С учетом выраженного холестатического компонента заболевания, а также в качестве антиапоптотического и антиоксидантного средства больной была назначена УДХК (Урсосан) в дозе 750 мг/сут в 3 приема (из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в сутки), для уменьшения степени бактериальной транслокации и продукции эндотоксинов в кишечнике — рифаксимин 1200 мг/сут в течение 10 дней и лактулоза 30 мл ежедневно утром. Учитывая снижение белково-синтетической функции печени, о чем свидетельствовал низкий уровень сывороточного альбумина, вводился 20% раствор альбумина в дозе 200 мл (40 г активного вещества) ежедневно в течение 5 дней. Гиперхромная макроцитарная анемия потребовала назначения витаминов группы В и фолиевой кислоты. На фоне проведенного лечения и абстиненции отмечалось постепенное улучшение состояния с полной компенсацией функции печени и разрешением желтухи через 2 мес от момента манифестации заболевания.

### Заключение

УДХК — препарат, обладающий антиапоптотическим и противовоспалительным действием, а также хорошим профилем безопасности. Применение ее можно рекомендовать пациентам, страдающим стеатогепатитом различной этиологии. При алкогольном поражении печени необходимо полное воздержание от приема алкоголя. Продолжает изучаться комбинация кортикостероидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется наиболее перспективным для клинической практики. В случае имеющегося собственно НАСГ на фоне ожирения УДХК может назначаться в качестве цитопротективного, антиапоптотического и замедляющего фиброз препарата.

### Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. — 546 с.
2. Бусверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. — 2007. — № 8. — С. 88–92.
3. Бусверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 4–10.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтера, 2007. — 160 с.
5. Ashen M., Blumenthal R. Low HDL cholesterol levels // N. Engl. J. Med. — 2005. — N 353. — P. 1252–1260.
6. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy // Clin. Ter. — 2002. — Vol. 153, N 5. — P. 305–307.
7. Holoman J. et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy // J. Hepatol. — 2000. — N 32. — P. 210.
8. Louvet A. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids // Hepatology. — 2007. — N 45. — P. 1348–1354.
9. Medina J. et al. Approach to the pathogenesis and treat-

- ment of nonalcoholic steatohepatitis // *Diabetes Care*. — 2004. — N 27. — P. 2057–2066.
10. *Oneta C.M., Dufour J.F.* Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations // *Swiss Med. Wkly.* — 2002. — Vol. 132. — P. 493–505.
  11. *Plevris J.N.* et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1991. — N 3. — P. 653–656.
  12. *Ratziu V.* Presentation title: A multicentric, double-blind, randomized placebo-controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Abstract T1013.
  13. *Solga S.F., Diehl A.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol.* — 2003. — N 38. — P. 681–687.
  14. *Tilg H., Diehl A.* Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, N 20. — P. 1467–1476.
  15. *Wu W.C., Zhao W., Li S.* Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, N 2. — P. 313–317.

УДК 616.329+616.33/.342-02:616.366-007.21-052]-071(045)

## Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью, перенесших операцию холецистэктомии

И.В. Козлова, Е.В. Граушкина

(Кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов  
ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»)

### Clinical features and diagnostic criteria of diseases of esophagogastroduodenal zone in patients with gallstone disease after cholecystectomy

I.V. Kozlova, Ye.V. Graushkina

**Цель исследования.** Выявление частоты клинических и структурно-функциональных особенностей заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в различные сроки после холецистэктомии.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование 625 человек с холецистэктомией в анамнезе, проспективно обследовано 94 пациента с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, и 62 пациента с ЖКБ, не подвергшихся операции. Всем выполнены эндоскопическое и гистологическое исследования, биохимический и иммуноферментный анализы с определением уровня эластазы, гликозаминогликанов, белковосвязанного окси пролина, интерлейкинов 1, 8, 10 в сыворотке крови, у части больных проведена суточная pH-метрия.

**Результаты.** У лиц, перенесших операцию, с увеличением времени, прошедшего после нее, достоверно чаще встречаются атрофический и рефлюкс-гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, дуоденит, нарастают атрофия, метаплазия и дисплазия эпителия желудка. Воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны у этих пациентов возникают и прогрессируют на фоне дисбаланса цитокинов и мета-

**Aim of investigation.** To reveal frequency of clinical and structural and functional features of esophagogastroduodenal diseases at patients with *gallstone disease* (GSD) in various terms after cholecystectomy.

**Material and methods.** Questioning of 625 person with cholecystectomy in past history was carried out, 94 patients with GSD, that underwent cholecystectomy, and 62 not operated patients with GSD were prospectively investigated. All patients were examined by endoscopic and histological studies, biochemical and immunoenzyme tests with assessment of the level of elastase, glycosaminoglycans, protein-bound hydroxy-proline, interleukins 1, 8, 10 in blood serum, in part of patients 24-hour pH-metry was done.

**Results.** In operated patients, with increase of time, past after surgery, significantly more frequent atrophic and reflux-gastritis, duodenogastric reflux, duodenitis were found, atrophy, metaplasia and dysplasia of stomach epithelium grow. Inflammatory and erosive-ulcerative changes of esophagogastroduodenal mucosa in these patients develop and progress on a background of disbalance of cytokines and metabolites of connective tissue in blood serum, the most severe in terms over 3 years after cholecystectomy. After operation secretory and motor dysfunction of gastroduodenal

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава»,

Граушкина Елена Вячеславовна — ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава». Контактная информация для переписки: meduniv@sgmu.ru; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава

болитов соединительной ткани в сыворотке крови, наиболее выраженного в сроки более 3 лет после холецистэктомии. После операции усугубляется секреторная и моторная дисфункция гастродуоденальной зоны: достоверно чаще регистрируются снижение секреции соляной кислоты, дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

Изучение содержания интерлейкинов, а также показателей репарации и деструкции соединительной ткани в сыворотке крови имеют высокую диагностическую ценность в оценке выраженности патологических изменений гастродуоденальной зоны.

Пациенты с ЖКБ, перенесшие операцию холецистэктомии, должны находиться в группе диспансерного наблюдения и направленного терапевтического воздействия.

**Выводы.** Показатели концентрации интерлейкинов 1, 8, 10, эластазы, гликозаминогликанов, белковосвязанного оксипролина в сыворотке крови могут использоваться как дополнительные критерии малоинвазивной диагностики гастродуоденальной патологии у больных, перенесших операцию холецистэктомии.

**Ключевые слова:** эзофагогастродуоденальная зона, холецистэктомия, интерлейкины, метаболиты соединительной ткани.

zone aggravated: significantly more frequent decrease secretion of muriatic acid, duodenogastric and duodenogastrosophageal refluxes were found.

Studying of the contents of interleukins, as well as parameters of reparation and destruction of connective tissue in blood serum have highly diagnostic value in evaluation of severity of changes of gastroduodenal zone.

Patients with GSD after cholecystectomy, should be included to group of dispensary observation and the directional therapeutic management.

**Conclusions.** Parameters of concentration of interleukins 1, 8, 10, elastase, glycosaminoglycans, protein-bound hydroxy-proline in blood serum can be used as additional criteria of noninvasive diagnostics of gastroduodenal diseases in postcholecystectomy patients.

**Key words:** esophagogastroduodenal zone, cholecystectomy, interleukins, metabolites of connective tissue.

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Это обусловлено широкой распространенностью заболевания, неуклонным ростом численности больных, в том числе трудоспособного возраста [4, 10]. Основным методом лечения ЖКБ остается холецистэктомия [5, 6]. Однако удаление *желчного пузыря* (ЖП) не всегда приводит к полному выздоровлению и восстановлению качества жизни [9]. От 5–40% пациентов в различные сроки после операции испытывают абдоминальные боли и диспептические расстройства, в развитии которых значимое место занимает патология *эзофагогастродуоденальной зоны* (ЭГДЗ) [1, 15]. По некоторым данным, после холецистэктомии заболевания пищевода, желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) возникают и прогрессируют у 30–86% больных [17, 18].

Известно, что выпадение физиологической роли ЖП сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройством процессов пищеварения [5, 6]. Изменение химического состава желчи и хаотическое ее поступление в ДПК нарушает переваривание и всасывание веществ липидной природы, уменьшает бактерицидность дуоденального содержимого, приводит к микробному обсеменению тонкой кишки [15, 18]. Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что ведет к повреждению *слизистой оболочки* (СО)

и развитию дуоденита. Дуоденит ассоциирован с дуоденальной дискинезией, дуоденальной гипертензией, развитием *дуоденогастральных* и *дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов* (ДГР, ДГЭР) [5, 17].

Частота и особенности течения заболеваний ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, освещены в литературе недостаточно полно. Мало изучены структурно-функциональные изменения гастродуоденальной зоны в зависимости от сроков, прошедших после операции. Неоднозначны сведения об участии цитокинов и метаболитов соединительной ткани в развитии данной патологии.

**Целью** проведенной работы явилось выявление клинических и структурно-функциональных особенностей заболеваний ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, в различные сроки после операции.

## Материал и методы исследования

Исследование выполнено в 2 этапа. На *первом этапе* для определения частоты патологии ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, было проведено анкетирование 625 пациентов с холецистэктомией в анамнезе. Из них 335 (53,6%) человек находились на амбулаторном или стационарном лечении, 290 (46,4%) — не обращались к гастроэнтерологу, но добровольно согласились принять участие в анкетировании.

На *втором этапе* проспективно обследованы 94 больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, которые в зависимости от сроков после операции были разделены на 2 группы: 43 пациента, перенесшие операцию в сроки от 1 года до 3 лет, 51 — в сроки более 3 лет до включения в исследование. Соотношение женщин и мужчин — 3,3:1. Для более полного представления о частоте патологии ЭГДЗ после холецистэктомии в исследование были включены лица как с гастроэнтерологическими жалобами — 64 (68%), так и без таковых 30 (32%).

Группу сравнения составили 62 пациента с умеренно выраженным обострением хронического калькулезного холецистита, находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении (47 женщин и 15 мужчин). В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц.

Средний возраст больных ЖКБ, наблюдавшихся в сроки от 1 до 3 лет после холецистэктомии, составил  $60,60 \pm 2,55$  года, более 3 лет —  $60,70 \pm 1,97$  года. В группе сравнения средний возраст пациентов составил  $59,90 \pm 1,59$  года, в контрольной группе —  $40,0 \pm 2,2$  года.

Критериями исключения из исследования были: проведение холецистэктомии в сроки менее 1 года; «органические» причины постхолецистэктомических расстройств (стриктура холедоха, удлиненная культя пузырного протока, рецидив холедохолитиаза и др.); возраст старше 70 лет; острая хирургическая патология (острый холангит, механическая желтуха, перитонит); декомпенсация хронических соматических заболеваний; опухоли различной локализации; отказ от участия в исследовании. Клинико-инструментальное обследование осуществлялось при добровольном информированном согласии пациентов.

При эзофагогастродуоденоскопии брали биоптаты СО нижней трети пищевода, антрального отдела желудка и луковицы ДПК как при наличии видимых глазом изменений, так и при визуальном неизмененной СО. Биопсийный материал окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике для обзорного гистологического изучения. *H. pylori* выявляли гистобактериоскопическим методом и быстрым уреазным тестом (тест-система «Хелпил», «Ассоциация Медицины и Аналитики», Санкт-Петербург).

Помимо стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследований проводилась дополнительная диагностика: биохимический и иммуноферментный анализы с определением уровня эластазы, *гликозаминогликанов* (ГАГ), *белковосвязанного оксипролина* (БОП), *интерлейкинов* (ИЛ) 1, 8, 10 в сыворотке крови, суточная рН-метрия. Концентрацию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10) определяли на иммуноферментном анализаторе «ALFA PRIME» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия, 2003); реактивы и контрольные раство-

ры — «Biolabo», «Bender Medsystems», «Dyasys». Активность эластазы сыворотки крови исследовали по методу С.А. Тужилина, Т.С. Самгиной, Э.Г. Поликарповой (1971) с использованием орсеин-эластинового субстрата, показателя БОП определяли методом М.А. Осадчука и В.М. Капустина (1987), ГАГ — методом Б.Ф. Мурашова и соавт. (1986).

75 пациентам была проведена суточная рН-метрия с помощью аппарата «Гастроскан-ЭКГ» («Исток-система», г. Фрязино). Зонды для рН-метрии устанавливали в нижней трети пищевода, в теле и антральном отделе желудка, результаты обрабатывали с помощью компьютера.

Статистическая обработка полученных данных включала определение критерия достоверности Стьюдента и Манна-Уитни, оценку корреляционных связей между отдельными параметрами. Использован пакет программ Statistica.

### Результаты исследования и их обсуждение

На *первом этапе* обследования 335 (53,6%) больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию и находившихся на амбулаторном или стационарном лечении, при анкетировании отмечали абдоминальные боли в эпигастрии различной степени выраженности и симптомы желудочной диспепсии, характерные для заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе для патологии ЭГДЗ. Среди 290 (46,4%) пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, не наблюдавшихся у гастроэнтеролога, диспептические симптомы при целенаправленном анкетировании были выявлены у 65 (10,4%), отсутствовали у 225 (36%). Среди анкетированных общее число пациентов с клиническими признаками патологии ЭГДЗ составило 400 (64%). Результаты клинического обследования прооперированных представлены в табл. 1.

В ходе анализа анамнестических данных у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, были выявлены связи между появлением признаков патологии ЭГДЗ и длительностью предшествующей ЖКБ, а также частотой обострений хронического калькулезного холецистита в анамнезе. Так, длительность заболевания (от момента выявления ЖКБ) у пациентов, перенесших холецистэктомию, варьировала в пределах от 2 лет до 12 лет и составляла в среднем  $7,70 \pm 1,35$  года. Клинические признаки патологии ЭГДЗ после холецистэктомии обнаружены у 242 (60,5%) пациентов с длительностью предшествующей ЖКБ более 6 лет и значительно реже при длительности ЖКБ менее 6 лет — у 158 (39,5%) пациентов. Симптомы желудочной диспепсии и абдоминальные боли зарегистрированы у 290 (46,4%) опрошенных с обострениями хронического калькулезного холецистита в анамнезе более 5 раз год, у 83

Таблица 1

Результаты клинического обследования больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию,  
абс. число (%)

| Признак (симптом)                 | Пациенты, перенесшие холецистэктомию и наблюдавшиеся в сроки |                               | Пациенты с ЖКБ, не подвергавшиеся операции, n=62 |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                   | более 3 лет после операции, n=51                             | 1–3 года после операции, n=43 |                                                  |
| Наличие и характер боли в животе: |                                                              |                               |                                                  |
| постоянная                        | 31 (60,8), $p_1 < 0,05$                                      | 21 (48,8)*                    | 21 (33,9)                                        |
| приступообразная                  | 13 (25,5)                                                    | 12 (27,9)                     | 29 (46,7)                                        |
| отсутствует                       | 7 (13,7), $p_1 < 0,05$                                       | 10 (23,3)                     | 12 (19,4)                                        |
| Локализация боли:                 |                                                              |                               |                                                  |
| в эпигастрии                      | 16 (31,4), $p_1 < 0,05$                                      | 11 (25,6)                     | 14 (22,6)                                        |
| в левом подреберье                | 9 (17,7)                                                     | 8 (18,6)                      | 12 (19,4)                                        |
| в правом подреберье               | 11 (21,6)                                                    | 15 (34,9)                     | 29 (46,7)                                        |
| опоясывающего характера           | 25 (49), $p_1 < 0,05$                                        | 19 (44,1)*                    | 19 (30,6)                                        |
| Синдром желудочной диспепсии:     |                                                              |                               |                                                  |
| тошнота                           | 22 (43,1), $p_1 < 0,05$                                      | 18 (41,9)                     | 33 (53,2)                                        |
| рвота                             | 5 (9,8), $p_1 < 0,05$                                        | 0 (0)                         | 5 (8,1)                                          |
| горечь во рту                     | 34 (66,7), $p_1 < 0,05$                                      | 28 (65,1)                     | 34 (54,8)                                        |
| отрыжка                           | 20 (39,2), $p_1 < 0,05$                                      | 10 (23,3)                     | 17 (27,4)                                        |
| отсутствие аппетита               | 9 (17,7)                                                     | 5 (11,6)                      | 5 (8,1)                                          |
| Изжога                            | 31 (60,8), $p_1 < 0,05$                                      | 25 (58,1)*                    | 17 (27,4)                                        |

\* Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ ( $p < 0,05$ ).

$p_1$  — показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, 1–3 года после операции ( $p < 0,05$ ).

(13,3%) — с частотой обострений от 2 до 5 раз год, у 27 (4,3%) — менее 2 раз год. Таким образом, холецистэктомия, избавляя пациента от приступов желчной колики и от самого желчного пузыря, не всегда приводит к полному выздоровлению.

На **втором этапе** в исследование были включены пациенты как при наличии гастроэнтерологических жалоб, так и без них. При эндоскопическом исследовании признаки поражения ЭГДЗ были выявлены у 95,3% больных, перенесших холецистэктомию и имеющих болевой и диспептический синдромы, при отсутствии клинических проявлений заболевания такие признаки наблюдались у 81,4% пациентов (табл. 2). Катаральный эзофагит после холецистэктомии встречался чаще, чем при ЖКБ (8,1%), частота его обнаружения была сходной в различные сроки после операции (9,3 и 9,8%). Эрозий СО пищевода не выявлено ни у одного из обследованных.

Наибольшей частотой и многообразием характеризовались изменения гастродуоденальной зоны, преимущественно *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), которые были диагностированы у 90,7% в ранние и у 96% в отдаленные сроки после холецистэктомии. В период от 1 до 3 лет после операции достоверно чаще, чем при ЖКБ, обнаруживались поверхностный гастрит (20,9%), рефлюкс-гастрит (13,9%), острые эрозии СОЖ (6,9%), ДГР (34%),

хронический дуоденит и папиллит (18,6 и 11,6%). С увеличением времени, прошедшего после операции, до 3 лет и более возрастала частота рефлюкс-гастрита (21,6%), очагового и мультифокального атрофического гастрита (13,7 и 5,9%), ДГР (35,3%), хронического дуоденита и папиллита (21,6 и 17,6% соответственно); увеличивалось количество пациентов с гиперпластическими полипами желудка (7,8%). Реже обнаруживались поверхностный гастрит (9,8%) и острые эрозии антрального отдела желудка (3,9%).

При изучении биоптатов СО пищевода частота умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрации в рассматриваемые сроки после холецистэктомии была сходной и составила 9,3 и 9,8%. Однако в период наблюдения более 3 лет после хирургического вмешательства были выявлены признаки дистрофии (5,9%) и атрофии (3,9%) эпителия, цилиндрической метаплазии (3,9%). Подобные изменения характерны для длительного течения эзофагита и могут быть связаны с агрессивным действием желудочных кислот и пепсина в результате ДГЭР [3].

Морфологические изменения СОЖ в различные сроки после холецистэктомии представлены на рис. 1. У больных, наблюдавшихся в период от 1 до 3 лет после операции, по сравнению с пациентами, страдающими ЖКБ, чаще выявлялись гастрит с поражением желудочных желез

Таблица 2

Эндоскопические признаки патологии ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, абс. число (%)

| Признак (симптом)                     | Пациенты, перенесшие холецистэктомию и наблюдавшиеся в сроки |                               | Пациенты с ЖКБ, не подвергавшиеся операции, n=62 |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                       | более 3 лет после операции, n=51                             | 1–3 года после операции, n=43 |                                                  |
| Эзофагит:                             |                                                              |                               |                                                  |
| катаральный                           | 5 (9,8)                                                      | 4 (9,3)*                      | 5 (8,1)                                          |
| эрозивный                             | 0                                                            | 0                             | 0                                                |
| Гастрит:                              |                                                              |                               |                                                  |
| смешанный                             | 25 (52,9)                                                    | 24 (55,8)                     | 35 (56,5)                                        |
| поверхностный                         | 5 (9,8), p<0,05                                              | 9 (20,9)*                     | 7 (11,3)                                         |
| очаговый атрофический                 | 7 (13,7), p<0,05                                             | 5 (11,6)                      | 13 (20,9)                                        |
| диффузный атрофический                | 3 (5,9), p<0,05                                              | 2 (4,6)                       | 2 (3,2)                                          |
| рефлюкс-гастрит                       | 11 (21,6), p<0,05                                            | 6 (13,9)*                     | 3 (4,8)                                          |
| Полипы желудка                        | 4 (7,8), p <sub>1</sub> >0,05                                | 2 (4,6)                       | 3 (4,8)                                          |
| Язва желудка                          | 0                                                            | 0                             | 2 (3,2)                                          |
| Эрозии:                               |                                                              |                               |                                                  |
| острые                                | 2 (3,9), p <sub>1</sub> >0,05                                | 3 (6,9)*                      | 2 (3,2)                                          |
| хронические                           | 4 (7,8)                                                      | 4 (9,3)                       | 5 (8,1)                                          |
| Дуоденит                              | 11 (21,6), p <sub>1</sub> >0,05                              | 8 (18,6)*                     | 8 (12,9)                                         |
| Папиллит                              | 9 (17,6), p <sub>1</sub> >0,05                               | 5 (11,6)*                     | 5 (8,1)                                          |
| Дуоденогастральный рефлюкс            | 18 (35,3), p <sub>1</sub> >0,05                              | 13 (34)*                      | 15 (24,2)                                        |
| Эрозии и язвы ДПК                     | 4 (7,8)                                                      | 3 (6,9)                       | 3 (4,8)                                          |
| Рубцовая деформация привратника и ДПК | 5 (9,8)                                                      | 4 (9,3)                       | 6 (9,7)                                          |

\* Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ (p<0,05).

p<sub>1</sub> — показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, 1–3 года после операции (p<0,05).

без атрофии (30,5%), регенераторная гиперплазия покровного эпителия (47,3%), дисплазия 1–2-й степени (4,65%) и кишечная метаплазия СОЖ (11,6%). С увеличением срока, прошедшего после операции, от 3 лет и более достоверно чаще встречались атрофия желез (9,8%), кишечная метаплазия (17,6%) и дисплазия желудочного эпителия 1–2-й степени (7,8%).

Гистологические изменения СО ДПК в период от 1 до 3 лет, прошедших после операции, соответствовали умеренной атрофии в 25,3% случаев, лимфоцитарной инфильтрации — в 9,1%. В сроки более 3 лет субатрофический дуоденит обнаруживался в 25,5%, чаще встречалась лимфоцитарная инфильтрация (15,7%), были выявлены признаки желудочной метаплазии (3,9%). Учитывая высокую частоту ДГР и рефлюкс-гастрита у больных, перенесших холецистэктомию, можно полагать, что агрессивное действие содержимого ДПК с высокой концентрацией преждевременно деконъюгированных желчных кислот является одним из важных факторов риска развития и поддержания воспалительных, дистрофических и диспластических изменений СОЖ.

Обсемененность СОЖ *H. pylori* у пациентов, перенесших холецистэктомию, существенно отличалась от таковой при ЖКБ: в период от 1 до 3 лет после операции — 20,2%, более 3 лет — 18,9%, при ЖКБ — 35,3%. Полученные данные соответствуют опубликованным в литературе сведениям об ингибирующем влиянии желчных кислот дуоденального рефлюктата на *H. pylori* [3]. В связи с частичной или полной атрофией желудочных желез снижается также слизеобразование, что может ограничивать «среду обитания» микроорганизма [18].

Иммуноферментный анализ показал повышение концентрации провоспалительных ИЛ в различные сроки после холецистэктомии по сравнению со значениями, выявленными как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ЖКБ (рис. 2). С увеличением срока, прошедшего после операции, отмечалось повышение концентрации провоспалительных ИЛ (в 1,2 раза для ИЛ-1, в 3,3 раза для ИЛ-8). Кроме того, в сроки более 3 лет после хирургического вмешательства значительно увеличивалась активность противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с

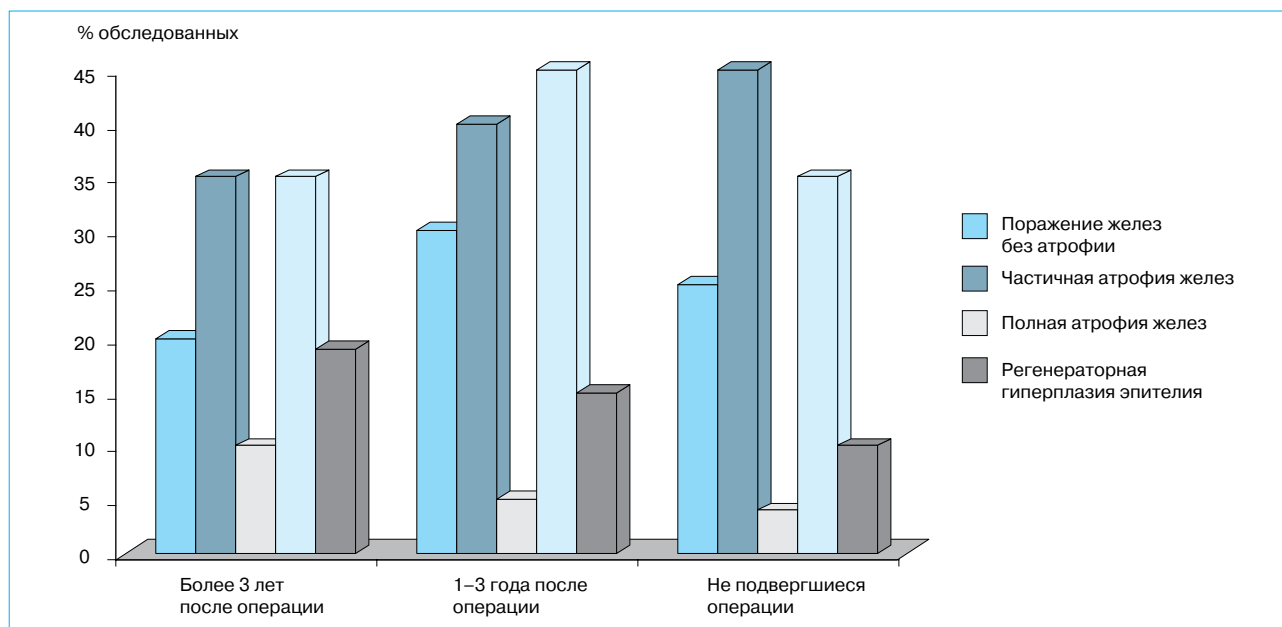


Рис. 1. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у пациентов в различные сроки после холецистэктомии

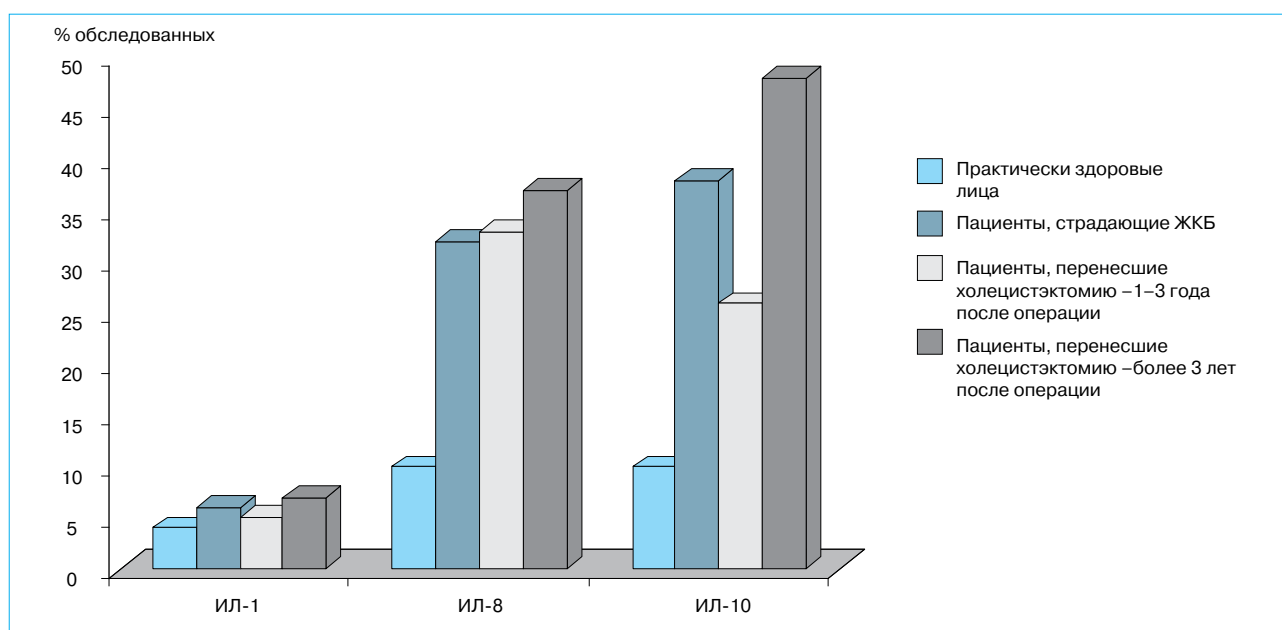


Рис. 2. Концентрация интерлейкинов в сыворотке крови у больных, перенесших холецистэктомию

показателями контрольной группы (в 4,7 раза) и со значениями у пациентов, наблюдавшихся в период от 1 до 3 лет (в 1,8 раза).

Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией ИЛ-1, ИЛ-8 в крови и степенью лейкоцитарной инфильтрации СОЖ (в ранние сроки  $r_{\text{ИЛ-1}}=+0,322$  и  $r_{\text{ИЛ-8}}=+0,389$ , в поздние  $+0,315$  и  $+0,374$  соответственно). Это можно объяснить способностью провоспалительных ИЛ усиливать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. С другой стороны, сами лейкоциты (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и др.) являются продуцентами цитокинов, в частности ИЛ-1 и

ИЛ-8, что усугубляет течение воспалительного процесса [2]. Очевидно, что цитокиновый дисбаланс играет важную роль в инициации и поддержании воспаления в СОЖ, а сами показатели концентрации ИЛ-1 и ИЛ-8 могут использоваться как дополнительные малоинвазивные маркёры активности воспалительного процесса в СОЖ у лиц с отсутствием ЖП.

При биохимическом исследовании сыворотки крови у пациентов, перенесших холецистэктомию, были выявлены признаки обменно-дистрофических нарушений соединительной ткани (рис. 3). В сроки от 1 до 3 лет после операции отмечалось

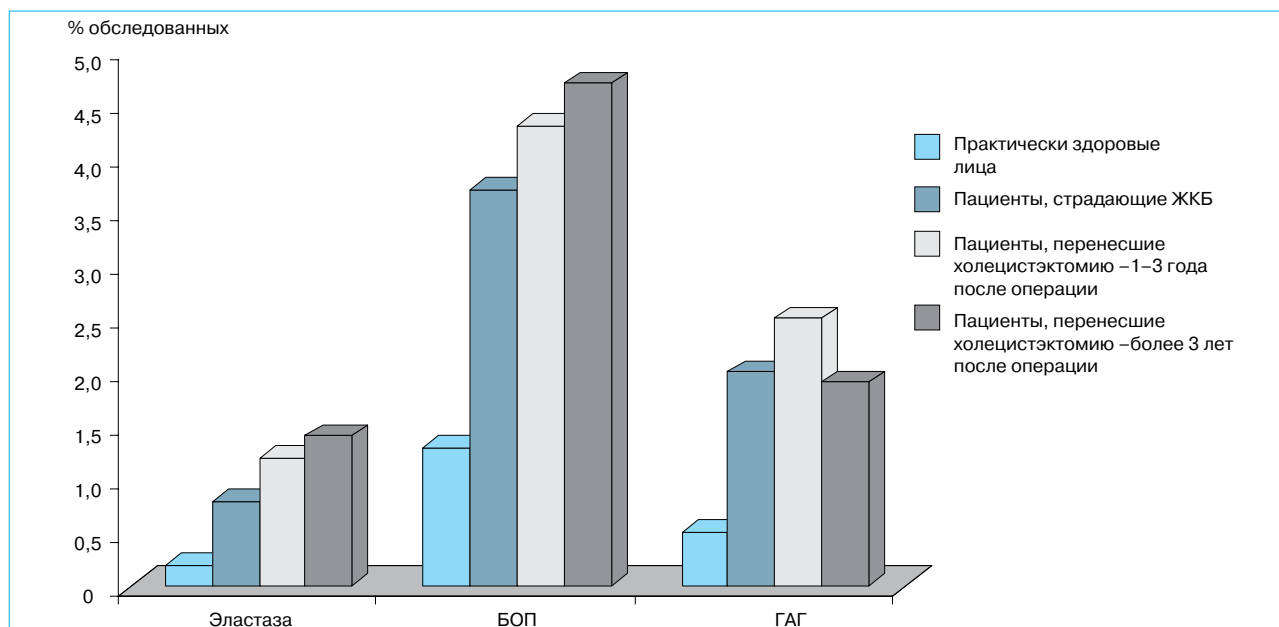


Рис. 3. Концентрация маркёров деструкции и репарации соединительной ткани в сыворотке крови у больных, перенесших холецистэктомию

повышение концентрации маркёров воспалительно-деструктивных процессов: эластазы – в 1,5 раза по сравнению с показателями при ЖКБ и в 7,3 раза по сравнению со значениями у практически здоровых лиц. Содержание БОП увеличивалась в 3 раза по сравнению с контрольной группой, показатели ГАГ у больных, перенесших холецистэктомию, и у пациентов с ЖКБ не имели достоверных различий, но превышали в 3 раза соответствующие значения у практически здоровых лиц. Наиболее выраженные изменения регистрировались через 3 и более года после холецистэктомии в виде достоверно значимого повышения уровня эластазы (в 8 раз по сравнению с контрольной группой) и БОП (в 3,6 раза). Уровень ГАГ при этом был повышен незначительно и не имел достоверных различий с группой сравнения.

Была определена корреляция между концентрацией эластазы сыворотки крови и поверхностным гастритом (в сроки от 1 до 3 лет после операции  $r=+0,421$ , более 3 лет  $r=+0,311$ ), наличием язвенных дефектов (в сроки от 1 до 3 лет  $r=+0,745$ , более 3 лет  $r=+0,623$ ). Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией эластазы и степенью лейкоцитарной инфильтрации СОЖ (в период от 1 до 3 лет  $r=+0,711$ , более 3 лет  $r=+0,311$ ), уровнем ИЛ-8 (в сроки от 1 до 3 лет  $r=+0,452$ , более 3 лет  $r=+0,521$ ). Также найдена корреляционная связь между уровнем БОП и выраженностью атрофии СОЖ ( $r=+0,571$ ) у пациентов в отдаленные сроки после операции.

Известно, что нейтрофильные лейкоциты в составе воспалительного инфильтрата выделяют ИЛ и высвобождают протеолитические ферменты, в

том числе эластазу, которая обладает способностью индуцировать выработку ИЛ и участвует в деструктивных процессах соединительной ткани [12]. Выявленные изменения маркёров деструкции и репарации соединительной ткани отражают их участие в механизмах развития патологии ЭГДЗ. Повышенный уровень эластазы в крови способствует поддержанию и усугублению деструктивно-воспалительных процессов СО ЭГДЗ. В более поздние сроки после холецистэктомии наряду с персистенцией активного воспаления увеличивается концентрация маркёров репарации, косвенно отражающих усиление синтеза коллагена и фибриллогенеза [13, 16].

По результатам суточной рН-метрии, у пациентов, перенесших холецистэктомию, «кислые» и «щелочные» рефлюксы в пищевод встречались в 2,5 раза чаще, чем эндоскопические и морфологические признаки эзофагита (табл. 3). Установлено, что с увеличением срока, прошедшего после операции, возрастала частота ДГР, ДГЭР, уменьшалась частота ГЭР. В отдаленные сроки достоверно реже регистрировалась гиперацидность, чаще – гипо- и анацидность. В период от 1 до 3 лет после операции выявлена корреляция между снижением кислотопродукции и поверхностным гастритом ( $r=0,321$ ), в поздние сроки – с выраженностью атрофических изменений СОЖ ( $r=0,727$ ), наличием кишечной метаплазии ( $r=0,713$ ). Таким образом, с увеличением срока после холецистэктомии отмечается прогрессирование моторной и секреторной дисфункции, усугубляются атрофические дисрегуляторные изменения СО ЭГДЗ.

Результаты проведенного исследования позволили дополнить представления о механизмах

Таблица 3

Результаты суточной рН-метрии у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, абс. число (%)

| Результаты рН-метрии               | Пациенты, перенесшие холецистэктомию и наблюдавшиеся в сроки |                               | Пациенты с ЖКБ, не подвергавшиеся операции, n=62 |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                    | более 3 лет после операции, n=51                             | 1–3 года после операции, n=43 |                                                  |
| Гастроэзофагеальный рефлюкс        | 5 (9,8)*, p<0,05                                             | 8 (18,6)                      | 11 (17,7)                                        |
| Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс | 12 (23,5)*, p<0,05                                           | 5 (11,6)*                     | 3 (4,8)                                          |
| рН в желудке:                      |                                                              |                               |                                                  |
| нормацидность                      | 18 (35,3), p>0,05                                            | 17 (39,5)                     | 25 (40,3)                                        |
| гиперацидность                     | 9 (17,6)*, p<0,05                                            | 10 (23,3)*                    | 24 (38,7)                                        |
| гипоацидность                      | 20 (39,2)*, p<0,05                                           | 14 (32,5)*                    | 11 (17,7)                                        |
| анацидность                        | 4 (7,8)*, p<0,05                                             | 2 (4,6)                       | 2 (3,2)                                          |
| Дуоденогастральный рефлюкс         | (41,3)*                                                      | (37,2)*                       | (9,7)                                            |

\* Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ.

p – различие показателей со значениями в группе пациентов, перенесших холецистэктомию, 1–3 года после операции.

развития и прогрессирования патологии ЭГДЗ после операции по поводу ЖКБ. В связи с выпадением концентрационной функции ЖП слизистая оболочка желудка и ДПК постоянно подвергается агрессивному действию желчных кислот, развиваются рефлюкс-гастрит, дуоденит, появляются эрозии в антральном отделе желудка, язвенные дефекты в луковице ДПК, учащается ДГР. В ранние сроки после холецистэктомии в ответ на повреждение эпителиоцитов СО ЭГДЗ происходит повышенная выработка провоспалительных цитокинов, которые индуцируют миграцию лейкоцитов в СО ЭГДЗ за счет хемотаксиса [2, 14]. При наличии лейкоцитарной инфильтрации из нейтрофилов выделяется эластаза, которая приводит к деструкции соединительной ткани, повышает проницаемость сосудов и усиливает миграцию гранулоцитов. Кроме того, эластаза индуцирует и продукцию ИЛ, тем самым замыкая порочный круг патогенеза. С другой стороны, большинство лейкоцитов сами продуцируют ИЛ и тем самым способствуют поддержанию воспалительного процесса [16]. В отдаленные сроки после операции наряду с персистенцией активного воспаления компенсаторно увеличивается концентрация противовоспалительных ИЛ и маркёров репарации соединительной ткани, увеличивается синтез коллагена.

## Выводы

1. У больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, клинические признаки патологии эзофагогастроудоденальной зоны встречаются в 64%

случаев, отсутствуют — в 36%. К факторам, влияющим на частоту абдоминальных болей и симптомов желудочной диспепсии, относятся: длительность ЖКБ более 6 лет, частота обострений хронического калькулезного холецистита до операции более 5 раз год, а также сроки, прошедшие после холецистэктомии от 3 лет и более.

2. Эндоскопические признаки патологии эзофагогастроудоденальной зоны наблюдаются у 95,3% пациентов, перенесших холецистэктомию, при наличии симптомов диспепсии и у 81,4% — без них. В сроки от 3 лет и более после операции увеличивается частота рефлюкс-гастрита, очагового и мультифокального атрофического гастрита, дуоденогастрального рефлюкса, хронического дуоденита; в СОЖ прогрессируют явления атрофии желез, кишечной метаплазии и дисплазии 1–2-й степени.

3. Воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки эзофагогастроудоденальной зоны у пациентов, перенесших холецистэктомию, возникают и прогрессируют на фоне дисбаланса цитокинов и метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови.

4. После операции холецистэктомии усугубляется секреторная и моторная дисфункция эзофагогастроудоденальной зоны: достоверно чаще регистрируются снижение секреции соляной кислоты, дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

5. Пациенты, перенесшие холецистэктомию, должны находиться в группе диспансерного наблюдения и направленного терапевтического воздействия.

## Список литературы

1. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. и др. Синдром диспепсии после холецистэктомии // Материалы 5-го съезда науч. об-ва гастроэнтерологов России 3–6 февраля 2005 г. — М., 2005. — С. 325–327.
2. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Протопопова О.Б. Изучение цитокинового профиля у больных язвенной болезнью желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 5 (прил. 15). — С. 17–19.
3. Волков В.С., Колесникова И.Ю., Беляева Г.С. и др. Дуоденогастральный рефлюкс при кислотозависимых заболеваниях // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5 (прил. 17). — С. 22–25.
4. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчно-каменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 26–32.
5. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consilium medicum. Приложение «Гастроэнтерология». — 2006. — № 2. — С. 49–53.
6. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом // Материалы 5-го Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003» // Гастроэнтерология СПб, 2003. — С. 2–3.
7. Лея Ю.Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. — 1996. — № 3. — С. 13–16.
8. Логинов А.С., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Внутривентрикулярная рН-метрия. Значение метода в терапии язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 1. — С. 22–29.
9. Львова М.А. Качество жизни больных в отдаленные сроки после холецистэктомии // Материалы 5-го съезда науч. об-ва гастроэнтерологов России 3–6 февраля 2005 г. — М., 2005. — С. 356–357.
10. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 1. — С. 81–91.
11. Рапопорт С.И., Лакин А.А., Трифонов М.М. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 208 с.
12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
13. Слуцкий Л.И. Новое о структурных компонентах соединительной ткани и базальных мембран // Успехи соврем. биол. — 1984. — Т. 97, вып. 3. — С. 116–130.
14. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. — М.: Анархасис, 2003. — 96 с.
15. Циммерман Я.С., Кунстман Т.Г. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему // Клин. мед. — 2006. — № 8. — С. 4–11.
16. Шехтер А.Б., Берченко Г.Н. Фибробласты и развитие соединительной ткани: ультраструктурные аспекты биосинтеза фибриллогенеза и катаболизма коллагена // Арх. патол. — 1979. — С. 70–80.
17. Юпатов С.И., Божко Г.Г., Лазарчук В.В. Моторно-эвакуаторная функция двенадцатиперстной кишки у больных хроническим калькулезным холециститом // Здравоохр. Белоруссии. — 1990. — № 1. — С. 7–9.
18. Ягмур В., Мельниченко Л., Ягмур С. и др. Состояние пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных после холецистэктомии / Материалы Десятой Российской Гастроэнтерологической Недели 25–28 октября 2004 г. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 5. — С. 101.
19. Яковлев Г.А. Современная оценка точности определения кислотообразующей функции желудка методом внутрижелудочной рН-метрии // Мед. техн. — 2004. — № 6. — С. 20–23.

УДК 616.36-008.11-036.70

# Скрининговое обследование больных диффузными заболеваниями печени

И.Ю. Пирогова

(Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница № 8, Челябинск)

## Screening investigation of patients with diffuse liver diseases

I.Yu. Pirogova

**Цель исследования.** Предоставить данные по скрининговому обследованию больных при подозрении на диффузное заболевание печени, включающему в себя ряд рутинных методов, предусмотренных медицинскими стандартами.

**Основные положения.** В статье приведены результаты определения диагностической точности, чувствительности и специфичности рассматриваемых методов отдельно и при их интегральной оценке в сопоставлении с проведенной в последующем биопсией и эластометрией печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, цирроз печени, неинвазивные методы оценки фиброза, ультразвуковая доплерография, эластометрия печени.

**Aim of investigation.** To present data on screening investigation of patients at suspicion for diffuse liver disease, including series of routine methods specified by medical standards.

**Original positions.** Article presents data on diagnostic accuracy, sensitivity, specificity of taken into account methods both separately and at integrated application in comparison to subsequent biopsy and liver elastometry.

**Key words:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, non-invasive methods of evaluation of fibrosis, ultrasound Doppler ultrasonography, elastometry of the liver.

Длительное латентное течение хронических диффузных заболеваний печени (ДЗП) обуславливает отсутствие значимой клинической симптоматики. Достаточно часто патология печени выявляется при случайном биохимическом и ультразвуковом исследовании. Для определения дальнейшей диагностической и лечебной тактики необходима интеграция этих данных. Главный вопрос, который стоит перед клиницистом: какова тяжесть поражения печени, определяемая выраженностью фиброза печени (ФП), нуждается ли пациент в дообследовании, проведении биопсии [1].

За последнее десятилетие разработан ряд методов неинвазивной оценки стадии ФП при первичном обследовании больных с подозрением на ДЗП

(табл. 1). Для оценки содержания фиброзной ткани в печени предложены отдельные показатели (количество тромбоцитов) и их различные соотношения (коэффициент де Ритиса, АПРИ, Forns, MDA, GUCI и др.), доступные в клинической практике. Их именуют суррогатными маркерами ФП [9]. В основном они разрабатывались на группах больных с HCV-инфекцией по принципу «гепатит или цирроз», результаты их информативности при HBV-инфекции мало изучены. Исследованы возможности истинных маркеров ФП (коллагеназы и их ингибиторы, продукты синтеза коллагена, гликопротеидов и полисахаридов). Однако они неспецифичны и могут отражать процессы, происходящие в других органах и системах. Комбинированные системы оценки ФП,

Пирогова Ирина Юрьевна — кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог-гепатолог Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 8», г. Челябинск. Контактная информация для переписки: irina\_pirogova@inbox.ru; 454071, г. Челябинск, ул. Горького, 28

Таблица 1

## Неинвазивные методы оценки фиброза

| Автор               | Показатель                                                                                                                                    | Метод      |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Poynard, 1991       | Протромбин, ГГТП, аполипопротеин А                                                                                                            | PGA        |
| Bonacini, 1997      | АсАТ/АлАТ, тромбоциты, протромбин                                                                                                             | Fibrotest  |
| Imbert-Bismut, 2001 | Билирубин, ГГТП, гаптоглобин, $\alpha$ 2-микроглобулин, аполипопротеин А                                                                      |            |
| Luo, 2002           | Глобулины/альбумины, тромбоциты, АсАТ/АлАТ                                                                                                    | Forns      |
| Forns, 2002         | Возраст, ГГТП, холестерин, тромбоциты                                                                                                         |            |
| Kaul, 2002          | Пол, телеангиоэктазии, АсАТ, тромбоциты                                                                                                       | APRI       |
| Wai, 2003           | АсАТ/тромбоциты                                                                                                                               |            |
| Sud, 2004           | Возраст, АсАТ, холестерин, инсулинорезистентность, алкоголь                                                                                   | Fibrospect |
| Lainé, 2004         | Гиалуриновая кислота, трансферрин                                                                                                             |            |
| Rosenberg, 2004     | Возраст, гиалуриновая кислота, коллаген IV и VI типов, ламинин, N-терминал пропептида проколлагена-III, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 | Hepascore  |
| Patel, 2004         | Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, $\alpha$ 2-микроглобулин, гиалуриновая кислота                                                         |            |
| Leroy, 2004         | Ламинин, N-терминал пропептида проколлагена-III, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1                                                        | Fibrometre |
| Hui, 2005           | Индекс массы тела, тромбоциты, альбумин, билирубин                                                                                            |            |
| Lok, 2005           | АсАТ/АлАТ, тромбоциты, МНО                                                                                                                    | GUCI       |
| Adams, 2005         | Билирубин, ГГТП, гиалуриновая кислота, $\alpha$ 2-микроглобулин, возраст, пол                                                                 |            |
| Cales, 2005         | АсАТ, тромбоциты, протромбин, гиалуриновая кислота, мочевины, возраст                                                                         | MDA        |
| Islam, 2005         | АсАТ, протромбиновое время, тромбоциты                                                                                                        |            |
| Attala, 2006        | Альбумин, тромбоциты, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ                                                                                          |            |

основанные на сочетанном применении истинных и суррогатных маркёров фиброза (Fibrospect 2, Hepascore, Fibrotest и др.), считаются более информативными в определении выраженного ФП и *цирроза печени* (ЦП) за счет увеличения специфичности [3, 5]. В ряде работ показана высокая диагностическая точность этих методов, составляющая 80% для диагностики выраженного ФП и 92% при наличии ЦП [1]. Между тем определение истинных маркёров фиброза в практическом здравоохранении затруднено.

Процесс фиброгенеза изменяет структуру и физические свойства ткани печени. Визуализация этих изменений возможна с помощью косвенных или прямых методов. К косвенным методам оценки плотности печени относят определение скорости кровотока в портальной системе, которая меняется в зависимости от показателя плотности [4, 6–8]. К прямым методам оценки плотности печени, определяемой в кПа, относят *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) и *ультразвуковую эластографию печени* (УЭП) с помощью аппарата FibroScan («EchoSens», Франция) [4]. Исходя из реалий клинической практики, можно констатировать, что МРТ и УЭП не являются доступными методами обследования, тем более на этапе скрининга.

Чувствительность и специфичность рассматриваемых методов различна в зависимости от стадии ФП. Поэтому при первичном обследовании больного необходимо применение не менее двух методов [1, 3, 5]. Актуальным представляется разработка интегральной оценки результатов рутинных методов обследования, отражающих структурные изменения органа (по данным комплексного УЗИ с доплерометрией, денситометрией ткани печени) и функциональные отклонения (по данным биохимического исследования, коагулограммы).

**Цель исследования:** разработать метод диагностики ФП, основанный на интегральной оценке стандартных методов обследования, и сравнить с информативностью предложенных ранее методов неинвазивной оценки ФП.

### Материал и методы исследования

Обследовано 450 больных — 319 HCV RNA-положительных и 131 HBV DNA-положительный. Из них 242 мужчины и 208 женщин в возрасте от 18 до 60 лет. Больным проведены исследования: общеклиническое, биохимическое (с определением коэффициента де Ритиса, теста APRI, Forns, MDA, GUCI), коагулограмма, вирусологическое (методом ПЦР), *биопсия печени* (БП) с мор-

Таблица 2

Результаты дискриминантного анализа при HCV-инфекции, коэффициенты канонической дискриминантной функции

| Показатель                                            | Функция |        |
|-------------------------------------------------------|---------|--------|
|                                                       | 1       | 2      |
| Возраст, годы                                         | 0,021   | 0      |
| Дисперсность ткани печени по данным АГК, %            | 0,030   | 0,092  |
| Линейная скорость кровотока в портальной вене, см/мин | 0,040   | 0,090  |
| Объемная скорость кровотока, л/мин:                   |         |        |
| в портальной вене                                     | 0,581   | –2,101 |
| в селезеночной вене                                   | 4,962   | –0,865 |
| Спленопортальный индекс, %                            | 4,961   | 0,732  |
| Площадь селезенки, см <sup>2</sup>                    | 0,019   | –0,010 |
| ГГТП, ед./л                                           | 0,004   | 0,002  |
| Холестерин, ммоль/л                                   | –0,274  | 0,094  |
| АсАТ, ед./л                                           | 0,005   | 0,005  |
| АлАТ, ед./л                                           | –0,004  | 0,000  |
| Щелочная фосфатаза, ед./л                             | 0,003   | –0,001 |
| Время рекальцификации плазмы, с                       | 0,166   | –0,120 |
| Длительность кровотечения, мин                        | 0,216   | 0,894  |
| Константа                                             | –13,210 | –2,491 |

фологической верификацией диагноза и определением *индекса гистологической активности* (ИГА) по Knodell и степени ФП по METAVIR и Ishak, исключая группу больных ЦП с наличием *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП) и после кровотечений из них, эндоскопическое с определением степени ВРВП, *ультразвуковая доплерография* (УЗДГ) вен портальной системы, *амплитудная гистография с калибровкой* – АГК (УЗ-сканер CUB525 Hitachi). При УЗДГ наличие портальной гипертензии оценивалось по размерам *портальной и селезеночной вен* (ПВ и СВ), *линейной и объемной скорости кровотока* (ЛСК и ОСК) в ПВ и СВ, *спленоренальному индексу* (СПИ). При АГК оценивали уровень яркости (МД) и дисперсности – % МОДЕ, характеризующие соотношение стромальных и паренхиматозных элементов. УЭП с определением показателя в кПа проведена на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция). Таким образом, в исследуемую группу вошли 266 больных *хроническим гепатитом С* – ХГС (по стадиям фиброза: F0 – 48, F1 – 132, F2 – 62, F3 – 24), 53 пациента с ЦП в исходе ХГС (31 – без ВРВП, 22 – с ВРВП). HBV DNA-положительные пациенты распределились следующим образом: 103 больных *хроническим гепатитом В* – ХГВ (по стадиям фиброза: F0 – 29, F1 – 24, F2 – 24, F3 – 26), 28 пациентов с ЦП в исходе ХГВ (14 – без наличия ВРВП, 14 – с ВРВП). Исключены пациенты с *индексом массы тела* (ИМТ) более 30, *алкогольным, лекарственным поражением печени*, а также имеющие легочную, сердечную, почечную

недостаточность выше 1-й степени. Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ Statistica-6, SPSS-10.

### Результаты исследования

Учитывая небольшие межгрупповые различия как при HCV-, так и при HBV-инфекции, решено разделить пациентов на три большие группы:

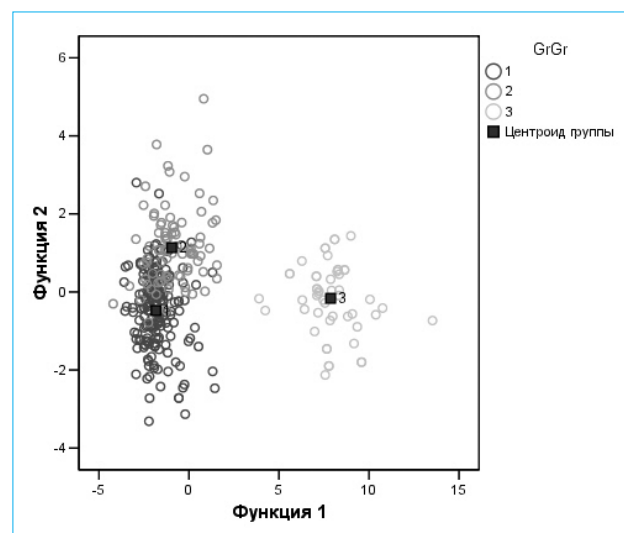


Рис. 1. Результаты распределения пациентов с легким (1-я группа), умеренным и тяжелым (2-я группа) фиброзом и циррозом печени (3-я группа) при HCV-инфекции с определением центроидов групп по результатам дискриминантного анализа

Таблица 3

Предсказанная принадлежность к группе с легким (1-я группа), умеренным и тяжелым (2-я группа) фиброзом и циррозом печени (3-я группа) при HCV-инфекции по частоте (количество больных) и в процентном соотношении

| Исходные наблюдения                                                  | Группа больных | Предсказанная принадлежность к группе |      |       | Итого |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|------|-------|-------|
|                                                                      |                | 1,00                                  | 2,00 | 3,00  |       |
| Частота                                                              | 1-я            | 169                                   | 12   | 0     | 181   |
|                                                                      | 2-я            | 28                                    | 58   | 0     | 86    |
|                                                                      | 3-я            | 0                                     | 0    | 52    | 52    |
| %                                                                    | 1-я            | 93,4                                  | 6,6  | 0     | 100,0 |
|                                                                      | 2-я            | 32,6                                  | 67,4 | 0     | 100,0 |
|                                                                      | 3-я            | 0                                     | 0    | 100,0 | 100,0 |
| 87,5% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно |                |                                       |      |       |       |

Таблица 4

Результаты дискриминантного анализа при HBV-инфекции, коэффициенты канонической дискриминантной функции

| Показатель                                             | Функция |        |
|--------------------------------------------------------|---------|--------|
|                                                        | 1       | 2      |
| Длительность заболевания, годы                         | 0,367   | 0,074  |
| Возраст, лет                                           | −0,030  | 0,080  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                 | 0,177   | −0,364 |
| Плотность печени по данным АГК, ед.                    | −0,156  | 0,172  |
| Объемная скорость кровотока в портальной вене, л/мин   | −2,284  | −2,921 |
| Диаметр селезеночной вены, мм                          | 0,003   | 0,470  |
| Объемная скорость кровотока в селезеночной вене, л/мин | 3,030   | −3,513 |
| Площадь селезенки, см <sup>2</sup>                     | 0,066   | −0,076 |
| Коэффициент де Ритиса                                  | 1,336   | 2,183  |
| Холестерин, моль/л                                     | −0,333  | −0,664 |
| Щелочная фосфатаза, ед./л                              | 0,003   | 0,011  |
| Фибриноген, г/л                                        | −5,502  | −5,612 |
| ПТИ, %                                                 | −0,072  | 0,029  |
| Тромбиновое время, с                                   | 0,131   | 0,438  |
| Константа                                              | 6,298   | 1,178  |

1) легкий ФП (F0–1), 2) умеренный и тяжелый ФП (F2–3), 3) ЦП (F4). Разделение на указанные группы определило дальнейшую лечебную тактику.

Проведение дискриминантного анализа позволило выделить наиболее значимые константы для распределения больных на перечисленные группы. При HCV-инфекции (табл. 2) таковыми оказались ОСК – ПВ, ОСК – СВ, СПИ. Использование коэффициентов канонической дискриминантной функции позволяет при HCV-инфекции распределить пациентов в группы с легким (1-я группа), умеренным и тяжелым (2-я группа) ФП и ЦП (3-я группа) с определением центроидов групп в графическом варианте (рис. 1). При HCV-инфекции предсказанная принадлежность к 1-й группе 93,4%, ко 2-й группе 67,4%, к 3-й группе 100%

(табл. 3). При HBV-инфекции наиболее весомыми показателями для распределения по группам явились ОСК – ПВ, ОСК – СВ, коэффициент де Ритиса, уровень фибриногена крови (табл. 4). В графическом варианте распределение больных с легким (4-я группа), умеренным и тяжелым (5-я группа) ФП и ЦП (6-я группа) при HBV-инфекции с определением центроидов групп представлено на рис. 2. Предсказанная принадлежность к 4, 5, 6-й группам составила 96,2, 96, 100% соответственно (табл. 5).

Сравнительный анализ чувствительности и специфичности предложенных ранее биохимических тестов неинвазивной оценки фиброза (APRI, Forns, MDA, GUCI) и УЭП на аппарате FibroScan при HCV-инфекции показал высокую информативность MDA (в отсутствие ЦП) при легком

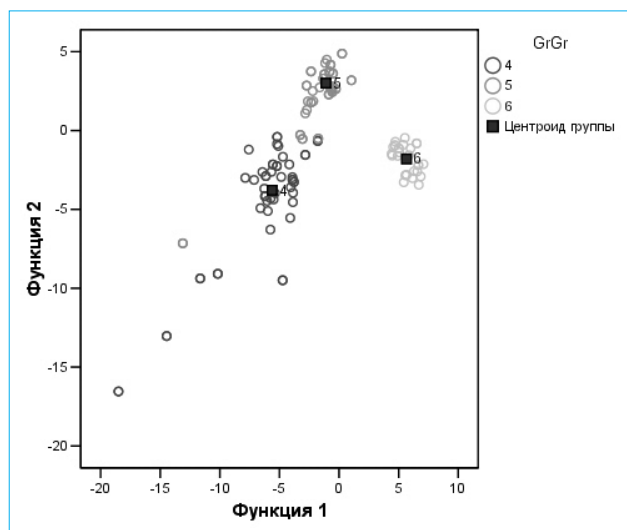


Рис. 2. Результаты распределения пациентов с легким (4-я группа), умеренным и тяжелым (5-я группа) фиброзом и циррозом печени (6-я группа) при HBV-инфекции с определением центроидов групп по результатам дискриминантного анализа

ФП (AUROC 0,669, ДИ 0,607–0,730) и резкое снижение чувствительности и специфичности на стадии цирроза (AUROC 0,041, ДИ 0,015–0,067) – рис. 3–5, табл. 6–8. Таким образом, предложенная диагностическая модель позволяет четко дифференцировать ХГ и ЦП. Чувствительность и специфичность УЭП имела обратную тенденцию (рис. 6–8, табл. 9–11): при легком ФП – AUROC 0,092 (ДИ 0,055–0,128), с нарастанием при умеренном и тяжелом ФП – AUROC 0,658 (ДИ 0,595–0,722) и ЦП – AUROC 1,000 (ДИ 1,000–1,000). Диагностическая точность остальных биохимических тестов (APRI, Forns, GUCI) невысока на стадии ХГ (AUROC не превышает 0,7), но достаточно значительна на стадии ЦП (соответственно AUROC 0,894; 0,948; 0,951).

При HBV-инфекции отмечается также высокая информативность MDA в диагностике легкого ФП

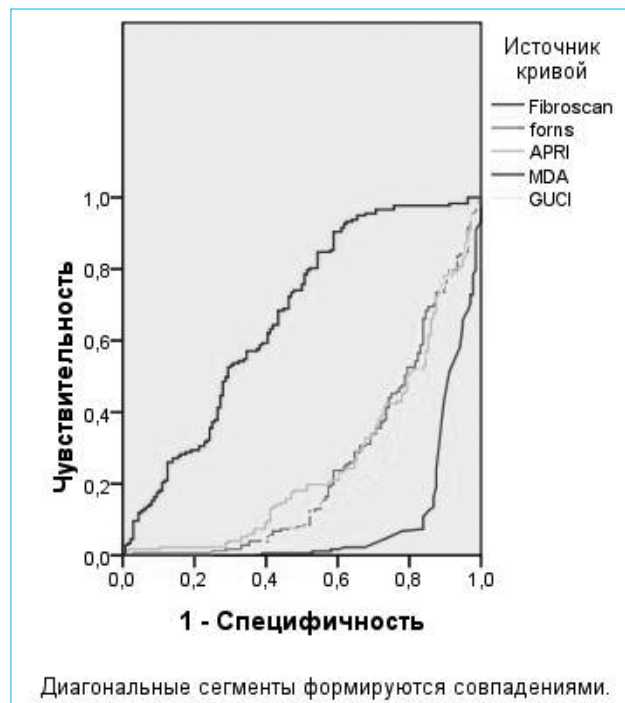


Рис. 3. Сравнительный анализ ROC-кривых эластографии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с легким фиброзом при HCV-инфекции

(AUROC 0,776, ДИ 0,697–0,855) и неинформативность при ЦП (AUROC 0,040, ДИ 0,007–0,730). Диагностические возможности УЭП нарастают от AUROC 0,040 (ДИ 0,007–0,730) при легком ФП до AUROC 1,000 (ДИ 1,000–1,000) – при ЦП. Значения других диагностических тестов (APRI, Forns, GUCI) становятся прогностически ценными на стадии ЦП (соответственно AUROC 0,805; 0,716; 0,840).

Таблица 5

Предсказанная принадлежность к группе с легким (4-я группа), умеренным и тяжелым (5-я группа) фиброзом и циррозом печени (6-я группа) при HBV-инфекции по частоте (количество больных) и в процентном соотношении

| Исходные наблюдения                                                  | Группа больных | Предсказанная принадлежность к группе |      |       | Итого |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|------|-------|-------|
|                                                                      |                | 4,00                                  | 5,00 | 6,00  |       |
| Частота                                                              | 4-я            | 50                                    | 2    | 0     | 52    |
|                                                                      | 5-я            | 2                                     | 48   | 0     | 50    |
|                                                                      | 6-я            | 0                                     | 0    | 28    | 28    |
| %                                                                    | 4-я            | 96,2                                  | 3,8  | 0     | 100,0 |
|                                                                      | 5-я            | 4,0                                   | 96,0 | 0     | 100,0 |
|                                                                      | 6-я            | 0                                     | 0    | 100,0 | 100,0 |
| 96,9% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно |                |                                       |      |       |       |

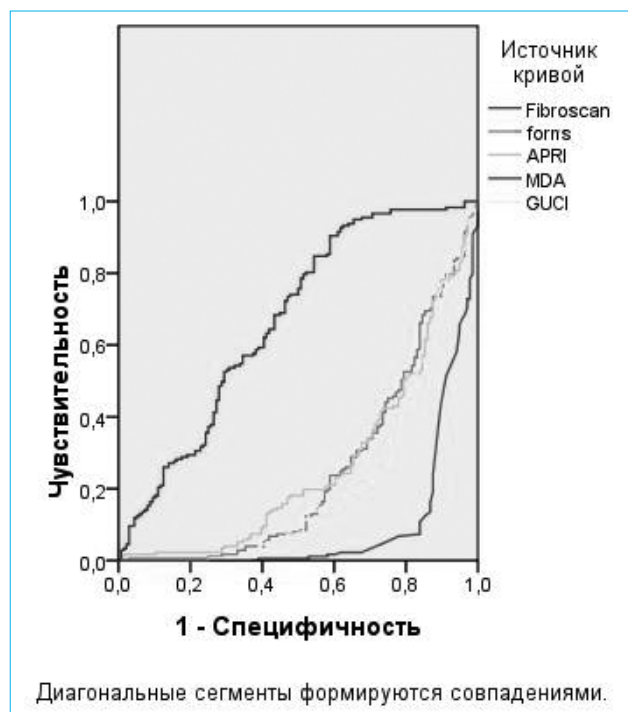


Рис. 4. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с умеренным и тяжелым фиброзом при HCV-инфекции

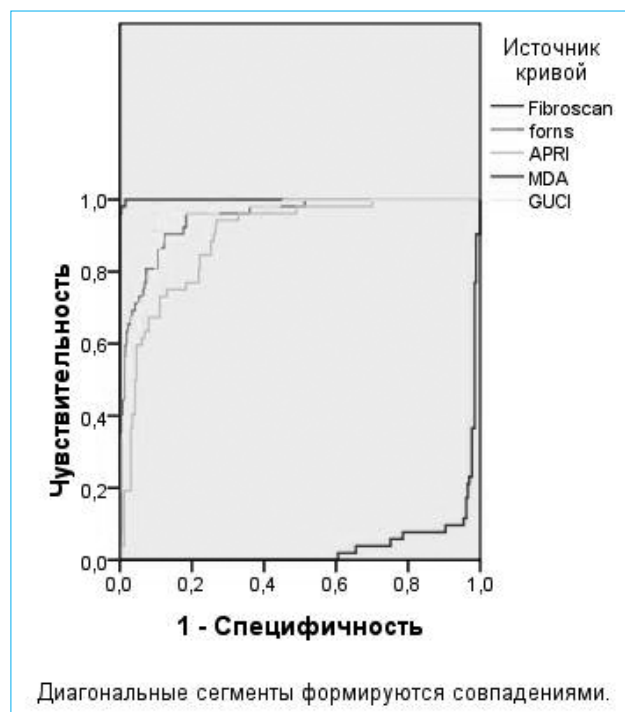


Рис. 5. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с циррозом печени при HCV-инфекции

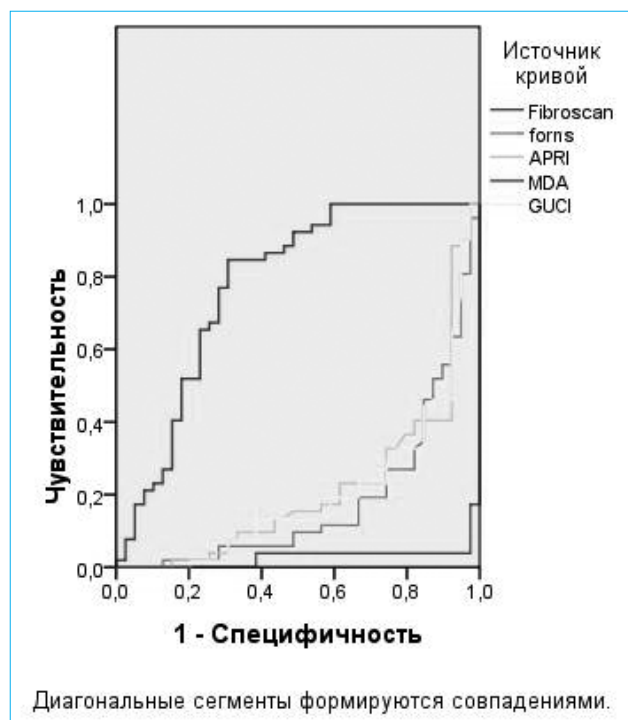


Рис. 6. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с легким фиброзом при HBV-инфекции

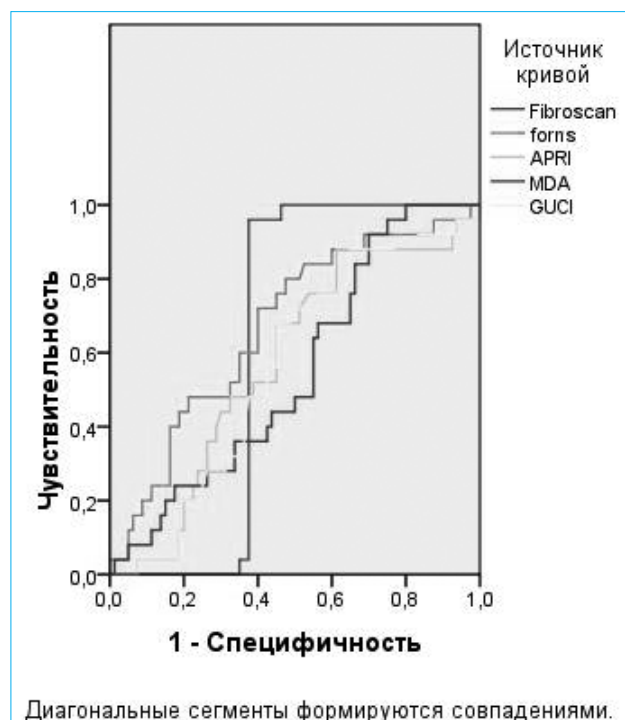


Рис. 7. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с умеренным и тяжелым фиброзом при HBV-инфекции

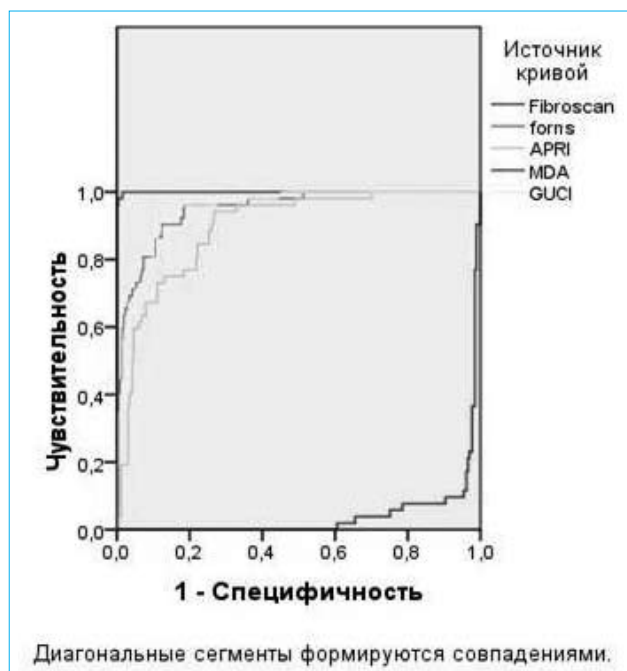


Рис. 8. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (тесты APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с циррозом печени при HBV-инфекции

## Обсуждение результатов исследования

Интегральная оценка сочетания рутинных биохимических тестов и данных УЗИ с доплерографией вен портальной системы при HCV-инфекции позволила с высокой предсказательной способностью выделить не только больных ЦП (что обычно трудностей не вызывает), но и пациентов с легким ФП, достоверно диагностируемым только по данным БП. Это определяет тактику ведения больного — возможность воздержаться от биопсии, назначить динамическое наблюдение. Что касается умеренного и тяжелого ФП (F2–3 по METAVIR), предсказательная способность метода приближается к 70%, обеспечивая у  $2/3$  пациентов точность диагностики стадии фиброза. Более низкий процент распознавания стадии ФП при HCV-инфекции на указанной стадии, вероятнее всего, связан с отсутствием корреляции результатов биохимических проб и процесса фиброгенеза в печени. Этой группе пациентов необходимо применение других методов неинвазивной диагностики ФП — УЭП или БП.

При HBV-инфекции предсказанная принадлежность к группе с легким, тяжелым ФП и ЦП — более 90%. Это позволяет с высокой диа-

Таблица 6

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (тесты APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления легкого фиброза при HCV-инфекции

| Тестовые переменные | Площадь | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ |                 |
|---------------------|---------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
|                     |         |                    |                            | Нижняя граница         | Верхняя граница |
| FibroScan           | 0,092   | 0,019              | 0                          | 0,055                  | 0,128           |
| Forns               | 0,248   | 0,029              | 0                          | 0,192                  | 0,304           |
| APRI                | 0,262   | 0,029              | 0                          | 0,206                  | 0,319           |
| MDA                 | 0,669   | 0,032              | 0                          | 0,607                  | 0,730           |
| GUCI                | 0,214   | 0,027              | 0                          | 0,161                  | 0,268           |

Таблица 7

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (тесты APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления умеренного и тяжелого фиброза при HCV-инфекции

| Тестовые переменные | Площадь | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ |                 |
|---------------------|---------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
|                     |         |                    |                            | Нижняя граница         | Верхняя граница |
| FibroScan           | 0,658   | 0,032              | 0                          | 0,595                  | 0,722           |
| Forns               | 0,499   | 0,035              | 0,978                      | 0,430                  | 0,567           |
| APRI                | 0,519   | 0,035              | 0,599                      | 0,450                  | 0,588           |
| MDA                 | 0,613   | 0,033              | 0,002                      | 0,549                  | 0,677           |
| GUCI                | 0,539   | 0,035              | 0,291                      | 0,470                  | 0,608           |

Таблица 8

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления цирроза печени при HCV-инфекции

| Тестовые переменные | Площадь под кривой |                    |                            |                        |                 |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
|                     | Площадь            | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ |                 |
|                     |                    |                    |                            | Нижняя граница         | Верхняя граница |
| FibroScan           | 1,000              | 0                  | 0                          | 0                      | 10,000          |
| Forns               | 0,948              | 0,015              | 0                          | 0,920                  | 0,977           |
| APRI                | 0,894              | 0,022              | 0                          | 0,851                  | 0,937           |
| MDA                 | 0,041              | 0,013              | 0                          | 0,015                  | 0,067           |
| GUCI                | 0,951              | 0,013              | 0                          | 0,926                  | 0,977           |

Таблица 9

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления легкого фиброза при HBV-инфекции

| Тестовые переменные | Площадь под кривой |                    |                            |                        |                 |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
|                     | Площадь            | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ |                 |
|                     |                    |                    |                            | Нижняя граница         | Верхняя граница |
| FibroScan           | 0,027              | 0,017              | 0                          | 0                      | 1,000           |
| Forns               | 0,179              | 0,038              | 0                          | 0,106                  | 0,253           |
| APRI                | 0,213              | 0,041              | 0                          | 0,132                  | 0,294           |
| MDA                 | 0,776              | 0,040              | 0                          | 0,697                  | 0,855           |
| GUCI                | 0,203              | 0,040              | 0                          | 0,124                  | 0,282           |

Таблица 10

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления умеренного и тяжелого фиброза при HBV-инфекции

| Тестовые переменные | Площадь под кривой |                    |                            |                        |                 |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
|                     | Площадь            | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ |                 |
|                     |                    |                    |                            | Нижняя граница         | Верхняя граница |
| FibroScan           | 0,623              | 0,054              | 0,019                      | 0,517                  | 0,728           |
| Forns               | 0,671              | 0,048              | 0,001                      | 0,577                  | 0,766           |
| APRI                | 0,573              | 0,051              | 0,161                      | 0,473                  | 0,674           |
| MDA                 | 0,549              | 0,051              | 0,348                      | 0,450                  | 0,648           |
| GUCI                | 0,559              | 0,051              | 0,263                      | 0,459                  | 0,658           |

Таблица 11

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления цирроза печени при HBV-инфекции

| Тестовые переменные | Площадь под кривой |                    |                            |                        |                 |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
|                     | Площадь            | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ |                 |
|                     |                    |                    |                            | Нижняя граница         | Верхняя граница |
| FibroScan           | 1,000              | 0                  | 0                          | 1,000                  | 1,000           |
| Forns               | 0,716              | 0,051              | 0                          | 0,615                  | 0,816           |
| APRI                | 0,805              | 0,044              | 0                          | 0,718                  | 0,892           |
| MDA                 | 0,040              | 0,017              | 0                          | 0,007                  | 0,073           |
| GUCI                | 0,840              | 0,040              | 0                          | 0,762                  | 0,917           |

гностической точностью выявить стадию фиброза. Ошибка при распределении по группам определялась при отсутствии активности по данным биохимических проб. Этим пациентам показана БП для определения не только стадии ФП, но и ИГА в целях уточнения показаний к противовирусной терапии.

Результаты применения УЭП доказывают ее несомненный приоритет в диагностике тяжелого ФП и ЦП как при HCV-, так и при HBV-инфекции. При легком фиброзе чувствительность и специфичность метода невысока, поэтому необходимы сочетание с другими неинвазивными тестами и проведение УЗДГ печени. При однонаправленных результатах двух и более тестов, указывающих на наличие легкого ФП и отсутствие портальной гипертензии по данным УЗДГ, можно в целом отказаться от проведения биопсии.

Оценка диагностических возможностей суррогатных маркеров фиброза по тестам APRI, Forns, GUCI, MDA представляет интерес ввиду их доступности и информативности: MDA — при легком фиброзе, APRI, Forns, GUCI — при тяжелом фиброзе и циррозе печени. Эти диагностические

модели позволяют с высокой предсказательной способностью дифференцировать стадии ХГ и ЦП. В отсутствие ЦП целесообразно их сочетание с УЭП. При разнонаправленных результатах оправдано проведение биопсии печени.

## Выводы

Диагностические возможности стандартных методов исследования (общеклинического, биохимического, УЗИ печени с доплерографией вен портальной системы) в случае их интегральной оценки при скрининговом обследовании больных как с HCV-, так и с HBV-инфекцией позволяют с высокой предсказательной способностью отнести пациентов в группы с легким, тяжелым ФП и ЦП. Это поможет определить лечебную тактику (прежде всего в отношении противовирусной терапии). Сочетанное применение тестов APRI, Forns, GUCI, MDA позволяет дифференцировать стадии легкого ФП и ЦП. УЭП является универсальной скрининговой методикой диагностики ФП при ее доступности. На ранних стадиях фиброза целесообразно сочетание ее с биохимическими тестами.

## Список литературы

1. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клин. гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
2. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. // Рос. мед. журн. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11–15.
3. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 45 с.
4. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43–52.
5. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клин. мед. — 2009. — № 9. — С. 40–45.
6. Bravo A.A., Sneath S.G., Shopra S. Liver biopsy // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 495–500.
7. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens // Am. J. Pathol. — 2006. — Vol. 125. — P. 710–721.
8. Rosenberg V.M., Voelker M., Thiel R. et al. European Liver Fibrosis Group. Serum makes detect the presence of liver fibrosis; a cohort study // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127. — P. 1704–1713.
9. Sneath S.G., Flamm S.L., Gordon F.D. et al. ACT/ALT ratio predicts cirrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 44–48.

УДК 616.33/342-002.44-005.1-085.243.4

## Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях

М.А. Евсеев, И.М. Клишин

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

### Antisecretory treatment efficacy by proton pump inhibitors at gastroduodenal ulcer bleedings

M.A. Evseyev, I.M. Klishin

**Цель обзора.** Дать оценку клинической эффективности антисекреторных препаратов при гастродуоденальных язвенных кровотечениях.

**Основные положения.** В качестве компонентов консервативного гемостаза парентеральные формы  $H_2$ -блокаторов продемонстрировали эффективность, статистически не отличающуюся от результатов плацебо. Мета-анализ 18 исследований установил, что непрерывная внутривенная инфузия омепразола достоверно снижает частоту повторной геморрагии. Парентеральное введение эзомепразола после проведенного эндоскопического гемостаза обеспечивает высокую эффективность в снижении частоты рецидивов язвенного кровотечения в первые 72 ч нахождения в стационаре, а также в течение последующих 7 и 30 сут.

**Заключение.** Обосновано использование в клинической практике у пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки после верифицированного эндоскопией состояния гемостаза продленного внутривенного введения эзомепразола с последующим переходом на пероральный прием препарата.

**Ключевые слова:** гастродуоденальные язвенные кровотечения, антисекреторные препараты,  $H_2$ -блокаторы, ингибиторы протонной помпы, фамотидин, омепразол, эзомепразол.

**The aim of review.** To assess clinical efficacy of antisecretory drugs at gastroduodenal ulcer bleedings.

**Original positions.** Parenteral forms of  $H_2$ -blockers as conservative hemostasis components showed efficacy which statistically does not differ from that of placebo. Metaanalysis of 18 studies revealed, that continuous intravenous infusion of omeprazole significantly reduces frequency of recurrent hemorrhage. Parenteral injection of esomeprazole after endoscopic hemostasis provides highly effective decrease in frequency of recurrent ulcer bleeding in the first 72 hs of hospital stay, as well as for the next 7 and 30 days.

**Conclusion.** Prolonged intravenous injection of esomeprazole with subsequent intake of the drug per os is proved for application in clinical practice for patients with bleeding stomach and duodenum ulcers after endoscopical verification of hemostasis.

**Key words:** gastroduodenal ulcerative bleedings, antisecretory drugs,  $H_2$ -blockers, proton pump inhibitors, famotidine, omeprazole, esomeprazole.

Евсеев Максим Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии ММА им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: dostax2002@mail.ru; 119240, Москва, Яузская, 11, ГКБ 23

К началу 1990-х годов фактом, доказанным теоретически и экспериментально, явилась необходимость создания при гастродуоденальных язвенных кровотечениях гипоацидной или анацидной интрагастральной среды для реализации агрегационного потенциала тромбоцитов, коагуляционного потенциала плазмы и предотвращения лизиса формирующегося тромба пепсином [5]. В 1980-е годы для снижения интрагастрального pH в клинике в подавляющем большинстве случаев назначались блокаторы  $H_2$ -рецепторов. Однако если для лечения неосложненной язвенной болезни такие препараты применялись более или менее успешно, то использование пероральных форм при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением, многим исследователям представлялось малоперспективным. Лишь с появлением парентеральной формы данных препаратов начали предприниматься попытки включения  $H_2$ -блокаторов в программу лечения пациентов с кровоточащими язвами. Первые отчеты, посвященные этим вопросам, были весьма оптимистичными. Тем не менее, с точки зрения принятых сейчас стандартов доказательной медицины, исследования 1980-х годов адекватными признать весьма затруднительно.

В 1992 г. в журнале «Lancet» был опубликован отчет группы авторов во главе с R.P. Walt о первом многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании по изучению эффективности парентеральной формы фамотидина при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях [19]. Исследование проводилось на клинической базе 67 хирургических стационаров Великобритании и Ирландии. Критерием включения в исследование служило наличие у пациентов язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением Forrest Ia-b и Forrest IIa-b.

После осуществления эндоскопического гемостаза больным, включенным при рандомизации в группу фамотидина ( $n=497$ ), препарат вводили вначале внутривенно болюсно в дозе 10 мг, а впоследствии в виде непрерывной инфузии со скоростью 3,2 мг/ч в течение 72 ч. Избранный режим был основан на ранее экспериментально доказанном повышении интрагастрального pH до 6 у большинства пациентов именно при указанном способе применения фамотидина. Лицам, включенным при рандомизации в группу плацебо

( $n=508$ ), после эндоскопического гемостаза внутривенно вводился физиологический раствор в аналогичном режиме.

Критериями оценки эффективности лечения являлись: общая летальность, число рецидивов кровотечения, необходимость оперативного вмешательства, связанная с повторной геморрагией. На фоне терапии фамотидином рецидив язвенного кровотечения развился в 23,9%, при введении плацебо — в 25,5% случаев. Экстренные оперативные вмешательства по поводу рецидива кровотечения были выполнены у 15,5% пациентов, получавших фамотидин, и у 17,1% получавших плацебо. Общая летальность в группе пациентов, получавших фамотидин, составила соответственно 6,2 и 5,0%. Очевидно, что достоверных различий в обследованных группах выявлено не было (табл. 1). Авторы отчета в заключение весьма дипломатично отметили, что «потенциально возможное угнетение желудочной секреции не находится в прямой зависимости с клиническим течением и результатами лечения пациентов с кровоточащими пептическими язвами». Однако если называть вещи своими именами, рассмотренное исследование показало, что при гастродуоденальной язвенной геморрагии эффективность терапии  $H_2$ -блокатором фамотиديном не отличается от таковой при приеме плацебо. По сути, неэффективность введения при кровоточащих язвах фамотидина уже давно доказана. Так почему вплоть до настоящего времени фамотидин с упорством, достойным лучшего применения, продолжает широко использоваться у пациентов с язвенной геморрагией (т. е. с жизнеугрожающим состоянием!) в хирургических отделениях и отделениях интенсивной терапии практически по всей стране? По всей видимости, разрешение этого парадокса следует искать отнюдь не в медицинских сферах...

1990-е годы ознаменовались стремительным восхождением к вершине популярности нового класса антисекреторных препаратов — *ингибиторов протонной помпы* (ИПП). Объяснялось это большей эффективностью подавления кислотопродукции данными препаратами по сравнению с  $M_1$ -холинолитиками и  $H_2$ -блокаторами при почти полном отсутствии у ИПП побочных эффектов. Уже упомянутым R.P. Walt в 1992 г. были опубликованы результаты плацебоконтролируемого исследования эффективности подавления кислотопродукции при

Таблица 1  
Эффективность фамотидина при гастродуоденальных язвенных кровотечениях  
(R.P. Walt и соавт., 1992), %

| Анализируемый показатель               | Фамотидин | Плацебо | p     |
|----------------------------------------|-----------|---------|-------|
| Рецидив кровотечения                   | 23,9      | 25,5    | >0,05 |
| Экстренные операции по поводу рецидива | 15,5      | 17,1    | >0,05 |
| Общая летальность                      | 6,2       | 5,0     | >0,05 |

парентеральном введении **омепразола** [20]. На фоне круглосуточного мониторингирования интрагастрального pH и трехкратного исследования концентрации соляной кислоты в желудочном соке больным с неосложненными дуоденальными язвами дважды болюсно вводился омепразол по двум схемам: 80 мг утром + 40 мг вечером и 80 мг утром + 80 мг вечером. В контрольной группе пациентов с аналогичной патологией, получавших плацебо, концентрация соляной кислоты составила в среднем 34,3 ммоль/л. При использовании омепразола по схеме 80 мг + 40 мг этот показатель составил в среднем 2,1 ммоль/л, при терапии по схеме 80 мг + 80 мг — 0,7 ммоль/л. Было установлено, что на фоне применения омепразола по любой из схем интрагастральный pH поддерживался выше 4 у 90% обследованных по сравнению с 5% пациентов, получавших плацебо. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что парентеральная форма омепразола является наиболее мощным ингибитором желудочной секреции.

В связи со сказанным вновь появилась надежда на возможность адекватного медикаментозного контроля гастродуоденальной язвенной геморрагии. Однако первое же исследование, посвященное оценке эффективности омепразола, в том числе при кровоточащих пептических язвах, эту надежду как будто бы не оправдало. В 1992 г. Т.К. Daneshmend и соавт. был опубликован отчет о результатах двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности омепразола при острых гастродуоденальных кровотечениях [4]. После клинической верификации геморрагии из верхнего отдела пищеварительного тракта больным незамедлительно внутривенно вводили омепразол (80 мг) / плацебо и затем выполняли эндоскопическое исследование с проведением при необходимости эндоскопического гемостаза. В дальнейшем пациентам основной группы омепразол вводили трехкратно по 80 мг через каждые 8 ч. Со 2-х суток переходили на пероральный прием омепразола по 40 мг дважды в сутки в течение 4 дней. Авторы не нашли достоверных различий между показателями летальности, частотой рецидивов кровотечений, числом экстренных операций у обследованных обеих групп, однако отмечено, что при эндоскопическом исследовании, выполняемом после начала терапии, стигмы кровотечения выявлялись достоверно реже при введении омепразола, чем при использовании плацебо.

Вывод, к которому пришли авторы, сегодня выглядит несколько неожиданным: при острых кровотечениях из верхнего отдела пищеварительного тракта широкое применение ингибиторов протонной помпы нецелесообразно. Однако даже сейчас не следует относиться к данным заключениям как к абсолютному архаизму. Отрицательный результат — тоже результат! *Во-первых*, в исследование Т.К. Daneshmend были включены пациенты

как с гастродуоденальными язвенными кровотечениями, так и с гастродуоденальными кровотечениями неязвенной этиологии (варикозно-расширенные вены пищевода, синдром Мэллори—Вейса, опухоли желудка и т. д.). В этой связи результаты исследования действительно можно трактовать как малую эффективность ИПП, но только при неязвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Во-вторых*, парентеральное применение омепразола продолжалось всего одни сутки и заключалось в болюсном введении через 8-часовые интервалы. В данном контексте полученные Т.К. Daneshmend результаты указывают, с одной стороны, на недостаточную продолжительность парентерального введения ИПП и, с другой, на необходимость не периодического болюсного, а непрерывного режима введения омепразола. Тем не менее, опубликованные Т.К. Daneshmend материалы вызвали недоумение у значительной части авторов, изучавших применение ИПП в неотложной гастроэнтерологии. Следствием явилось проведение нескольких крупных исследований, посвященных изучению той же проблемы — эффективности применения ИПП при гастродуоденальных кровотечениях.

В 1997 г. группой авторов во главе с М.С. Khugoo был предоставлен отчет о двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности омепразола при кровотечениях из язв желудка и двенадцатиперстной кишки [9]. В исследование были включены 220 пациентов с клинически манифестированным и подтвержденным эндоскопически кровотечением из желудочных, дуоденальных язв или язв гастроэнтероанастомоза (Forrest Ia — 11,8%, Forrest Ib — 15,5%, Forrest IIa — 15,9%, Forrest IIb — 56,8%). Критериями исключения являлись соматические заболевания в терминальной стадии, продолжающееся профузное кровотечение с геморрагическим шоком, невозможностью эндоскопической визуализации источника кровотечения и необходимостью экстренной операции, эндоскопическая картина Forrest IIc. При наличии продолжающегося кровотечения (Forrest I) выполнялся эндогемостаз. Медикаментозная терапия включала: омепразол 40 мг / плацебо *перорально* (!) каждые 12 ч в течение 5 сут, пациенты обеих групп получали также антациды каждые 6 ч. Критериями оценки эффективности лечения являлись рецидивы кровотечения в стационаре, необходимость экстренного оперативного вмешательства по поводу повторного кровотечения, число единиц эритроцитарной массы, понадобившейся для трансфузий, длительность пребывания в стационаре и общая летальность.

Результаты исследования М.С. Khugoo и соавт. оказались следующими. Рецидив кровотечения на фоне терапии омепразолом возник у 10,9% пациентов, на фоне приема плацебо — у 36,4% (различия достоверны,  $p < 0,001$ ). Экстренные оперативные вмешательства по поводу рецидива кровотечения

в первой группе были проведены у 7,3% больных, во второй — у 23,6% (различия достоверны,  $p < 0,001$ ). Необходимость в трансфузии красной крови возникла у 20,1% пациентов, получавших омепразол (среднее число перелитых единиц эритроцитарной массы —  $2,3 \pm 1,0$ ) и у 70,9% получавших плацебо (среднее число перелитых единиц эритроцитарной массы —  $4,1 \pm 2,1$ ). Длительность нахождения в стационаре и общая летальность в группах достоверно не отличались, составив для группы омепразола 5,5 сут и 1,8% соответственно, для группы плацебо —  $6,9 \pm 2,1$  сут и 5,5% (различия недостоверны,  $p > 0,05$ ) [9].

На первый взгляд может показаться, что исследование M.S. Khugoo по различиям в частоте рецидивирования кровотечения, числу экстренных операций и необходимых гемотрансфузий доказало эффективность применения пероральной формы омепразола в качестве базисного компонента терапии больных с язвенной геморрагией. Однако при детальном анализе выясняется ряд немаловажных нюансов. Так, в описании дизайна исследования не было указано, проводилась ли рандомизация пациентов по критерию Forrest. Создается впечатление о преобладании в группе больных, получавших плацебо, эндоскопической картины продолжающегося кровотечения. Соответственно данные пациенты были госпитализированы с исходно более тяжелой кровопотерей, что косвенно подтверждается большим объемом проводимых в этой группе трансфузий красной крови, поскольку одним только фактом 3-кратного возрастания числа рецидивов кровотечения у пациентов, получавших плацебо, вряд ли можно объяснить 4-кратное увеличение у них потребности в гемострансфузиях. Это предположение подтверждается и тем, что число рецидивов в группах пациентов, получавших омепразол или плацебо при эндоскопической картине Forrest Ia и Ib (наиболее проблемная с точки зрения возможности достижения окончательного гемостаза категория больных), оказалось сопоставимым. Различия в частоте рецидивов кровотечения были обусловлены в основном неодинаковой долей повторных геморрагий при кровотечениях Forrest IIb.

Указанные факты и, что наиболее важно, отсутствие достоверных различий по общей летальности в сопоставляемых группах пациентов, свидетельствует о недостаточной эффективности пероральной формы омепразола в качестве базисного компонента терапии больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями. Сейчас, по прошествии 12 лет, практически каждому специалисту, занимающемуся лечением пациентов с осложненным кровотечением гастродуоденальными язвами, очевидно, что применение пероральных форм антисекреторных препаратов (в том числе ИПП) в первые 3 сут после госпитализации по поводу язвенной геморрагии является

грубой тактической ошибкой. В данный период при терапии жизнеугрожающего осложнения язв желудка и двенадцатиперстной кишки необходима гарантия полного подавления кислотопродукции, обеспечиваемая только парентеральным введением ИПП в высоких дозах.

Необходимость пролонгированного внутривенного введения ИПП при язвенной геморрагии была доказана целым рядом исследований конца 1990-х — начала 2000-х годов. В своих работах H.J. Lin и соавт. (1997), J. Labenz и соавт. (1997), P. Netzer и соавт. (1999), K. Palmer и соавт. (2002), A. Barkun и соавт. (2003) убедительно продемонстрировали, что консервативные мероприятия, включающие эндоскопический гемостаз и длительную инфузию ИПП с последующим переходом на пероральный прием данных препаратов, позволяют добиться окончательного гемостаза у подавляющего (70–75%) числа больных с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением [3, 12, 15].

Наиболее часто в литературе приводятся ссылки на исследование группы авторов из Гонконга во главе с J.Y. Lau, посвященное изучению продленного внутривенного введения омепразола при гастродуоденальных кровотечениях, отчет о котором был опубликован в 2005 г. [10, 11]. По своему дизайну исследование являлось двойным слепым плацебоконтролируемым и заключалось в сопоставлении результатов лечения пациентов, получавших непрерывную 72-часовую инфузию омепразола или плацебо до и после проведения эндоскопии и эндогемостаза. В течение 17 мес в исследование были включены 638 больных с клинической картиной кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта. Если состояние пациента не расценивалось как критическое (симптоматика продолжающегося профузного кровотечения, глубокий геморрагический шок), после рандомизации начиналась непрерывная инфузия омепразола (Лосек, 8 мг/ч) / плацебо после болюсного введения препарата (Лосек — 80 мг/плацебо) продолжительностью 72 ч с последующим переходом на пероральный прием омепразола в дозе 40 мг/сут в обеих группах в течение 8 нед.

Через 12 ч пациенту выполняли эндоскопическое исследование, в ходе которого оценивали характер источника кровотечения (язва, варикозно-расширенные вены пищевода, линейные разрывы слизистой оболочки кардии), осуществляли эндогемостаз. В случае неварикозного характера кровотечения проводился инфильтрационный эндогемостаз адреналином и (или) термокоагуляция сосудов в дне язвы. При наличии варикозно-расширенных вен пищевода и желудка выполнялось их эндоскопическое лигирование. Во время эндоскопии брали биопсийный материал из слизистой оболочки антрального отдела желудка на предмет персистенции *H. pylori* с проведением

тройной терапии при положительном результате. Если при госпитализации имелись признаки продолжающегося гастродуоденального кровотечения, эндоскопия выполнялась незамедлительно, введение исследуемого препарата начиналось непосредственно после эндогемостаза. При неэффективности последнего экстренно выполнялась операция. Проведение повторных эндоскопических исследований было строго регламентировано: повторная эндоскопия и эндогемостаз осуществлялись только при наличии клинико-лабораторных признаков рецидива кровотечения.

Основная цель рассматриваемого исследования состояла в определении необходимости выполнения эндогемостаза при первичной эндоскопии на фоне проводимой внутривенной терапии омепразолом/плацебо. Кроме того, предметом анализа являлись рецидивы кровотечения и необходимость повторной эндоскопии, продолжительность пребывания пациентов в стационаре, потребность в гемотрансфузиях, проведении экстренных операций и, естественно, общая летальность в 30-суточный период от момента госпитализации. Было отмечено, что наиболее часто источниками кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта были язвы желудка и двенадцатиперстной кишки: в 60% случаев выявлены кровоточащие пептические язвы гастродуоденальной зоны, в 7% случаев — НПВП-индуцированные язвы желудка, осложненные кровотечением. Необходимость в проведении эндоскопического гемостаза при первичной эндоскопии (на фоне уже начатой медикаментозной терапии) в группе омепразола возникла у 19,1% больных, в группе плацебо — у 28,4% ( $p=0,007$ ). При этом в первой группе эндоскопическая остановка кровотечения из пептических язв была проведена у 22,5% пациентов, во второй — у 36,8%. Объем необходимого для инфильтрационного эндогемостаза адреналина оказался меньшим в группе омепразола ( $9,2 \pm 6,0$  мл) по сравнению с группой плацебо ( $10,5 \pm 7,0$  мл),  $p=0,3$ ; аналогичным было различие для числа термокоагуляционных воздействий на источник кровотечения. Авторы не нашли достоверных различий между группами получавших омепразол и плацебо по частоте повторных эндоскопических исследований (*secu* — частоте рецидивов кровотечения), необходимости гемотрансфузий, экстренных оперативных вмешательств, а также по показателю общей летальности (смертельные исходы в обеих группах не были непосредственно связаны с кровотечением). Тем не менее, выявлена достоверно меньшая продолжительность пребывания в стационаре больных, получавших омепразол.

На основании полученных данных J.Y. Lau и соавт. пришли к заключению, что парентеральное введение высоких доз омепразола до проведения эндоскопического исследования уменьшает число пациентов с продолжающимся на момент эндо-

скопией кровотечением (Forrest I) и соответственно необходимость в выполнении эндогемостаза. Авторы подчеркивают, что терапию омепразолом и эндоскопическое воздействие следует рассматривать не как альтернативные мероприятия, а как неотъемлемые составные части программы ведения больных с гастродуоденальными кровотечениями. Кроме того, они посчитали своим долгом отметить наличие потенциальной нерепрезентативности выборки пациентов в исследовании. Это касалось искусственного уменьшения числа больных с НПВП-индуцированными язвами (одновременное проведение исследования по данной нозологии), а также заметно большего, чем в общей популяции, числа пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода, что связано с эндемичностью Гонконга по заболеваниям печени [11].

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать вывод о высокой эффективности омепразола в плане обеспечения стабильного гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях. Однако особенности каждого отдельно взятого исследования (прежде всего применение омепразола при *неязвенных* кровотечениях), очевидно, мешали получить объективную картину о реальном потенциале ИПП при гастродуоденальном *язвенном* кровотечении.

В 2005 г. группой авторов был проведен мета-анализ исследований, посвященных изучению эффективности применения парентеральной формы препарата в режиме непрерывной инфузии ( $>6$  мл/ч), а также пероральной формы омепразола при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением, за период с 1990 по 2003 г. Основная цель заключалась в изучении эффективности терапии омепразолом у пациентов с высоким риском рецидива кровотечения (Forrest I–IIb) [1].

Мета-анализ охватывал 1855 клинических случаев в 18 исследованиях. Показано, что непрерывная внутривенная инфузия омепразола достоверно снижает частоту повторной геморрагии ( $-14,6\%$ ), необходимость экстренных операций ( $-8,4\%$ ) и общую летальность ( $-5,2\%$ ). Отмечено также, что частота рецидивов кровотечения при непрерывной внутривенной инфузии омепразола на 20,6% меньше, чем при применении  $H_2$ -блокаторов в аналогичном режиме. В отношении перорального приема омепразола установлено наличие достоверных различий с плацебо только по числу рецидивов язвенного кровотечения ( $-11,8\%$ ). На этом основании авторы пришли к выводу, что парентеральное введение омепразола в высоких дозах при эндоскопической картине Forrest I–IIb достоверно снижает число рецидивов кровотечения, экстренных операций и общую летальность. Пероральный прием препарата, снижая число рецидивов язвенной геморрагии, реально не оказывает влияния на исходы лечения. Авторами подчеркивается малая эффективность терапии  $H_2$ -блокаторами при гас-

тродуоденальных язвенных кровотечениях, связываемая с непродолжительным антисекреторным эффектом этих препаратов, проявляющимся в снижении интрагастрального pH до 3 уже к исходу 24 ч терапии, несмотря на продолжающуюся инфузию. В противоположность этому поддержание интрагастрального pH выше 6 в течение всего времени применения омепразола объясняет принципиально более высокую эффективность данного препарата при гастродуоденальных язвенных кровотечениях [1].

В 2003 г. лечебные возможности были расширены появлением в клинической практике парентеральной формы нового представителя ИПП — **эзомерпазола** (Нексиум). По своей химической структуре эзомерпазол является оптическим левовращающим S-изомером омепразола и снижает секрецию кислоты в желудке путем специфического ингибирования кислотного насоса в париетальных клетках. S- и R-изомеры омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью. Эзомерпазол — первый ингибитор протонного насоса, представляющий собой чистый изомер, все другие ингибиторы являются смесью изомеров (рацематами).

Фармакокинетика эзомерпазола менее подвержена индивидуальным колебаниям по сравнению с фармакокинетикой омепразола. Это свидетельствует о снижении межиндивидуальной вариабельности в контроле кислотообразования и, следовательно, о повышении клинической предсказуемости и надежности фармакотерапии с использованием эзомерпазола. Очевидно, что механизм действия препарата такой же, как омепразола и других ИПП, однако по сравнению с ними, благодаря улучшенной фармакокинетике, антисекреторный эффект эзомерпазола более выражен, быстрее проявляется и более стабилен по сравнению с таковым у омепразола (Rohss K. и соавт., 2004) [16]. По наблюдениям G. Hasselgren и соавт., при выполнении непрерывной суточной pH-метрии на фоне перорального приема 40 мг эзомерпазола или омепразола через 12 ч доля пациентов с интрагастральным pH > 4 составила 88 и 75% соответственно ( $p < 0,001$ ), а спустя 24 ч — 68,4 и 62,0% ( $p < 0,001$ ). При этом значение медианы интрагастрального pH в течение 24 ч в группе получавших эзомерпазол составило 4,8, а в группе получавших омепразол — 4,5 [8].

Сравнительный анализ фармакодинамических параметров пероральных форм эзомерпазола 40 мг, рабепразола 20 мг, омепразола 20 мг и лансопразола 30 мг, проведенный Ph. Minerg и соавт., позволил заключить, что принципиально лучшим профилем эффективности обладает именно эзомерпазол. Методом непрерывной суточной pH-метрии на фоне перорального приема препаратов установлено, что на 5-е сутки доля пациентов, у которых уровень интрагастрального pH > 4

поддерживался в течение 12 ч и более, составила в группе эзомерпазола — 73,5%, в группе омепразола — 50,0%, в группе лансопразола — 52,9% и в группе рабепразола — 50,0% ( $p < 0,03$ ). В данном контексте следует отметить, что высокий процент пациентов с гипоацидным состоянием на 5-е сутки терапии эзомерпазолом свидетельствует об отсутствии эффекта тахифилаксии при длительном приеме препарата [14].

В 2005–2007 гг. по дизайну, разработанному группой авторов во главе с J.J. Sung, было проведено исследование PUB (Peptic Ulcer Bleeding), посвященное изучению эффективности применения эзомерпазола у пациентов с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением [2, 17, 18]. Данное исследование отвечало стандартам GCP, являясь двойным слепым плацебоконтролируемым, и формально представляло собой III фазу клинических испытаний внутривенной формы эзомерпазола. Исследование проводилось в 160 клинических центрах, расположенных в 18 странах, в том числе в Российской Федерации.

Диагностические и лечебные мероприятия, проводимые в рамках протокола, сводились к следующему. В исследование включались пациенты, поступившие в стационар с клинической картиной кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта, у которых при эндоскопическом исследовании в качестве источника кровотечения были верифицированы язвы желудка или (и) двенадцатиперстной кишки, оцененные как Forrest I–IIb. При продолжающемся кровотечении проводился эндогемостаз инфльтрацией адреналина, термокоагуляцией или клиппированием. При безуспешном эндоскопическом гемостазе и установленных показаниях к экстренной операции больные в исследование не включались. Не были включены в него также лица, находящиеся в терминальном состоянии. После проведения эндоскопии больные, удовлетворяющие критериям включения (и не соответствующие критериям исключения), подвергались рандомизации и были отнесены в группы эзомерпазол/плацебо. Непосредственно после включения в исследование, но не позднее 24 ч от момента госпитализации пациенты получали внутривенно болюсно 80 мг эзомерпазола/плацебо и затем исследуемый препарат (эзомерпазол/плацебо) в виде непрерывной внутривенной инфузии (эзомерпазол 8 мг/ч) в течение 72 ч. По окончании инфузии в обеих группах назначали перорально эзомерпазол 40 мг однократно в течение 27 сут.

Основной целью исследования являлась оценка эффективности непрерывной 72-часовой внутривенной инфузии эзомерпазола по частоте рецидивов кровотечения после успешного эндоскопического гемостаза у больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами. Кроме того, предметом анализа были: частота рецидивов кровотечения в

период 7–30 сут, общая летальность в первые 72 ч нахождения пациентов в стационаре и в последующие 30 сут, необходимость повторных эндоскопических исследований и экстренных операций, связанных с рецидивом кровотечения, количество перелитой эритроцитарной массы, безопасность и переносимость эзомепразола.

Результаты исследования, представленные J.J. Sung и соавт., оказались следующими (табл. 2). Частота рецидивов язвенной геморрагии в первые 72 ч нахождения в стационаре в группе получавших эзомепразол была достоверно ниже, чем у получавших плацебо — 5,9 и 10,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). Аналогичными были показатели частоты рецидивов в первые 7 сут и в 30-суточный период: 7,2 и 12,9%, 7,7 и 13,6% ( $p < 0,01$ ). Доля пациентов с рецидивом кровотечения, возникшим в 30-суточный период и потребовавшим повторного эндоскопического исследования, составила в группе эзомепразола 6,4%, в группе плацебо — 11,6% ( $p < 0,05$ ). В ходе стационарного лечения в обеих группах были проведены трансфузии эритроцитарной массы 589 и 935 ед. соответственно ( $p < 0,05$ ). Дополнительное пребывание в стационаре, обусловленное возникновением рецидива кровотечения и связанными с ним лечебными мероприятиями, составило в группе эзомепразола 284 дня, в группе плацебо — 500 дней ( $p < 0,01$ ). Число пациентов, подвергнутых экстренным операциям, на фоне стартовой терапии эзомепразолом или плацебо, достоверно не различалось. Различия в общей летальности в исследуемых группах находились на границе достоверности: 0,8% в группе эзомепразола и 2,1% в группе плацебо ( $p < 0,06$ ). В ходе исследования побочных реакций или явлений непереносимости при лечении эзомепразолом не выявлено.

На основании полученных данных, а именно достижения основной цели исследования, J.J. Sung и соавт. сделали вывод: эзомепразол (Нексиум) является первым ИПП с достоверно доказанной эффективностью предупреждения рецидивов гастроудоденальных язвенных кровотечений, а также с доказанной безопасностью терапии [2, 17, 18]. По мнению авторов, основываясь на

результатах исследования PUB, следует рекомендовать к использованию в клинической практике у пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки после верифицированного эндоскопией состояния гемостаза продленное внутривенное введение эзомепразола с последующим переходом на его пероральный прием.

Очевидно, что основной отличительной особенностью исследования PUB является мотивированная его результатами возможность трансформации дизайна в неизменном виде непосредственно в клиническую схему антисекреторной терапии при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением. Она может выглядеть следующим образом. После эндоскопической верификации состояния гемостаза в течение первых 72–96 ч нахождения пациента в стационаре применяются парентеральные формы эзомепразола: вначале болюсное введение 80 мг препарата, затем постоянная инфузия со скоростью 8 мг/ч. В последующие 7 сут назначают пероральный прием эзомепразола в дозе 80 мг/сут (у больных с язвенной болезнью в составе эрадикационной терапии). В следующие 7 дней (как и в периоды наиболее вероятного обострения язвенной болезни) пероральный эзомепразол применяется в дозе 40 мг/сут. Приоритет в применении вначале внутривенной, а затем таблетированной формы одного и того же лекарственного средства — эзомепразола определяется стремлением к использованию на всех стадиях фармакотерапии у пациентов с жизнеугрожающим состоянием препарата с максимально выраженной антисекреторной активностью.

Поскольку сравнительный анализ фармакодинамических параметров пероральных форм эзомепразола, пантопразола, рабепразола и омепразола (в эквивалентных дозах) позволил заключить, что принципиально лучшим профилем эффективности из доступных к использованию в повседневной клинической практике обладает именно эзомепразол [6, 8, 13, 14, 16–18, 21], данный препарат следует аргументированно считать препаратом выбора в комплексном лечении больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями.

Таблица 2

Результаты исследования Peptic Ulcer Bleeding: эзомепразол vs. плацебо при гастродуоденальных язвенных кровотечениях

| Анализируемый показатель                                                   | Эзомепразол | Плацебо | p     |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|-------|
| Рецидив кровотечения, %:                                                   |             |         |       |
| в первые 72 ч                                                              | 5,9         | 10,3    | <0,05 |
| в первые 7 сут                                                             | 7,2         | 12,9    | <0,01 |
| в течение 30 сут                                                           | 7,7         | 13,6    | <0,01 |
| Необходимость повторного эндоскопического исследования в течение 30 сут, % | 6,4         | 11,6    | <0,05 |
| Трансфузии эритроцитарной массы, ед.                                       | 589         | 935     | <0,05 |
| Дополнительное пребывание в стационаре по поводу рецидива, сут             | 284         | 500     | <0,01 |

## Список литературы

1. Bardou M., Toubouti Y., Benhabrou-Brun D. et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 677–686.
2. Barkun A., Sabbah S., Enns R. et al. RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting // *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1238–1246.
3. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K. et al. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139, N. 10. — P. 843–857.
4. Daneshmend T.K., Hawkey C.J., Langmann M.J.S. et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial // *BMJ.* — 1992. — Vol. 304. — P. 143–147.
5. Green F.W.Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage // *Gastroenterology.* — 1978. — Vol. 74. — P. 38–43.
6. Hassan-Alin M., Andersson T., Bredberg E., Rohss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 56. — P. 665–670.
7. Hasselgren G., Lind T., Lundell L. et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 328–332.
8. Hasselgren G., Rohss K., Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of GERD // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47, N 5. — P. 954–958.
9. Khuroo M.S., Yattoo G.N., Javid G. et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1054–1058.
10. Lau J.Y. et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 310.
11. Lau J.Y., Leung W.K., Wu J.C. et al. Early administration of high-dose intravenous omeprazole prior to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding: a double blind placebo controlled randomized trial // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128 (suppl. 2). — P. 50.
12. Lin H.J., Lo W.C., Lee F.Y. et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 54–58.
13. Lind T., Rydberg L., Kyleback A. et al. Esomeprazole provides improved acid control versus omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 861–867.
14. Miner Ph., Katz Ph., Cheng Y. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, N 12.
15. Netzer P., Gaia C., Sandoz M. et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 351–357.
16. Rohss K., Lind T., Wilder-Smith C. Esomeprazole (40 mg) provides more effective intragastric acid control than lansoprazole (30 mg), omeprazole (40 mg), pantoprazole (40 mg), rabeprazole (40 mg) in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 60. — P. 531–539.
17. Sung J.J., Mössner J., Barkun A., et al. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer re-bleeding: rationale/design of Peptic Ulcer Bleed study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 666–677.
18. Sung J.J., Barkun A., Kuipers E.J. et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150, N 7. — P. 455–464.
19. Walt R.P., Cottrell J., Mann S.G. et al. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1058–1062.
20. Walt R.P., Reynolds J.R., Langman M.J. et al. Intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1062–1068.
21. Wilder-Smith C., Bondarov P., Lindgren M. et al. Intravenous esomeprazole (40 mg and 20 mg) inhibits gastric acid secretion as effectively as oral esomeprazole: results of two randomized clinical studies // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 191–197.

УДК [615.31:546.87].035:616.33/.34

## Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии

А.А. Шептулин<sup>1</sup>, М.А. Визе-Хрипунова<sup>2</sup><sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,<sup>2</sup>Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета)

### Modern potential of bismuth in gastroenterology

A.A. Sheptulin, M.A. Vise-Khripunova

**Цель обзора.** На основании данных литературы обобщить современные показания к назначению препаратов висмута при лечении гастроэнтерологических заболеваний, а также оценить безопасность их применения.

**Основные положения.** Препараты висмута (прежде всего висмута трикалия дицитрат) могут применяться в качестве основного компонента эрадикационной антигеликобактерной схемы второй (а в ряде случаев и первой) линии, как средство монотерапии при лечении острой инфекционной диареи (в частности, диареи путешественников), а также некоторых хронических заболеваний кишечника (постинфекционного СРК, лимфоцитарного и коллагенового колита). Короткие (4–8 нед) курсы терапии препаратами висмута хорошо переносятся, безопасны и не вызывают серьезных побочных эффектов.

**Заключение.** Проведенный анализ свидетельствует о том, что препараты висмута по-прежнему занимают важное место в лечении гастроэнтерологических заболеваний.

**Ключевые слова:** висмута трикалия дицитрат, клиническое применение, безопасность.

**The aim of review.** To generalize modern indications for bismuth drugs at treatment of gastroenterological diseases, and to estimate safety of their application basing on the literature data.

**Original positions.** Preparations of bismuth (first of all – bismuthate tripotassium dicitrate) can be applied as main component of helicobacter eradication modes of the second (and in some cases – the first) line, as a drug for monotherapy for acute infectious diarrhea (in particular – travellers diarrheas), and also several chronic bowel diseases (postinfectious IBS, lymphocytic and collagenous colitis). Short (4–8 wks) courses of bismuth treatment are well tolerated by patients, are safe and do not cause serious side effects.

**Conclusion.** Carried out analysis testifies that agents of bismuth still take the important place in the treatment of gastroenterological diseases.

**Key words:** bismuthate tripotassium dicitrate, clinical application, safety.

Препараты висмута применялись как средства терапии желудочно-кишечных заболеваний уже в XVI веке. Особенно широкое распространение для лечения в случаях диспептических жалоб они получили в XIX веке (в частности, в Германии и Англии). В клинической

практике применялись и продолжают применяться различные препараты висмута (висмута субцитрат, висмута субсалицилат, висмута субгаллат и др.), но наибольшей популярностью среди них в настоящее время пользуется *висмута трикалия дицитрат* (ВТД).

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Традиционно ВТД относят к цитопротективным средствам, повышающим устойчивость слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) к действию различных агрессивных факторов. Так, при приеме ВТД в кислой среде желудочного содержимого (при  $\text{pH} < 4$ ) осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образующие хелатные соединения с белковым субстратом, которые в виде пленки, сохраняющейся в течение нескольких часов, покрывают язвенный кратер, защищая его от действия соляной кислоты, пепсина и желчных кислот. Кроме того, ВТД стимулирует синтез простагландинов, увеличивая таким образом выработку слизи и секрецию бикарбонатов, приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне язвенного дефекта, усиливает кровоток в *слизистой оболочке* (СО), повышает пролиферативную способность эпителиальных клеток СО желудка за счет увеличения концентрации ионов кальция и активность МАР-киназы, участвует в реконструкции экстрацеллюлярного матрикса и полноценном ангиогенезе, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов [5, 23].

В последние годы показано значение окислительного стресса, потенцируемого бактериями *H. pylori* (особенно имеющими генотип  $\text{CagA}^+/\text{vacAs1}$ ), в развитии хронического гастрита [13]. Препараты висмута оказались способными улавливать свободные кислородные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе и повреждающие СО желудка, что служит одной из составляющих их цитопротективного действия [14].

Хорошие цитопротективные свойства ВТД обеспечили его широкое применение в 70–80-е годы прошлого столетия для курсового лечения обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе в виде монотерапии. В настоящее время помимо цитопротективного эффекта препаратов висмута привлекает внимание их бактерицидное действие, которое используется в схемах эрадикации инфекции *H. pylori*. Было установлено, что ВТД оказывает антигеликобактерный эффект при невысоких значениях минимальной ингибирующей концентрации, составляющих менее 25 мг/л. ВТД образует комплекс с белками бактериальной стенки и вызывает деградацию бактерий за счет окислительного стресса, препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам, блокирует подвижность бактерий, подавляет активность вырабатываемых ими ферментов (уреазы, каталазы, фосфолипазы, протеазы) [22, 31].

ВТД назначают преимущественно в качестве одного из препаратов, входящих в состав четырехкомпонентной схемы эрадикации *H. pylori* (схемы квадротерапии) в комбинации с *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), тетрациклином и метронидазолом. Немаловажно, что эта схема оказывается эффективной и у больных, резистентных к метронидазолу.

Последние рекомендации согласительного совещания «Маастрихт-III» предлагают применение схемы квадротерапии с препаратами висмута в качестве основной схемы второй линии, назначаемой при неэффективности схемы тройной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин), но предусматривают возможность применения квадротерапии в качестве схемы первой линии в тех случаях, когда есть основание предполагать устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину (например, во Франции или Италии, где частота таких штаммов в популяции превышает 20%) [26]. Было показано, что схема квадротерапии с препаратами висмута может применяться как схема первой линии также при проведении эрадикации инфекции *H. pylori* у больных сахарным диабетом, у которых стандартная тройная схема эрадикации оказывается, как правило, малоэффективной [18].

Современные рекомендации, принятые Американским колледжем гастроэнтерологов в США, также предполагают возможность назначения схемы квадротерапии с препаратами висмута в качестве схемы первой линии, обеспечивающей частоту эрадикации *H. pylori*, сопоставимую с таковой при применении схемы тройной терапии с амоксициллином и кларитромицином (соответственно 87 и 85% при оценке по методике *per protocol*) [17].

В настоящее время получены хорошие результаты использования схемы квадротерапии с ВТД при атрофическом гастрите [2]. При ее применении у больных с атрофией СО желудка и сниженной секрецией соляной кислоты частота эрадикации составляет 92,6% [1]. Были прослежены результаты отдаленного наблюдения за состоянием СО желудка у больных атрофическим гастритом, у которых проводилась эрадикация с применением схем тройной терапии, содержащей ИПП, кларитромицин и амоксициллин, и тройной схемы, включающей ВТД, амоксициллин и кларитромицин. Частота достигнутой эрадикации в обеих группах оказалась почти одинаковой (соответственно 81,3 и 84%). При оценке динамики морфологических показателей через 18 мес после лечения было отмечено, что выраженность атрофии и кишечной метаплазии не изменилась, однако обнаруженное у больных повышение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II свидетельствовало об улучшении процессов регенерации в СО тела желудка [6].

Большой интерес представляют результаты применения у больных с пангастритом ВТД в комбинации с амоксициллином и метронидазолом вместо обычно используемых в таких случаях ИПП. Авторы данного исследования исходили из того, что поражение тела желудка с последующим снижением секреции соляной кислоты делает нецелесообразным назначение этим пациентам

стандартных схем эрадикации с ИПП. В сравнительном исследовании эффективности применения двух 7-дневных схем эрадикации, включавших в себя либо лансопризол, амоксициллин и метронидазол, либо ВТД, амоксициллин и метронидазол, было показано, что частота эрадикации (при оценке по методике *per protocol*) во втором случае (78,8%) была статистически достоверно выше, чем в первом случае (51%) [29].

Опубликованы результаты исследований, в которых препараты висмута назначались в составе резервных схем эрадикации при неэффективности стандартных схем первой и второй линий. Так, применение комбинации рабепразола, амоксициллина, висмута субцитрата и фуразолидона в течение 7 или 14 дней позволяло достичь эрадикации соответственно у 82 и 90% больных [24].

Ряд работ был посвящен изучению эффективности использования ВТД при наличии инфекции *H. pylori* у детей. П.Л. Щербаков и соавт. [11] применяли ВТД в дозе 8 мг/кг массы тела в течение 7 дней у 69 детей в возрасте от 6 до 15 лет, страдавших заболеваниями верхних отделов ЖКТ (хроническим гастритом, язвенной болезнью и др.). ВТД назначался в 3 различных комбинациях: с фуразолидоном в дозе 8 мг/кг и амоксициллином 30 мг/кг, фуразолидоном и кларитромицином в дозе 7,5 мг/кг, фуразолидоном и рокситромицином 5–7 мг/кг, при этом отмечена эффективность всех применявшихся схем. Наиболее высокая частота эрадикации (81,5%) была достигнута при использовании комбинации с фуразолидоном и амоксициллином.

ВТД (в дозе 8 мг/кг массы тела в два приема) в сочетании с нифурателем (30 мг в 2 приема) и амоксициллином (50 мг/кг в 2 приема) применялся в течение 10 дней у 73 детей в возрасте от 9 до 14 лет с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Полная эрадикация была достигнута у 86% пациентов [8].

Мета-анализ результатов исследований, посвященных оценке различных схем эрадикационной терапии у детей, дал основание сделать вывод, что в числе других схем эффективной оказалась комбинация препаратов висмута, амоксициллина и нитромидазола, применявшаяся в течение 1–3 нед и позволившая достичь в таких странах, как Италия, Тайвань и Южная Корея, высокой частоты эрадикации (87%). Менее эффективной эта схема оказалась в Мексике и Испании [25].

Согласно данным Европейского педиатрического регистра по лечению больных с выявленной инфекцией *H. pylori* (PERTH), содержащего результаты применения 37 различных схем эрадикационной терапии, наибольшую эффективность продемонстрировали тройные схемы, включавшие препараты висмута в комбинации с амоксициллином и метронидазолом или в комбинации с кларитромицином и метронидазолом,

позволившие добиться эрадикации в 77% случаев [27]. Достигнутая частота эрадикации *H. pylori* достоверно превышала таковую, полученную при применении тройных схем эрадикации на основе ИПП (64%).

ВТД хорошо зарекомендовал себя и как препарат, который с успехом может назначаться при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП-ассоциированной гастропатии). Так, при сравнительном изучении эффективности применения ВТД и ранитидина заживление язв и множественных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки через 4 нед лечения было достигнуто у 84,6% больных, получавших ВТД, и лишь у 50% пациентов, получавших ранитидин [3]. В сравнительном исследовании эффективности применения ВТД (в дозе 240 мг 2 раза в сутки) в комбинации со стандартной дозой омепразола (20 мг в сутки) и монотерапии омепразолом у больных с НПВП-ассоциированной гастропатией заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки через 2 нед лечения было достигнуто соответственно у 56,7 и 30,3% больных, а через 4 нед — у 100 и 93,9% пациентов. Повышение уровня простагландинов в СО желудка, отмечавшееся на фоне приема ВТД, свидетельствовало о цитопротективном действии препарата [7].

Целесообразность сочетанного применения ИПП и ВТД в лечении язв желудка, индуцированных приемом НПВП, была подтверждена и в другой работе. Комбинация омепразола (20 мг 2 раза в сутки) и ВТД (240 мг 2 раза в сутки) позволяла через 4 нед лечения достичь заживления язв у 68,2% больных, тогда как использование только омепразола в той же дозе приводило к их рубцеванию лишь у 34,7% пациентов [4].

Монотерапия ВТД (240 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед) оказалась эффективной и в лечении больных с функциональной диспепсией, причем результаты лечения не зависели от эрадикационного действия препарата [29].

Второй важной областью применения препаратов висмута (в частности, ВТД) служат заболевания кишечника. Известно, сколько проблем создает острая диарея, нередко возникающая у туристов, выезжающих на отдых в теплые страны (Турцию, Египет и др.) — так называемая диарея путешественников. Показано, что профилактическое назначение препаратов висмута позволяет снизить риск ее развития на 65% [19].

Применение ВТД в дозе 0,12 г 4 раза в сутки при острой диарее было эффективным у 88,9% больных и позволяло сократить сроки восстановления нормальной консистенции стула до 2,5 дня, что было вполне сопоставимо с эффектом смекты (2,4 дня). Увеличение дозы до 0,24 г 4 раза в сутки

оказывалось эффективным у 95% больных и уменьшало продолжительность диареи до 2,1 дня [9].

Получены также хорошие результаты лечения микроскопического колита — особой формы воспалительных заболеваний кишечника, при которой признаки воспаления СО толстой кишки при колоноскопии отсутствуют и обнаруживаются лишь при гистологическом исследовании. В настоящее время выделяют две формы микроскопического колита — лимфоцитарный, характеризующийся диффузным увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов, и коллагеновый, при котором в стенке толстой кишки наблюдается субэпителиальное отложение коллагеновых волокон. Отмечено, что эффективность 8-недельного курса терапии препаратами висмута (висмута субцитрата, висмута субсалицилата) при лимфоцитарном и коллагеновом колитах очень высока и сопоставима с таковой при приеме будезонида [15, 28].

Изучалась эффективность ВТД при постинфекционной форме *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). Применение препарата в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 3 нед при диарейном варианте СРК способствовало достижению ремиссии заболевания у 80% пациентов [10]. Использование в лечении таких больных комбинации ВТД (120 мг 3 раза в сутки) и метеоспазмилы (по 1 капсуле 3 раза в сутки) позволило через 3 нед терапии достичь клинического эффекта в 90% случаев [10, 12].

Важное место при лечении гастроэнтерологических заболеваний занимают вопросы безопасности применения препаратов висмута. В 70-е годы прошлого столетия данные средства лишились хорошей репутации из-за феномена энцефалопатии, развивавшейся при длительном и бесконтрольном приеме их высоких доз. Это привело к тому, что в некоторых странах (в частности, во Франции) препараты висмута были изъяты из обращения. Напротив, в США и Канаде они считаются совершенно безопасными и входят в список безрецептурных медикаментов.

Было установлено, что содержание висмута в крови в пределах 50 мкг/л является абсолютно безопасным. Потенциально токсичным считается уровень более 100 мкг/л. Признаки энцефалопатии (головная боль, головокружение, расстройства сна, нарушения походки) возникают при увеличении концентрации висмута выше 1500 мкг/л [16, 21].

Уровень висмута, достигаемый при использовании ВТД в составе эрадикационной терапии, не превышает 50 мкг/л [30]. Применение ВТД (8 мг/кг массы тела в сутки) в течение 14 дней у детей сопровождалось увеличением содержания висмута в крови до 55,74 мкг/л, что расценено вполне безопасным [11].

В 2008 г. были опубликованы результаты мета-анализа побочных эффектов при применении препаратов висмута, подготовленного группой известных гастроэнтерологов [20]. В мета-анализ вошли 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 *H. pylori*-позитивных пациентов, из которых 2435 получали эрадикационную терапию препаратами висмута, а у 2328 использовались другие схемы эрадикации. Продолжительность применения препаратов висмута (в составе эрадикационных схем и в виде монотерапии) колебалась от 7 до 56 дней, суточная доза варьировала от 400 до 2100 мг. Общий относительный риск возникновения побочных эффектов по сравнению с контролем составил 1,01 (абдоминальной боли — 1,06, потемнения каловых масс — 5,06, диареи — 1,01, тошноты и рвоты — 1,16, общей слабости — 1,18, головной боли — 1,31, металлического привкуса во рту — 1,02). Относительный риск преждевременного прекращения лечения в связи с побочными эффектами был равен 0,86. На основании проведенного мета-анализа авторы сделали вывод о том, что препараты висмута, используемые в составе эрадикационных схем или в виде коротких (4–8 нед) курсов монотерапии, хорошо переносятся и безопасны при применении. Единственным побочным эффектом, характерным именно для препаратов висмута, оказалось темное окрашивание кала.

Таким образом, из обзора следует, что препараты висмута (в первую очередь ВТД) не только не утратили свои прежние позиции, но и расширили область своего применения. В настоящее время они являются основным компонентом эрадикационной схемы квадротерапии второй (а в ряде случаев и первой) линии и могут с успехом применяться для лечения острой инфекционной диареи (в частности, диареи путешественников), а также ряда хронических заболеваний кишечника (постинфекционного СРК, лимфоцитарного и коллагенового колита). Короткие (4–8 нед) курсы терапии препаратами висмута хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов.

#### Список литературы

1. Бурдина Е.С., Минушкин О.Н., Зверков И.А. и др. Рациональная фармакотерапия хронического гастрита // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2009. — № 1. — С. 6–12.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Латина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз. — М., 2009. — 23 с.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Раденска-Лоповок С.Г. Эффективность висмута трикалия дицитрата (де-нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными про-

- тивовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Тер. арх. — 2005. — № 2. — С. 45–49.
4. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дицитрата // Тер. арх. — 2009. — № 6. — С. 62–67.
  5. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопroteктивные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 75–80.
  6. Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. и др. Отдаленные результаты эрадикационной терапии при атрофическом гастрите // Врач. — 2009. — № 3. — С. 47–50.
  7. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 27–30.
  8. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Ахмадеева Э.Н., Арзамасцев А.Г. Тройная нифурател-содержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии у детей // *Helicobacter*. — 2007. — Т. 12. — С. 132–135.
  9. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Синдром диарей и препараты висмута // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2008. — № 1. — С. 42–47.
  10. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным СРК с преобладанием диарей // Рус. мед. журн. — 2006. — № 2. — Приложение «Болезни органов пищеварения». — С. 3–6.
  11. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Нижевич А.А. и др. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (де-нол) у детей // Клин. фармакол. тер. — 2005. — № 1. — С. 41–44.
  12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Похальская О.Ю. и др. Применение висмута трикалия дицитрата (де-нола) — перспективное направление в патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей // Клин. мед. — 2008. — № 10. — С. 47–52.
  13. Augusto A.C., Miguel F., Mendonca S. et al. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric disease // Clin. Biochem. — 2007. — Vol. 40. — P. 615–622.
  14. Bagchi D., McGinn Th., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 2419–2428.
  15. Bohr J., Olesen M., Tysek C., Jörnerot G. Budesonide and bismuth in microscopic colitis // Gut. — 1999. — Vol. 45 (suppl. V). — P. 202.
  16. Borsch G. Alte und Magentherapie mit Wismutsalzen. Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Toxizität // Med. Klin. — 1988. — Bd. 83. — S. 605–610.
  17. Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102. — P. 1808–1825.
  18. Demir M., Gokturk S., Ozturk N. et al. Efficacy of ranitidine bismuth citrate containing quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy in type 2 diabetic patients // Gut. — 2006. — Vol. 55 (suppl. V). — P. 89.
  19. DuPont H.L., Ericsson C.D., Johnson P.C. et al. Prevention of travelers diarrhea by the tablet formulation of bismuth subsalicylate // JAMA. — 1987. — Vol. 257. — P. 1347–1350.
  20. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 7361–7370.
  21. Frommes P., Wan A. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrate bismuthate // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37. — P. 533–536.
  22. Ge R., Sun X., Gu Q. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori* // J. Biol. Inorg. Chem. — 2007. — Vol. 12. — P. 831–842.
  23. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca<sup>2+</sup>, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // Dig. Dis. Sci. — 2004. — Vol. 49. — P. 370–378.
  24. Hong Cheng, Fu-Lian Hu Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 21. — P. 860–864.
  25. Khurana R., Fischbach L., Chiba N. et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25. — P. 523–526.
  26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
  27. Oderda G., Shcherbakov P., Bontems P. et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH) // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12. — P. 150–156.
  28. Saich R.C., Mee A.S., Myszor M., Booth J.C.L. Bismuth subsalicylate is a safe and effective treatment for microscopic colitis // Gut. — 2002. — Vol. 51 (suppl. III). — P. 307.
  29. Severi C., Abdullahi M., Tari R. et al. High efficacy of bismuth subcitrate for *Helicobacter pylori* eradication in pangastritis // Dig. Liver Dis. — 2009, doi10.16/j.dld2008.11.009.
  30. Spenard J., Aumais C., Massicotte J. et al. Influence of omeprazole on bioavailability of bismuth following administration of a triple capsule of bismuth biscalcitrate, metronidazole and tetracycline // J. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 44. — P. 640–645.
  31. Tytgat G.N.J., Noach L.A. H. *pylori* eradication // *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure / Eds. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — London: Kluwer Academic Publishers, 1994. — P. 550–569.
  32. Weusten B.L.A.M., Sicking P.J.M., Otten H.-W. et al. Relief of dyspeptic symptoms by colloidal bismuth subcitrate in *Helicobacter*-negative and -positive patients: results of a study in general practice // Neth. J. Med. — 2000. — Vol. 57. — P. 209–214.

УДК 616.34-008.87

## Кисломолочные бактерии: роль в регуляции кишечной перистальтики

Ю.О. Шульпекова

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии  
им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

### Fermented-milk bacteria: role in intestinal peristalsis regulation

Yu.O. Shulpekova

**Цель обзора.** Показать роль кисломолочных бактерий, прежде всего родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, и продуктов их метаболизма – короткоцепочечных жирных кислот в регуляции перистальтики кишечника.

**Основные положения.** В клинических исследованиях изучено влияние пробиотических штаммов на выраженность симптомов функциональных кишечных расстройств. Наибольшее внимание уделено рассмотрению эффектов штамма *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название *ActiRegularis*). Установлено, что пробиотики, содержащие различные штаммы лакто- и бифидобактерий, оказывают мягкое слабительное действие без существенных нежелательных явлений и уменьшают дискомфорт в животе.

**Заключение.** Продукт, содержащий штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (с коммерческим названием *ActiRegularis*) эффективен в лечебных и профилактических целях для коррекции частоты и улучшения консистенции стула, уменьшения вздутия живота как при функциональных кишечных расстройствах, так и у практически здоровых людей.

**Ключевые слова:** пробиотики, синдром раздраженного кишечника, запор.

**The aim of review.** To demonstrate a role of fermented-milk bacteria, first of all *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* geni, and their metabolic products – short-chain fatty acids in regulation of peristalsis of the bowel.

**Original positions.** In clinical studies the effect of probiotic strains on severity of symptoms of functional bowel disorders is investigated. The greatest attention is given to the effects of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 strain (commercial name — *ActiRegularis*). It was found out, that probiotics containing various strains of Lacto- and Bifidobacteria, have mild purging action without the essential undesirable effects and reduce abdominal discomfort.

**Conclusion.** The product containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 strain (commercial name — *ActiRegularis*) is effective for medical and preventive purposes for correction of frequency and improvement of stool consistence, decrease of abdominal distention both at functional bowel disorders, and at practically healthy people.

**Key words:** probiotics, irritable bowel syndrome, constipation.

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, зав. отделением общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Кисломолочными бактериями принято называть микроорганизмы, которые являются основными представителями нормальной микрофлоры кишечника человека и которым свойствен сахаролитический характер метаболизма. Последнее означает, что эти виды бактерий перерабатывают углеводы в просвете кишечника с образованием *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК), имеющих от 2 до 8 атомов углерода в молекуле (уксусной, пропионовой, молочной, масляной, гамма-оксимасляной, валериановой и др.).

Основная масса сахаролитических бактерий — представители родов *Lactobacillus*, *Bifidumbacterium*, *Propionobacterium*, *Streptococcus* являются облигатными или факультативными анаэробами. Главным субстратом их метаболизма в толстой кишке служат растительные волокна, в том числе непереваримый крахмал (инулин). Отчасти в синтезе КЖК принимают участие и *Bacillus*.

Короткоцепочечные жирные кислоты играют важнейшую роль в физиологии толстой кишки. Они составляют основной пул анионов в ее просвете, наибольшее количество представлено уксусной, пропионовой и масляной кислотами. КЖК стимулируют всасывание натрия и воды в толстой кишке, сдерживают секрецию слизи, что в результате обеспечивает антидиарейный эффект.

Масляная кислота выступает как основной источник энергии для колоноцитов и стимулятор процесса клеточной дифференцировки, она играет профилактическую роль при определенных типах колита. Гамма-оксимасляная кислота (бутират) подавляет превращение первичных желчных кислот в потенциально токсичные вторичные желчные кислоты в результате закисления содержимого толстой кишки [26]. Низкое содержание пищевых волокон в рационе жителей экономически развитых стран и соответственно уменьшение выработки КЖК может объяснять более высокую распространенность разнообразных заболеваний толстой кишки в этой популяции.

Немалый интерес вызывает предполагаемое влияние КЖК на системный обмен липидов. Поступая в печень, уксусная кислота усиливает синтез холестерина. Масляная кислота стимулирует глюконеогенез и, напротив, подавляет образование холестерина. Предполагается, что пищевые компоненты, снижающие соотношение уксусная/масляная кислота, могут повлиять на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; исследования в этом направлении продолжаются.

В данной статье хотелось бы более подробно рассмотреть роль молочнокислых бактерий и КЖК в регуляции перистальтической активности кишечника.

Несмотря на антидиарейный эффект КЖК за счет улучшения всасывания воды и уменьшения отделения слизи, молочнокислые бактерии в целом оказывают стимулирующее влияние на перистальтическую активность. В экспериментах показано, что уксусная кислота несколько усиливает моторику подвздошной кишки, поддерживает илеоцекальный рефлекс, улучшает кровоснабжение толстой кишки. Масляная и валериановая кислоты стимулируют моторику средней и дистальной части толстой кишки [22].

Полагают, что пропульсивное действие КЖК реализуется посредством воздействия на хеморецепторы, нервное сплетение кишечника, а также за счет непосредственной стимуляции гладкомышечных клеток [5].

Интересно, что КЖК, попадающие в портальный кровоток, оказывают влияние и на перистальтику верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Исследования с применением манометрии показали, что после приема внутрь или ректального введения дисахарида лактулозы наблюдается снижение тонуса желудка и возрастает его способность к растяжению. Причем снижение желудочного тонуса в этом случае не связано с изменением активности кишечных нейrogормонов [19]. Основными продуцентами КЖК в желудочно-кишечном тракте служат бифидобактерии и лактобактерии — представители микрофлоры, которые, по современным представлениям, поддерживают состояние здоровья человека.

Сегодня в гастроэнтерологии разрабатываются стратегии по профилактике и лечению различных заболеваний путем назначения пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в составе функциональных пищевых продуктов. В многочисленных исследованиях показана способность препаратов пробиотиков, содержащих определенные штаммы лакто- и бифидобактерий, уменьшать проявления диареи, предупреждать ее развитие, регулировать воспалительные реакции, улучшать метаболизм лактозы [15, 21].

Одним из важных аспектов применения лекарственных препаратов пробиотиков, а также функциональных пищевых продуктов, содержащих лакто-, бифидобактерии и продукты их метаболизма, служит лечение запоров. В настоящее время не получено убедительных доказательств того, что у пациентов, страдающих этим недугом, имеются существенные нарушения состава кишечной микрофлоры. Тем не менее по результатам многочисленных исследований установлено, что назначение пробиотиков, содержащих лакто- и бифидобактерии, способствует смягчению консистенции стула [25].

Вопреки распространенному мнению о гибели лечебных бактерий при прохождении через «кислотный» и «желчный» барьеры, некоторые

штаммы на деле обладают достаточно высокой устойчивостью к агрессивному действию соляной кислоты, желчи и ферментов. Примерами могут служить *Streptococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название штамма *ActiRegularis*) и некоторые другие [12].

Одним из наиболее перспективных направлений применения пробиотиков как наиболее физиологичного и безопасного метода воздействия на состояние кишечника представляется лечение функциональных заболеваний последнего, в частности *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), функционального запора и функционального вздутия живота. Функциональные кишечные расстройства регистрируются с частотой 10–20% среди взрослого населения индустриально развитых стран. Их этиология остается неизвестной и, по-видимому, носит мультифакториальный характер. Известные трудности, возникающие в подборе эффективного лечения функциональных расстройств, также, вероятно, указывают на недостаточное понимание закономерностей их развития.

Продолжает активно изучаться вклад изменений состава кишечной микрофлоры в патогенез основных симптомов. У части пациентов с СРК методами газожидкостной хроматографии и с помощью дыхательных тестов обнаруживаются признаки избыточного бактериального роста в тонкой кишке; особенно характерно уменьшение содержания бифидо- или лактобактерий в кишечном содержимом. Возможно, это вносит определенный вклад в чрезмерное образование газа в толстой кишке, нарушение регуляции перистальтики и расстройства висцеральной чувствительности.

Исследования, проведенные в скандинавских странах в последние 10 лет, подчеркивают положительное влияние пробиотиков на перистальтику и висцеральную чувствительность. Ряд пробиотиков, в частности, содержащих *Lactobacillus plantarum* 299v, способны уменьшать боль, вздутие живота, повышать качество жизни пациентов с СРК. Одновременно с колонизацией *Lactobacillus plantarum* снижается популяция газообразующих бактерий, таких как *Veillonella spp.*, *Clostridia spp.* [4].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 116 больных с СРК, назначение комбинации лакто- и бифидобактерий в дозе  $10^{10}$  КОЕ в течение 4 нед в виде пищевой добавки сопровождалось уже с первой недели лечения уменьшением выраженности боли в животе (–41,9% против –24,2% в группе плацебо к концу 4-й недели,  $p=0,048$ ) и учащением стула при исходно имеющемся запоре ( $p=0,043$ ) [8].

Множество других работ убедительно указывают на то, что препараты пробиотиков, содер-

жащих различные штаммы лакто- и бифидобактерий, оказывают мягкий слабительный эффект без существенных нежелательных явлений. Продолжительность их приема составляла от нескольких недель до 7 мес [2, 3, 16].

В систематическом обзоре за 2009 г. представлены данные по эффективности пробиотиков в лечении функционального запора. Проанализировано 5 рандомизированных контролируемых исследований, в которые включены 377 пациентов, страдавших запорами (194 – в экспериментальной и 183 – в контрольной группе): 3 исследования проведены с участием взрослых ( $n=266$ ), 2 – с участием детей ( $n=111$ ). У взрослых пациентов установлено положительное влияние на частоту и консистенцию стула *Bifidobacterium lactis (animalis)* DN-173 010, *Lactobacillus casei Shirota* и *Escherichia coli Nissle 1917*. У детей эффект продемонстрировали *L. casei rhamnosus* Lcr35 [6].

Слабительное действие пребиотиков – невосасающихся дисахаридов и полисахаридов (например, лактулозы и инулина) также отчасти основано на поддержании популяции молочнокислых бактерий (особенно, бифидобактерий), сдерживании роста числа клостридий и сальмонелл. Прием инулина сопровождается повышением содержания бифидобактерий в каловых массах, прием лактулозы – нарастанием уровня энтерококков и снижением содержания клостридий. Эти пребиотики повышают также содержание в кишечном содержимом ацетата и бутирата. Прием пребиотиков способствует нормализации кишечного транзита и восстановлению слизистой оболочки [11, 20, 23].

Ощущение вздутия и распираания в животе – один из наиболее ярких и характерных симптомов СРК. В наибольшей степени это свойственно варианту преобладания запора с замедленным транзитом. В рандомизированном слепом исследовании в параллельных группах изучалось влияние молочного продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, на выраженность вздутия живота на фоне запора с замедленным транзитом. В качестве контроля использовался другой кисломолочный продукт. Продолжительность лечения составила 4 нед. На фоне применения продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, отмечались существенное уменьшение доли пациентов, испытывавших «максимальное» ощущение распираания в животе (среднее различие с группой контроля составило –39%,  $p=0,02$ ), и тенденция к снижению среднего показателя объема живота (–1,52 см,  $p=0,096$ ). В этой же группе уменьшилось время пассажа содержимого от ротовой полости до слепой кишки (–1,2 ч,  $p=0,049$ ) и время транзита по толстой кишке (–12,2 ч,  $p=0,026$ ). Общая оценка выраженности симптомов в группе получавших продукт с *Bifidobacterium ActiRegularis* снизилась на 0,5 балла ( $p=0,032$ ) [11].

В латиноамериканском исследовании оценивался эффект приема йогурта Активиа, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis* в дозе  $10^8$  КОЕ/г, в лечении женщин 18–55 лет с функциональным запором (согласно Римским критериям II) и без него. Участницы исследования путем случайной выборки были распределены в группы получавших 2 порции Активиа в день либо молочный десерт без пробиотика (контрольный продукт). Продолжительность приема составила 14 дней. Исследование организовано как перекрестное. Общее число включенных участниц составило 378. В группе больных с функциональным запором ( $n=266$ ) употребление Активиа сопровождалось учащением стула ( $6,1 \pm 2,7$  дефекаций в неделю в сравнении с  $5,0 \pm 2,6$  в контрольной группе,  $p < 0,01$ ), смягчением консистенции каловых масс ( $3,6 \pm 1,0$  балла по бристольской шкале в сравнении с  $3,4 \pm 1,0$  балла в контроле,  $p < 0,01$ ), значительным уменьшением необходимости натуживаться и снижением болезненных ощущений, связанных с дефекацией. В группе женщин, у которых исходно запоров не было ( $n=112$ ), но отмечались неприятные ощущения, связанные с дефекацией, существенных изменений не зафиксировано [7].

В исследовании Y.X. Yang и соавт. [27] изучалась эффективность кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis* и йогуртовые штаммы — BIO(R), в лечении запоров у женщин. 135 участницам рекомендовали в течение 2 нед принимать 100 г исследуемого кисломолочного продукта (основная группа) или 100 г кисломолочного продукта, содержащего убитые бактерии (группа контроля). Исходно различий в основных показателях между группами не имелось. После первой и второй недель приема продукта в обеих группах заметно возросла частота дефекации, улучшилась консистенция стула. В группе принимавших кисломолочный продукт, содержащий живые *Bifidobacterium ActiRegularis*, эффект был достоверно более выраженным. За период наблюдения не отмечалось изменений в стиле питания. Нежелательных явлений не обнаружено.

Запор регистрируется у 3% детей в мире и существенно снижает у них качество жизни. Накоплены результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых доказана эффективность препаратов полиэтиленгликоля и лактулозы в повышении частоты стула и смягчении его консистенции у таких пациентов. Однако 30–50% участников исследования на фоне приема слабительных средств жаловались на боли в животе, ощущение вздутия, диарею, тошноту, неприятный вкус препаратов. Учитывая положительный опыт применения *Bifidobacterium ActiRegularis* в лечении СРК с запором у взрослых, планируется изучить эффективность этого

штамма у детей. В 2009 г. в Нидерландах и Польше было проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором приняли участие 160 детей в возрасте 3–16 лет, страдающих запорами (частота стула менее 3 раз в неделю). Продолжительность приема продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, либо контрольного кисломолочного продукта составляла 3 нед. В качестве первичной конечной точки оценки эффективности лечения рассматривалась частота стула, вторичной — его консистенция, случаи недержания кала, наличие боли при дефекации, выраженность других симптомов (боль в животе, вздутие), частота нежелательных явлений (тошнота, диарея, неприятный вкус препарата), необходимость приема стимулирующего слабительного (бисакодила). Данное исследование показало, что кисломолочный продукт, содержащий *Bifidobacterium ActiRegularis*, эффективен для увеличения частоты стула после 3 нед употребления у детей с функциональным запором и частотой дефекации менее 3 раз в неделю [24].

В исследовании D. Guyonnet и соавт. [10] в качестве первичной конечной точки определения эффективности лечения выступала оценка качества жизни больных с СРК на фоне употребления кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, или термизированного йогуртного продукта (контроль), в котором все микроорганизмы были убиты под воздействием высоких температур. Исследование организовано как многоцентровое, двойное слепое контролируемое. Число участников, страдавших СРК с преобладанием запора, составило 274. Исследуемые кисломолочные продукты назначали на 6 нед. По шкале оценки качества жизни ощущение общего дискомфорта уменьшилось в обеих группах через 3 и 6 нед ( $p < 0,001$ ). В группе получавших продукт с живыми *Bifidobacterium ActiRegularis* уже через 3 нед доля пациентов, у которых качество жизни улучшилось, была достоверно выше ( $65,2\%$  в сравнении с  $47,7\%$  в контрольной группе,  $p < 0,005$ ), у этих же больных более существенно уменьшилось вздутие живота ( $0,56 \pm 1,01$  балла в сравнении с  $0,31 \pm 0,87$  балла в контроле,  $p = 0,03$ ). Среди больных с наиболее редким стулом (менее 3 раз в неделю) послабляющий эффект был более выраженным у получавших *Bifidobacterium ActiRegularis*.

Весьма интересны результаты исследования, проведенного в Италии [13], в котором изучалось влияние лечебного штамма *Bifidobacterium ActiRegularis* на время кишечного транзита у людей пожилого возраста. Пациенты в возрасте 50–75 лет (200 человек), у которых по результатам обследования не выявлены признаки органического поражения пищеварительной системы, а также серьезные заболевания других органов и

систем, были распределены в 2 группы в соответствии со временем кишечного транзита — средним (40–50 ч) и увеличенным (более 50 ч). Время прохождения пищи по ЖКТ оценивалось с помощью рентгенонепрозрачных меток. После вводного периода обследуемым рекомендовано употребление функционального пробиотического продукта Активиа, одна порция которого содержит  $2,6 \times 10^8$  КОЕ/г *Bifidobacterium ActiRegularis*: пациенты первой группы принимали одну порцию (125 г) в день, во второй группе — две порции (250 г) в день. Продолжительность приема составила 2 нед, последующий период наблюдения — 6 нед. Все пациенты придерживались однотипной диеты в вводном периоде и в течение периода приема продукта и наблюдения.

Употребление Активиа значительно сокращало время прохождения пищи. В группе со средним временем транзита оно уменьшилось на 20,5% ( $p < 0,05$ ), а с замедленным транзитом — на 38,1% ( $p < 0,05$ ). Положительное влияние Активиа на время прохождения содержимого сохранялось в период последующего наблюдения в обеих группах в срок от 2 до 6 нед. Авторы делают вывод, что поддержание послабляющего эффекта после отмены Активиа может быть обусловлено увеличением концентрации бифидобактерий и КЖК в кишечнике.

Способность штамма *Bifidobacterium ActiRegularis* к выживанию при прохождении через ЖКТ оценивалась при приеме микроорганизмов внутрь у добровольцев. После употребления  $10^{10}$  бифидобактерий в составе кисломолочного продукта содержание их в подвздошной кишке существенно возрастало. Через 8 ч обнаруживалось  $23,5 \pm 10,4\%$  от принятого количества бифидобактерий [17]. Лиофилизированная форма пока-

зала более высокую способность к выживанию [18]. При оценке содержания *Bifidobacterium ActiRegularis* методом иммуноблотинга в образцах кала было доказано, что штамм выживает при прохождении всего желудочно-кишечного тракта [9].

Закономерен вопрос о безопасности употребления лечебных штаммов, учитывая их высокую способность к выживанию в условиях агрессивного действия пищеварительных соков и желчи. В 2008 г. опубликован отчет по результатам исследования безопасности применения бифидобактерий. Среди разнообразных видов в качестве патогенного штамма признан только *Bifidobacterium dentium*. При исследовании генома и анализе биологических свойств бифидобактерий, входящих в состав пробиотических продуктов, подтверждено отсутствие вирулентных и патогенных свойств. У ряда штаммов бифидобактерий, в частности *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, выявлены гены устойчивости к тетрациклину — tet(W), однако установлена крайне малая вероятность обмена этими генами с другими микроорганизмами. Исследователи делают вывод о безопасности штаммов, входящих в состав современных молочных продуктов, для здоровья человека [14].

С учетом представленных фактов и с позиций медицины, основанной на доказательствах, продукт функционального питания Активиа, содержащий штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название *ActiRegularis*), может быть рекомендован с лечебной и профилактической целью для коррекции частоты и улучшения консистенции стула, уменьшения вздутия живота как при функциональных кишечных расстройствах, так и у практически здоровых людей.

#### Список литературы

1. Agrawal A., Houghton L.A., Morris J. et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008 Sep 17 [Epub. ahead of print].
2. Amenta M., Cascio M.T., Di Fiore P., Venturini I. Diet and chronic constipation. Benefits of oral supplementation with symbiotic zir fos (*Bifidobacterium longum* W11 + FOS Actilight) // Acta Biomed. — 2006. — Vol. 77, N 3. — P. 157–162.
3. Bekkali N.L., Bongers M.E., van den Berg M.M. et al. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study // Nutr. J. — 2007. — Vol. 4, N 6. — P. 17.
4. Bixquert Jimenez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2009. — Vol. 101, N 8. — P. 553–564.
5. Cherbut C. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids / Eds. J.H. Cummings, J.L. Rombeau, T. Sakata. — UK: Cambridge, Cambridge Univ. Press, 1995. — P. 191.
6. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation // World J. Gastroenterol. 2010. — Vol. 16, N 1. — P. 69–75.
7. De Paula J.A., Carmuega E., Weill R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation // Acta Gastroenterol. Latinoam. — 2008. — Vol. 38, N 1. — P. 16–25.
8. Drouault-Holowacz S., Bieuelet S., Burckel A. et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2008. — Vol. 32, N 2. — P. 147–152.
9. Duez H., Pelletier C., Cools S. et al. A colony immunoblotting method for quantitative detection of a *Bifidobacterium animalis* probiotic strain in human faeces // J. Appl. Microbiol. — 2000. — Vol. 88, N 6. — P. 1019–1027.
10. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis*

- DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, N 3. – P. 475–486.
11. Kleessen B., Sykura B., Zunft H.J., Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65, N 5. – P. 1397–1402.
  12. Marteau P., Pochart P., Bouhnik Y. et al. Survival of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium sp.* in the small intestine following ingestion in fermented milk. A rational basis for the use of probiotics in man // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1992. – Vol. 16, N 1. – P. 25–28.
  13. Meance S. et al. Recent advance in the use of functional foods: Effect of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yogurt strains on gut transit time in the elderly // *Microb. Ecology Health Dis.* – 2003. – Vol. 15. – P. 15–22.
  14. Meile L., Le Blay G., Thierry A. Safety assessment of dairy microorganisms: *Propionibacterium* and *Bifidobacterium* // *Int. J. Food Microbiol.* – 2008. – Vol. 126, N 3. – P. 316–320.
  15. Mortensen P.B., Clausen M.R. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease // *Scand. J. Gastroenterol. (suppl.)* – 1996. – Vol. 216. – P. 132–148.
  16. Pitkala K.H., Strandberg T.E., Finne Soveri U.H. et al. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial // *J. Nutr. Health Aging.* – 2007. – Vol. 11, N 4. – P. 305–311.
  17. Pochart P., Marteau P., Bouhnik Y. et al. Survival of bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an *in vivo* study using intestinal perfusion // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – Vol. 55, N 1. – P. 78–80.
  18. Rochet V., Rigottier-Gois L., Ledaire A. et al. Survival of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 in the faecal microbiota after administration in lyophilised form or in fermented product – A randomised study in healthy adults // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 14, N 1–3. – P. 128–136.
  19. Ropert A., Cherbut C., Rozü C. et al. Colonic fermentation and gastric tone in humans // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 289–296.
  20. Salminen S., Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection // *Scand. J. Gastroenterol. (suppl.)*. – 1997. – Vol. 222. – P. 45–48.
  21. Saulnier D.M., Kolida S., Gibson G.R. Microbiology of the human intestinal tract and approaches for its dietary modulation // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, N 13. – P. 1403–1414.
  22. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function // *Gut.* – 1994. – Vol. 35 (suppl. 1). – P. 35–38.
  23. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update // *Eur. J. Nutr.* – 2002. – Vol. 41 (suppl. 1). – P. 17–25.
  24. Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G. et al. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571) // *BMC Pediatr.* – 2009. – Vol. 18, N 9. – P. 22.
  25. Vandenplas Y., Benninga M. Probiotics and functional gastrointestinal disorders in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48 (suppl. 2). – P. 107–109.
  26. Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W. et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40, N 3. – P. 235–243.
  27. Yang Y.X., He M., Hu G. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on Chinese constipated women // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 40. – P. 6237–6243.

УДК [616.36-002.12:578.891]-075

## Саркоидоподобная реакция у пациентки с хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии

А.В. Лапшин, Н.И. Кокина, М.В. Маевская, И.А. Соколова, В.Т. Ивашкин

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)*

### Sarcoid-like reaction at the patient with chronic hepatitis C on a background of antiviral therapy

A.V. Lapshin, N.I. Kokina, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, V.T. Ivashkin

**Цель публикации.** Продемонстрировать случай развития у пациентки с хроническим гепатитом С саркоидоподобной реакции, индуцированной противовирусной терапией, и тактику ведения данной больной.

**Особенности клинического случая.** У пациентки 53 лет с хроническим гепатитом С (HCV RNA+, генотип 1b), умеренной активности (по шкале METAVIR – A2, F0) на 22-й неделе противовирусной терапии пег-интерфероном и рибавирином было отмечено развитие гранулематозного поражения легких, сопровождавшегося лихорадкой, дыхательной недостаточностью, астеническим синдромом. Была диагностирована саркоидоподобная реакция. При компьютерной томографии органов грудной клетки определялась двусторонняя милиарная мономорфная диссеминация на фоне интерстициальных изменений, выявлено увеличение количества и размеров внутригрудных лимфоузлов. Отмена противовирусной терапии не привела к положительной динамике состояния в течение 2 мес. Назначена иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном, фосфогливом, в результате чего полностью регрессировали клинические симптомы заболевания и рентгенологические изменения в легких. У пациентки сохранялся устойчивый вирусологический ответ.

**Заключение.** Саркоидоподобная реакция относится к числу редких незапланированных осложнений противовирусной терапии. Ожидаемые побочные эффекты противовирусной терапии могут маскировать развитие саркоидоподобной реакции.

**Ключевые слова:** саркоидоподобная реакция, интерферон, гепатит С.

**The aim of publication.** To present a case of sarcoid-like reaction development, induced by antiviral therapy, in patient with chronic hepatitis C, as well as the management approach for this patient.

**Features of clinical case.** At female 53 year-old patient with chronic hepatitis C (HCV RNA+, genotype 1b) of moderate activity (A2, F0 by METAVIR scale) development of granulomatous pulmonary lesion accompanied by fever, respiratory failure, asthenic syndrome had been observed on the 22-nd week of antiviral therapy by PEG-interferon and ribavirin. Sarcoid-like reaction has been diagnosed. At computer tomography of the chest organs bilateral miliary monomorphic dissemination on a background of interstitial changes was found, intrathoracic lymph nodes were increased in their number and size. Cessation of antiviral therapy did not result in improvement of patient's state within 2 months. Immune-suppressive therapy by methylprednisolon and phosphogliv was prescribed, that resulted in complete regression of clinical symptoms and radiological changes in the lungs. Sustained virologic response was preserved in the patient.

**Conclusion.** Sarcoid-like reaction falls to rare unpredictable complications of antiviral therapy. Expected side effects of antiviral therapy can mask development of sarcoid-like reaction.

**Key words:** sarcoid-like reaction, interferon, hepatitis C.

Лапшин Алексей Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: ale-lapshin@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

При HCV-инфекции описан широкий круг внепеченочных поражений и иммунных нарушений, развитию которых, как правило, предшествует длительное течение HCV-инфекции. Частота внепеченочных проявлений гепатита С достигает 45%. Степень доказанности этиологической роли HCV в развитии многообразных ассоциированных с этой инфекцией проявлений различна [3].

На сегодняшний день установлена связь с хронической HCV-инфекцией таких внепеченочных проявлений, как смешанная криоглобулинемия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит. Предположительной считается связь HCV-инфекции с идиопатической тромбоцитопенией, красным плоским лишаем, язвами роговицы Мооген, синдромом Шегрена (лимфоцитарным сиалоаденитом) и В-клеточной лимфомой [4].

В последние годы в литературе все чаще стали появляться сообщения, посвященные возможной связи гепатита С с саркоидозом и саркоидными реакциями [1]. Так, французские исследователи описали 2 случая саркоидоза, связанного с хроническим гепатитом С [6]. У больных развился мультисистемный саркоидоз в течение от 2 до 6 лет после первых проявлений вирусной инфекции. Ремиссия саркоидоза наступила после применения системных кортикостероидов. Уровень печеночных ферментов существенно не менялся во время применения иммуносупрессивной терапии. Авторы сделали вывод о том, что вирус гепатита С сам по себе способен вызывать гранулематозную реакцию у пациентов с этой хронической инфекцией посредством стимуляции клеточной иммунной системы.

Кроме того, у больных гепатитом С было обнаружено наличие связи между развитием саркоидоза и применением интерферона-альфа, тогда как у нелеченных пациентов такой связи ранее не наблюдали [5]. Саркоидоз легких и кожи может быть индуцирован и пегилированными формами интерферона. Доказательством их роли в качестве этиологического фактора является полный регресс клинических симптомов после завершения курса лечения [8].

Анализ внепеченочных проявлений гепатита С свидетельствует о существовании реальной проблемы развития эпителиоидноклеточной гранулематозной реакции у больных с хронической HCV-инфекцией, особенно при лечении гепатита С интерфероном и рибавирином. Нашим клиническим наблюдением мы хотим продемонстрировать пример последовательного диагностического поиска и успешного лечения редко описываемой в литературе формы поражения легких на фоне комбинированной противовирусной терапии.

## Клиническое наблюдение

Пациентка К., 53 лет, впервые обратилась в клинику им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в июне 2007 г. с жалобами на периодические неинтенсивные боли в правом подреберье при погрешностях в диете, купирующиеся самостоятельно. Из анамнеза заболевания известно, что в 2002 г. во время подготовки к операции по поводу опущения матки впервые были выявлены анти-HCV. При стационарном обследовании в 2003 г. обнаружен 1b генотип HCV RNA, выполнена пункционная биопсия печени (зафиксированы наличие хронического гепатита С умеренной активности, фиброз минимальной степени). Противовирусная терапия не проводилась. В 2006 г. для оценки прогрессирования ХГС выполнена повторная пункционная биопсия печени — отмечено отсутствие существенной гистологической динамики за 3-летний период (по шкале METAVIR — A2, F0).

В июне 2007 г. пациентка направлена в отделение гепатологии клиники им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова для определения показаний к противовирусной терапии. В ходе анализа возможных причин инфицирования больной вирусом гепатита С установлено, что в 1984 г. у нее был диагностирован послеродовой острый гнойный панмастит с развитием обширной анаэробной флегмоны правой половины грудной клетки, септицемии, септического миокардита; выполнена правосторонняя мастэктомия с последующей пластикой грудной клетки в 1992 и 1999 гг. Из анамнеза жизни пациентки известно, что она росла и развивалась нормально. Имеет высшее образование. В течение жизни работала товароведом, в условиях воздействия профессиональных вредностей не находилась. Курение, прием алкоголя, наркотиков отрицает. При объективном обследовании обращало внимание наличие множественных келоидных рубцов на коже спины и груди. Со стороны внутренних органов существенных отклонений от нормы не выявлено.

При лабораторных исследованиях отмечались повышение СОЭ до 24 мм/ч, незначительный подъем уровня АлАТ — 47 ед./л (при норме до 40 ед./л). Синтетическая функция печени сохранена. В ходе вирусологического исследования крови подтверждена репликация вируса гепатита С, генотип 1b. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, при фиброгастроуденоскопии — антральный гастрит.

С учетом предоставленных результатов морфологического исследования ткани печени от 2003 и 2006 гг. клинический диагноз был сформулирован таким образом: хронический гепатит С (HCV RNA+, генотип 1b), умеренной активности (A2, F0 по METAVIR). Согласно действовавшим в 2007 г., но пересмотренным в 2009 г. показаниям

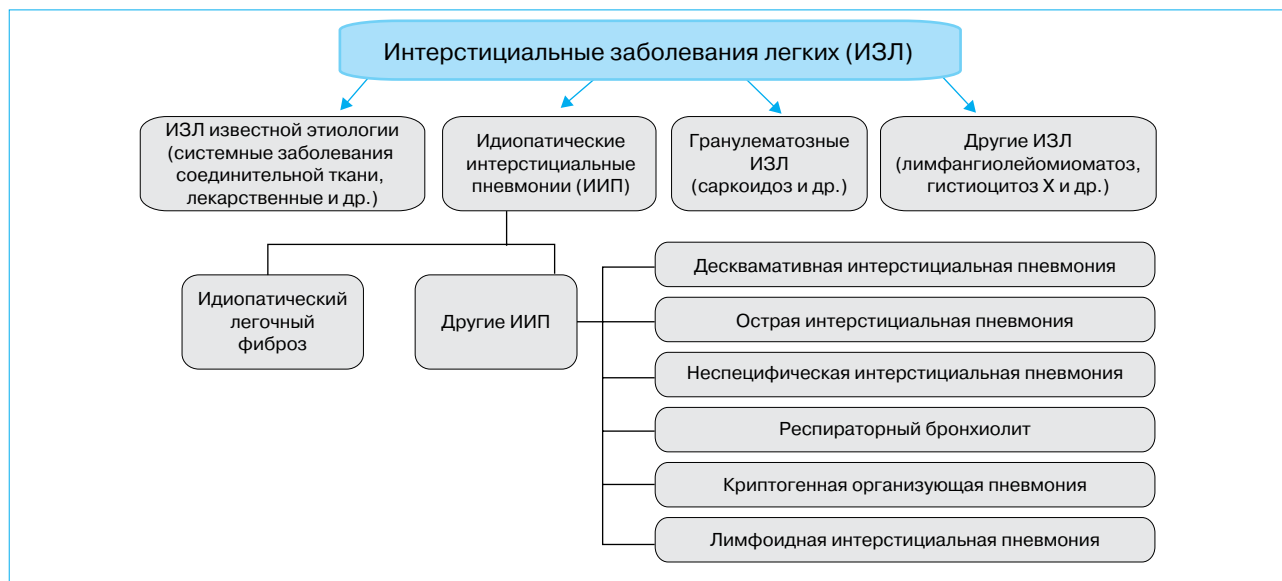


Рис. 1. Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких (ATS/ERS, 2002)

для назначения противовирусной терапии хронического гепатита С [7], у наблюдавшейся пациентки были следующие критерии: возраст старше 18 лет, репликация HCV RNA, гистологические признаки хронического гепатита с фиброзом, компенсированная функция печени, приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин  $>13$  г/дл для мужчин и  $>13$  г/дл для женщин, количество нейтрофилов  $>1500/\text{м}^3$ , креатинин  $<13$  мг/дл), а также желание лечиться и выполнять все назначения врача. И принимая во внимание отсутствие противопоказаний к противовирусной терапии, с октября 2007 г. больной были назначены пег-интерферон  $\alpha$ -2а 180 мкг 1 раз в неделю подкожно и рибавирин 1000 мг в сутки. Предполагаемая длительность лечения 48 нед.

На фоне проводимой противовирусной терапии отмечалось развитие ожидаемых побочных эффектов в виде гриппоподобного синдрома с повышением температуры тела до фебрильных цифр, общей слабости, клинически незначимой трехфазовой цитопении. Через 4 нед была достигнута нормализация сывороточных трансаминаз и элиминация вируса гепатита С. Однако с 10-й недели появились кашель с мокротой, боль за грудиной без иррадиации, потливость. По этим причинам пациентка была направлена в санаторий, где ей проводилась ингаляционная фитотерапия с умеренным положительным эффектом. Боли за грудиной перестали беспокоить, но сохранялись субфебрилитет, редкий кашель. Больная продолжала противовирусное лечение, на фоне чего был достигнут ранний вирусологический ответ (сохранялся отрицательный тест на HCV RNA через 12 нед терапии).

В марте 2008 г. — на 22-й неделе противовирусной терапии — появились одышка при минималь-

ной физической нагрузке, сухой кашель, отмечались повышение температуры тела до  $38,5^\circ\text{C}$  без ознобов, выраженная общая слабость. При обследовании по месту жительства поставлен предположительный диагноз пневмонии, по поводу чего проводилась антибиотикотерапия амоксициклавом 1,5 г в сутки, назначены отхаркивающие и жаропонижающие средства, что, однако, не привело к разрешению клинической симптоматики. 3.04.2008 г. пациентка была направлена в пульмонологическое отделение клиники им. В.Х. Василенко.

При объективном обследовании в этот период обращали внимание повышение температуры тела до  $37,5^\circ\text{C}$ , частота дыхания — 21 в минуту. При аускультации над легкими дыхание жесткое, в нижних отделах с обеих сторон крепитация. На основании всех имеющихся данных был поставлен предварительный диагноз: интерстициальная болезнь легких?; хронический гепатит С умеренной активности (A2, F0 по METAVIR), леченный пег-интерфероном/рибавирином с ранним вирусологическим ответом; лекарственная анемия, тромбоцитопения. Допуская вероятность поражения легких на фоне противовирусной терапии, пациентке при поступлении в клинику были отменены пег-интерферон и рибавирин.

В круг дифференциальной диагностики с учетом клинической картины помимо интерстициальных заболеваний легких был включен туберкулез. На сегодняшний день, согласно классификации Европейского респираторного общества, интерстициальные заболевания легких представляют достаточно разнородную группу (рис. 1). Уточнение конкретной нозологической формы представляет нередко большие трудности, так как патологические изменения в легких могут быть проявлением

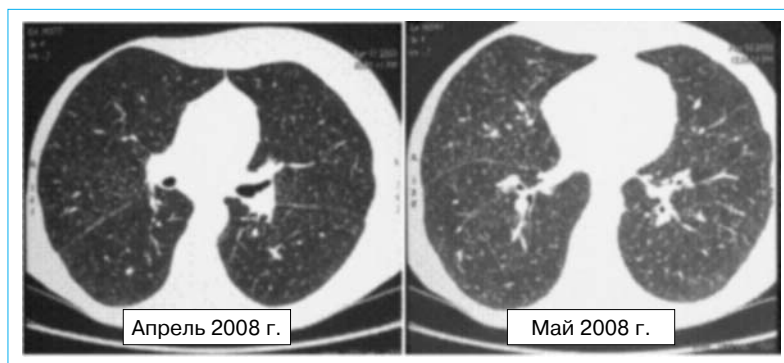


Рис. 2. КТ-исследование органов грудной клетки в динамике у пациентки К

как собственно болезни легких, так и легочного синдрома системных заболеваний (саркоидоза, диффузных заболеваний соединительной ткани, васкулитов и др.).

При обследовании в клинике лабораторными тестами установлены наличие нормохромной анемии, невыраженной лейкопении, повышение СОЭ до 62 мм/ч, увеличение содержания антистрептолизина и гамма-глобулинов крови. Синтетическая функция печени сохранена, электролиты крови, включая кальций, в пределах нормы. При посеве крови роста микрофлоры не получено. При иммунологическом исследовании исключены наиболее частые возбудители специфического воспаления легких, включая туберкулез. Проба Манту отрицательная. Зафиксировано также отсутствие репликации вируса гепатита С. В анализе мокроты имелись признаки неспецифического воспаления. Для исключения патологии почек в рамках системного поражения выполнен общий анализ мочи, в котором патологических изменений не обнаружено.

При исследовании функции внешнего дыхания имела место умеренно выраженная смешанная форма вентиляционной недостаточности с преобладанием рестрикции. Индекс Тиффно составил 115%. При фибробронхоскопии выявлены признаки катарального эндобронхита. При *компьютерной томографии* (КТ) органов грудной клетки на всем протяжении легких определялась двусторонняя милиарная мономорфная диссеминация на фоне интерстициальных изменений. Отмечено незначительное увеличение нижних паратрахеальных лимфоузлов до 10 мм. Таким образом, у пациентки была выявлена КТ-картина диссеминированного гранулематозного поражения легких. При проведении повторного КТ-исследования отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания распространенности и степени диссеминации в легких (рис. 2). Мелкие очаги расположены вдоль плевральных листков, междольковых перегородок. Кроме того, выявлено увеличение количества и размеров внутригрудных лимфоузлов (до 11 мм), бифуркационные лимфоузлы образуют конгломерат размером до 20 мм.

Проведенное обследование позволило констатировать гранулематозное поражение легких, в рамках которого наиболее вероятным представлялось наличие саркоидоподобной реакции. На основании установленной связи заболевания с назначением интерферона, отсутствия внелегочных проявлений гранулематоза, а также характерных клинико-инструментальных признаков, исключения других состояний, вызывающих сходные симптомы, был сформулирован следующий клинический диагноз: 1) саркоидоподобная реакция, индуцированная интерфероном; 2) хронический гепатит С умеренной активности (A2, F0 по METAVIR), леченный пег-интерфероном/рибавирином с ранним вирусологическим ответом; 3) сопутствующие заболевания — хронический обструктивный бронхит в стадии обострения.

Как известно, действующее международное соглашение по ведению пациентов с саркоидозом рекомендует по возможности занимать выжидательную тактику в течение 6 мес после постановки диагноза саркоидоза или саркоидоподобной реакции. Прямым же показанием к началу активной иммуносупрессивной терапии является прогрессирование болезни или полиорганное поражение с нарастающими функциональными нарушениями и изменениями, угрожающими жизни.

У нашей пациентки отмена противовирусного лечения и наблюдение за ней в течение 2 мес не привели к положительным изменениям состояния. Сохранились одышка, малопродуктивный кашель, лихорадка, астенический синдром. Появилась отрицательная рентгенологическая динамика. В связи с этим была назначена терапия метипредом в индукционной дозе 24 мг в сутки с последующим ее снижением и полной отменой препарата через 4 мес. Кроме того, большинство исследований, оценивающих фармакологическую эффективность средств, содержащих глицирризин, свидетельствует о их способности уменьшать некротовоспалительную активность хронического гепатита С, что дает основание к их применению у больных с ограничениями для использования комбинированной противовирусной терапии [2]. Учитывая это, пациентке был назначен фосфоглив в пероральной форме по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде полного разрешения основных жалоб в течение 2 мес, а также значительного уменьшения очаговой диссеминации в легких, нормализации размеров интраторакальных лимфоузлов. За пациенткой продолжается динамическое наблюдение. При контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки в 2009 и 2010 гг. патологических изменений в легких не найдено.

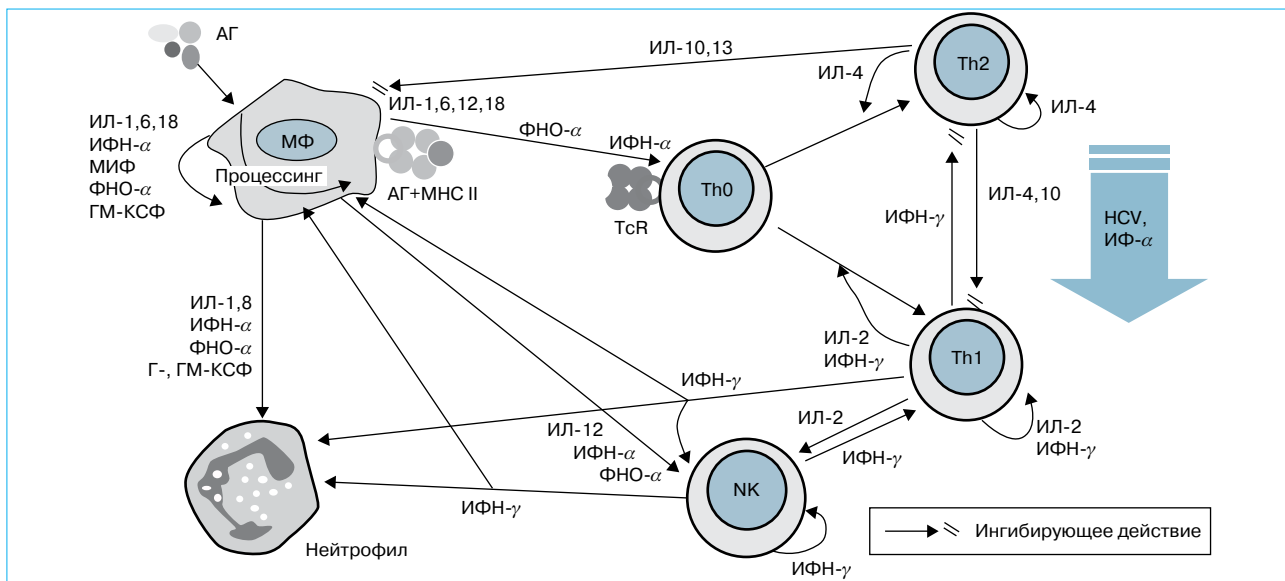


Рис. 3. Механизм развития саркоидоза при гепатите С

Механизм развития саркоидоза или саркоидной реакции при гепатите С связывают с нарушением клеточного иммунного ответа (рис. 3). С одной стороны, при рассмотрении этиологии возникновения саркоидной гранулемы вирусы рассматриваются как триггеры заболевания. Вирус гепатита С может вызывать смещение профиля цитокинов к Th1. А стимуляция Th1-клеточного ответа играет ведущую роль в образовании гранулем. В то же время при лечении гепатита С применяют интерферон  $\alpha$ , меняющий баланс Th1/Th2. Доказано, что введенный извне интерферон, так же, как и вирус гепатита С, стимулирует Th1-клеточный ответ. Это, в свою очередь, может приводить к образованию саркоидных гранул, а отмена препарата способствует их исчезновению. Рибавирин также усиливает Th1-ответ. Поэтому комбинация интерферона  $\alpha$  и рибавирина потенцирует как противовирусное действие, так и Th1-опосредованную иммунную реакцию.

Гистологически саркоидная реакция тождественна системному саркоидозу, но проявляется более скудно и ограничена областью основного заболевания или регионарными лимфатическими

узлами. По крайней мере, 54 различных заболевания могут вызывать саркоидную реакцию, среди них пневмокониоз, рак желудка, щитовидной и поджелудочной железы, кожи, лимфогранулематоз и др.

## Заключение

Приведенное нами клиническое наблюдение представляет интерес потому, что развитие саркоидоподобной реакции у пациентов с различной патологией становится уже не столь редким в настоящее время. Продемонстрировав случай развития поражения легких на фоне комбинированной противовирусной терапии, напоминаем: назначая противовирусное лечение, следует учитывать спектр его возможных нежелательных воздействий, а также вероятность развития гранулематозного поражения легких. В случае неизбежности назначения препаратов интерферона  $\alpha$  и рибавирина необходимо динамическое наблюдение за больным, включая постоянный мониторинг лабораторных и инструментальных показателей.

## Список литературы

1. Визель А.А., Потанин А.В., Визель И.Ю. и др. Саркоидоподобные состояния // Consilium Medicum, приложение «Пульмонология», 2009. — С. 67–69.
2. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Федосына Е.А. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С. — Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 70–75.
3. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Клиническая гепатология. — 2005. — № 2. — С. 3–11.
4. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. — 2000. — Т. 9, № 2. — С. 12–16.
5. Butnor K.J. Pulmonary sarcoidosis induced by interferon-alpha therapy // Am. J. Surg. Pathol. — 2005. — Vol. 29. — P. 976–979.
6. Bonnet F., Morlat P., Dubuc J. et al. Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47, N 4. — P.794–796.
7. Ghany M.G. et al. Reprinted with permission from the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 1335–1374.
8. Hurst E.A., Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature // Arch. Dermatol. — 2005. — Vol. 141. — P. 865–868.

УДК 616.351-006.6-089.86

## Низкие и ультранизкие анастомозы в сочетании с различными вариантами лимфодиссекции при хирургическом лечении рака прямой кишки

С.Н. Наврузов, С.Б. Абдужаппаров, Б.С. Наврузов

*(Республиканский онкологический научный центр Узбекистана, г. Ташкент)*

### Low and ultra-low anastomoses in combination to various variants of lymph node dissection in rectal cancer

S.N. Navruzov, S.B. Abduzhapparov, B.S. Navruzov

**Цель исследования.** Изучить возможности выполнения одномоментных радикальных операций при раке прямой кишки с применением лимфодиссекции и наложением низких и ультранизких колоректальных анастомозов.

**Материал и методы.** У 25 больных раком прямой кишки проведены радикальные операции с лимфодиссекцией в объеме  $D_2$  и  $D_3$  в зависимости от высоты расположения опухоли. Восстановительный этап операции выполнялся с применением низких и ультранизких колоректальных анастомозов при помощи циркулярно-сшивающих аппаратов фирмы «Этикон».

**Результаты.** Осложнений в послеоперационный период не отмечено. Сроки наблюдения – в течение года. Рецидивов и метастазов не зарегистрировано.

**Выводы.** Предварительные данные позволяют сделать заключение о целесообразности выполнения данных типов операций с применением циркулярно-сшивающих аппаратов и лимфодиссекцией.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, лимфодиссекция, циркулярно-сшивающие аппараты, низкие и ультранизкие колоректальные анастомозы.

**Aim of investigation.** To study potentials of simultaneous radical operations at rectal cancer with lymph node dissection and application of low and ultralow colorectal anastomoses.

**Material and methods.** For 25 patients with cancer of the rectum radical surgery with lymph node dissection in  $D_2$  and  $D_3$  volume according to the level of tumor location was carried out. Reconstructive stage of operation was carried out with application of low and ultralow colorectal anastomoses by circular-stapler device of «Eticon» company.

**Results.** No complications in postoperative period were marked. Term of observation was 1 year. No relapses and metastases were registered.

**Conclusions.** Preliminary data allow to make conclusion on expediency of these types of operations with application of circular-stapler device and lymph node dissection.

**Key words:** cancer of the rectum, lymph node dissection, circular-stapler device, low and ultralow colorectal anastomoses.

**Наврузов Саримбек Наврузович** — доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского онкологического научного центра. Контактная информация для переписки: sarimbekn@list.ru; 100174, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, 383

**Наврузов Бехзод Саримбекович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии для врача общей практики Ташкентской медицинской академии. Контактная информация для переписки: behzodn@mail.ru; 100174, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, 383

**Абдужаппаров Сулейман Бахридинович** — доктор медицинских наук, руководитель отделения колопроктологии Республиканского онкологического научного центра. Контактная информация для переписки: 100174, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, 383

**Л**окализованный и медленный рост характерен как для опухоли прямой кишки, так и для метастазов в лимфатических узлах. Основываясь на этой особенности, расширение объема лимфодиссекции может снизить показатель рецидивирования опухоли [1, 4].

Различают три типа лимфодиссекции при раке прямой кишки: ограниченная, стандартная и расширенная. По мнению японских хирургов, ограниченная лимфодиссекция рекомендуется на ранних стадиях рака [8], стандартная лимфодиссекция показана при распространенном раке проксимальных отделов, расширенная — при локализации опухоли в нижних отделах кишки. Данные о 5-летней выживаемости при стандартной и расширенной лимфодиссекции у разных авторов различны. Основным недостатком расширенной лимфодиссекции является нарушение у пациентов мочеполовой функции — до 45–50% случаев [2, 3, 5].

Методика низких колоректальных анастомозов после передней или чрезбрюшинной резекции прямой кишки хорошо разработана и имеет установленные показания и противопоказания. Между тем после так называемых «ультранизких» резекций прямой кишки по поводу ее опухолевого поражения проблема восстановления непрерывности кишечника стоит очень остро. Здесь не решена такая проблема, как сама возможность наложения колоректальных анастомозов с соблюдением всех принципов онкологического радикализма. В то же время исследованием Т.С. Одарюк и соавт. [6] о дистальной границе резекции при раке прямой кишки обоснована возможность наложения ультранизких анастомозов. В этой работе доказано, что отступление на 1–2 см от дистальной границы опухоли с выполнением тотальной мезоректум-эктомии позволяет обеспечивать радикальность хирургического вмешательства [7, 9].

Наряду с выполнением различных вариантов лимфодиссекции, дополнение ее использованием циркулярно-сшивающих аппаратов дает возможность одномоментно накладывать колоректальные анастомозы, что важно с точки зрения уменьшения этапности лечения в хирургии рака прямой кишки, а также является несомненным социальным и экономическим фактором.

### Материал и методы исследования

В отделении колопроктологии РОНЦ МЗ РУз у 25 больных раком прямой кишки выполнены низкая и ультранизкая резекции прямой кишки с лимфодиссекцией в различном объеме ( $D_2$ ,  $D_3$ ). Лимфодиссекция в объеме  $D_2$  подразумевает удаление следующих лимфоколлекторов: параректальные, по ходу нижнебрыжеечных сосудов, по ходу общей и внутренней подвздошных сосудов. При лимфодиссекции в объеме  $D_3$  дополнитель-

но проводится удаление лимфоузлов в бассейне запирающей ямки.

Для включения в исследование были определены следующие критерии:

- расположение опухоли прямой кишки на высоте 5–16 см от края зубчатой линии;
- морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы;
- стадия опухолевого процесса должна соответствовать  $T_{2-3.4} N_{0-2} M_0$  по системе TNM;
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.

Стадия  $T_{3-4} N_0 M_0$  диагностирована у 12 пациентов,  $T_{3-4} N_1 M_0$  — у 13. Мужчин было 12, женщин — 13. Возраст больных составил  $55,4 \pm 5,6$  года.

Непрерывность кишечного тракта восстанавливали путем наложения колоректальных анастомозов с помощью циркулярно-сшивающих аппаратов фирмы «Ethicon» с рабочим объемом головки 29, 31 и 33. После наложения анастомоза для декомпрессии кишечника выполняли трансанальную интубацию толстой кишки. У 22 пациентов оперативное лечение проводилось одноэтапно, а у 3 из-за наличия явлений кишечной непроходимости — в два этапа. Первым этапом осуществляли низкую или ультранизкую резекцию прямой кишки с выведением колостомы, через 8–12 мес — реконструктивно-восстановительную операцию с наложением колоректальных анастомозов циркулярно-сшивающими аппаратами (второй этап). Для оценки онкологического радикализма вмешательства проводилось изучение удаленного препарата, особенно взятого из дистального участка. Выполнялись морфологические и иммуногистохимические исследования лимфоузлов, удаленных во время операции (окраска на цитокератины), — параректальных, по ходу подвздошных сосудов, нижнебрыжеечных сосудов, из запирающей ямки.

В зависимости от расположения опухоли прямой кишки проводили низкую или ультранизкую резекцию с наложением колоректального анастомоза. Если опухоль локализовалась на высоте от 11 до 16 см (16 пациентов), выполнялась низкая резекция со стандартной лимфодиссекцией. При расположении ее на высоте от 5 до 10 см (9 больных) проводили ультранизкую резекцию с расширенной лимфодиссекцией

### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении непосредственных и ближайших результатов оперативного лечения получены следующие данные. Продолжительность всей операции составила  $180 \pm 25,6$  мин. При этом этап лимфодиссекции при стандартном ее варианте занимал  $42,5 \pm 8,4$  мин, при расширенном —  $64,3 \pm 6,3$  мин, кровопотеря составила  $256 \pm 35,7$  мл.

При морфологическом исследовании макропрепаратов во всех случаях выявлена аденокарцинома кишечника различной степени дифференцировки: у 16 больных среднедифференцированная, у 9 высокодифференцированная.

Большое значение имело изучение лимфатических узлов для прогнозирования и определения дальнейшей тактики лечения (химио- или лучевой терапии). У 3 пациентов выявлены метастазы в трех и менее лимфатических узлах ( $N_1$ ), у 2 — в более трех лимфоузлах ( $N_2$ ). Используя иммуногистохимический метод (окраска на цитокератины лимфатических узлов — по методике фирмы «Дако»), дополнительно метастазы выявлены в 7 случаях. Это говорит о высокой информативности данной методики при изучении метастатического поражения лимфатических узлов. При исследовании радикальности оперативного вмешательства остаточных опухолевых клеток в зонах разреза не выявлено. Больным с метастазами в лимфоузлах в адьювантном режиме проведена химиотерапия по схеме FOLFOX-4.

Осложнения после наложения колоректального анастомоза отмечены у одного пациента, у которого были явления его частичной несостоятельности. Через дренажную трубку, оставленную в малом тазу в зоне анастомоза, на 3-и сутки началось выделение кишечного содержимого. Общее состояние больного оставалось удовлетворительным, при пальпации живот мягкий, безболезненный, стул ежедневный. В показателях клинико-био-

химических и инструментальных исследований патологических изменений не обнаружено. На 14-е сутки после операции выделение из дренажной трубки прекратилось. В удовлетворительном состоянии пациент выписан на амбулаторное лечение.

У одной больной через 3 мес после операции возник рецидив опухоли в зоне колоректального анастомоза. При повторной госпитализации проведена экстирпация прямой кишки с колоректальным анастомозом и выведением одноствольной колостомы. В настоящее время больная получает в адьювантном режиме химиотерапию.

## Выводы

1. При расположении опухоли прямой кишки на высоте 5–10 см и отсутствии явлений кишечной непроходимости операцией выбора может быть передняя резекция прямой кишки с расширенной лимфодиссекцией в объеме  $D_3$  и наложением ультранизкого сигморектального анастомоза.

2. При локализации опухоли на высоте 11–16 см рекомендуется выполнение передней резекции со стандартной лимфодиссекцией в объеме  $D_2$  и наложением низкого сигморектального анастомоза.

3. Необходимо обязательное иммуногистохимическое исследование групп лимфоузлов для определения прогноза заболевания и тактики лечения.

## Список литературы

1. Дамбаев Г.Ц., Соловьев М.М., Фатюшина О.А. и др. Новые методики формирования компрессионных анастомозов. Биосовместимые материалы и имплантаты с «памятью» формы. — Northampton, Томск: STT, 2001. — Р. 54–60.
2. Данзанов Б.С., Жигаев Г.Ф., Цыбиков Е.Н. и др. К вопросу о кишечных швах при операциях на толстой кишке: Материалы конференции колопроктологов. — Ростов н/Д, 2001. — С. 121.
3. Егоров В.И., Счастливцев И.В., Турисов Р.А., Баранов А.О. Механические напряжения под нитью кишечного шва как причина нарушений микроциркуляции в области соустья // *Анналы хирургии*. — 2002. — № 3. — С. 66–73.
4. Лаврик А.С., Ващенко А.Е., Беляский Л.С., Тывончук А.С. Новые технологии в реконструктивной хирургии желудочно-кишечного тракта: Материалы 19-го съезда хирургов Украины. — Харьков, 2000. — С. 88–89.
5. Мысливцев С.В. Разработка и клиническая апробация аппарата для колоректального компрессионного анастомоза: Дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2000. — 150 с.
6. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. — М., 2005. — С. 345.
7. Царков П.В., Одарюк Т.С., Сергеева О.Н. Лимфаденэктомия при раке прямой кишки // *Хирургия*. — 2000. — № 3. — С. 54–59.
8. Takahashi T., Veno M., Azeкура K., Ota H. The lymphatic spread of rectal cancer and effect of dissection. Japanese contribution and experience // *Soreide O., Norstein J. Rectal cancer surgery*. — Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 1997. — P. 164–180.
9. Wullstein C., Gross E. Compression anastomosis (AKA-2) in colorectal surgery: results in 442 consecutive patients // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87, N 8. — P. 1071–1075.

УДК 616.345-006.5-07

## Циркулярная слизисто-подслизистая резекция нижеампулярного отдела прямой кишки (степлерная геморроидэксия) при лечении больных хроническим геморроем

А.М. Кузьминов, Ю.Ю. Чубаров, А.А. Тихонов, Ш.Т. Минбаев, В.Ю. Королик  
(ФГУ «ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий»)

### Circular mucosal and submucosal resection of low-ampullary region of the rectum (stapled hemorrhoidopexy) at treatment of chronic hemorrhoids

A.M. Kuzminov, Yu.Yu. Chubarov, A.A. Tikhonov, Sh.T. Minbayev, V.Yu. Korolik

**Цель исследования.** Осветить опыт лечения больных, перенесших циркулярную слизисто-подслизистую резекцию нижеампулярного отдела прямой кишки (степлерную геморроидэксию) с выполнением клинко-инструментального обследования оперированных пациентов в ближайший и отдаленный послеоперационные периоды.

**Материал и методы.** Проведено наблюдение за 197 больными геморроем, оперированных по указанной методике. Возраст пациентов варьировал от 27 лет до 71 года (средний –  $43,5 \pm 10,6$  года). Среди них было 118 (59,8 %) мужчин и 79 (40,2%) женщин.

**Результаты.** Рассмотренный метод является эффективным способом лечения геморроя II–IV стадий. Операция сопровождается стойким клиническим эффектом, меньшим числом послеоперационных осложнений и сокращает сроки реабилитации оперированных пациентов.

**Заключение.** Доказана патогенетическая обоснованность этой операции, базирующейся как на механической, так и сосудистой теориях развития геморроя.

**Ключевые слова:** геморрой, хирургическое лечение геморроя, операция Лонго.

**Aim of investigation.** To highlight experience of treatment of patients after circular mucoso-submucosal resection of low-ampullary region of the rectum (stapled hemorrhoidopexy) with clinical and instrumental investigation of operated patients in early and remote postoperative periods.

**Material and methods.** Monitoring of 197 patients with hemorrhoids, operated by specified procedure was carried out. The age of patients varied from 27 years to 71 years (average –  $43,5 \pm 10,6$  year). Of them 118 (59,8%) were men and 79 – (40,2%) women.

**Results.** Considered method is an efficient treatment mode for hemorrhoids of II–IV stages. Operation is followed by long-lasting clinical effect, small number of postoperative complications and reduces terms of aftertreatment of operated patients.

**Conclusion.** Pathogenetic validity of this operation basing on mechanical and vascular theories of hemorrhoids development is proved.

**Key words:** hemorrhoids, surgical treatment of hemorrhoids, Longo's procedure.

**Кузьминов Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением «Общей колопроктологии с группой по изучению семейного аденоматоза толстой кишки» ГНЦ колопроктологии.

**Чубаров Юрий Юрьевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения «Общей колопроктологии с группой по изучению семейного аденоматоза толстой кишки» ГНЦ колопроктологии.

**Тихонов Андрей Александрович** — доктор медицинских наук, руководитель «Рентгенологического отдела с кабинетом компьютерной томографии» ГНЦ колопроктологии.

**Минбаев Шароф Тишимбекович** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения «Общей колопроктологии с группой по изучению семейного аденоматоза толстой кишки» ГНЦ колопроктологии.

**Королик Вячеслав Юрьевич** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения «Общей колопроктологии с группой по изучению семейного аденоматоза толстой кишки» ГНЦ колопроктологии. Контактная информация для переписки: korolikvu@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма-Адила, дом 2, ФГУ «ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий»

Распространенность геморроя достаточно высока и достигает 120 человек на 1000 взрослого населения, а удельный вес таких пациентов в структуре колопроктологических заболеваний составляет от 34 до 41%. В России наиболее распространенным методом лечения является геморроидэктомия в различных модификациях с удалением трех геморроидальных узлов, выполняемая у 75% госпитализированных пациентов, за год число подобных операций колеблется от 440 до 480 тыс. [1]. Наряду с этим проводится поиск новых методов лечения этого заболевания [2].

В 1993 г. итальянским колопроктологом А. Лонго впервые был предложен новый способ лечения геморроя с помощью циркулярного степлера, заключающийся в резекции слизисто-подслизистого слоя прямой кишки [4–6].

Операция основана на коррекции связочно-мышечного аппарата внутренних геморроидальных узлов и блокаде конечных ветвей верхней прямокишечной артерии.

### Материал и методы исследования

В ФГУ ГНЦ МЗ РФ с 1999 по 2009 г. накоплен опыт лечения 197 больных геморроем, которым была выполнена циркулярная резекция слизисто-подслизистого слоя нижеампулярного отдела прямой кишки с помощью циркулярного степлера. Возраст пациентов, оперированных по данной методике, варьировал от 27 лет до 71 года (средний –  $43,5 \pm 10,6$  года). Среди них было 118 (59,8 %) мужчин и 79 (40,2%) женщин (табл. 1).

Таблица 1

Распределение оперированных больных по полу и возрасту

| Возраст     | Мужчины |      | Женщины |      | Итого |       |
|-------------|---------|------|---------|------|-------|-------|
|             | n       | %    | n       | %    | n     | %     |
| До 29 лет   | 11      | 5,5  | 9       | 4,6  | 20    | 10,2  |
| 30–39       | 44      | 22,3 | 29      | 14,8 | 73    | 37,1  |
| 40–49       | 34      | 17,3 | 22      | 11,2 | 56    | 28,4  |
| 50–59       | 19      | 9,6  | 17      | 8,6  | 36    | 18,2  |
| 60–69       | 8       | 4,1  | 2       | 1,0  | 10    | 5,1   |
| 70 и старше | 2       | 1,0  | —       | —    | 2     | 1,0   |
| Всего ...   | 118     | 59,8 | 79      | 40,2 | 197   | 100,0 |

У 23 (11,7%) больных диагностирован геморрой II стадии, у 135 (68,5%) – III стадии и у 39 (19,8%) – IV стадии. Все пациенты оперированы по методике Лонго с применением циркулярного сшивающего аппарата РРН-03 с диаметром головки 33 мм. Операция выполнялась с использованием перидурального обезболивания.

**Техника операции.** После ручной девульсии ануса в анальный канал вводят прозрачный дила-

татор, позволяющий четко дифференцировать зубчатую линию. Во втулку дилатора проводят окончательный аноскоп, при помощи которого направляется циркулярная выпадающая складка *слизистой оболочки* (СО), что обеспечивает возможность наложения кисетного шва на слизистую оболочку прямой кишки на необходимом расстоянии от зубчатой линии (рис. 1).

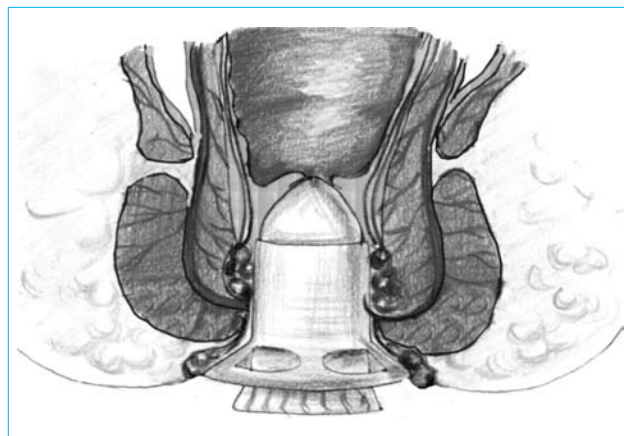


Рис. 1. Введение циркулярного анального дилатора

Затем нитью «Пролон» 2-0, строго в 4–5 см выше зубчатой линии, на СО прямой кишки накладывают кисетный шов (рис. 2). Необходимо

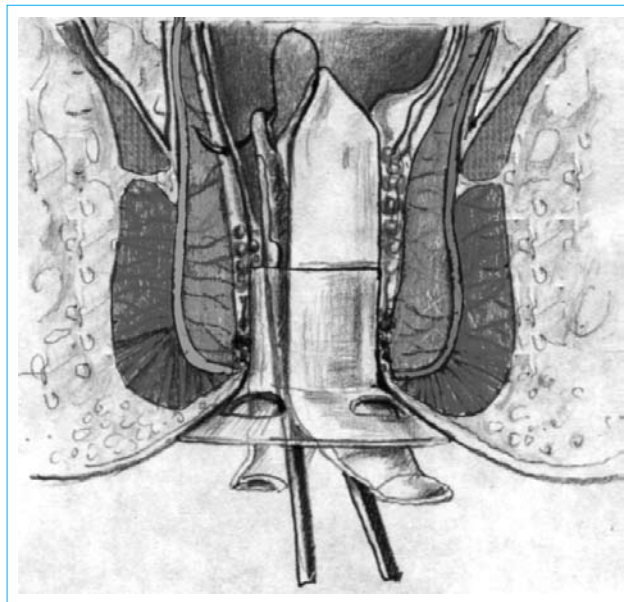


Рис. 2. Формирование кисетного шва

подчеркнуть, что для безболезненного течения послеоперационного периода кисетный шов ни в коем случае не должен захватывать покров анального канала и геморроидальные узлы. Следует также избегать попадания в шов значительной порции мышечной оболочки прямой кишки.

После этого в анальный канал вводят циркулярный сшивающий аппарат с диаметром головки 33 мм, которую продвигают выше киста, и на стержне головки осуществляют тугое стягивание и завязывание нити кистетного шва.

С помощью специального вдевателя концы нитей протягивают через латерально расположенные отверстия на корпусе аппарата и фиксируют. В результате этой манипуляции выпадающая слизистая оболочка втягивается в аппарат.

Производят сближение головки и режущей части аппарата до расположенной на его ручке отметки таким образом, чтобы в нож не попал внутренний сфинктер, что обеспечивается расположением головки аппарата выше зубчатой линии. Перед прошиванием СО необходимо следить за тем, чтобы корпус аппарата располагался строго параллельно анальному каналу. Затем выполняются одновременная резекция циркулярного участка слизисто-подслизистого слоя и прошивание слизистой оболочки аппаратом, что обеспечивает формирование анастомоза (рис. 3).

После прошивания аппарат оставляют в закрытом состоянии в течение 2 мин, что способствует дополнительной компрессии линии швов и улучшает гемостаз. Дилататор и аппарат извлекают из анального канала одновременно. Циркулярный участок резецированной СО должен остаться на корпусе аппарата в виде целостного кольца, что свидетельствует о правильно выполненной операции.

После операции линия сформированного анастомоза в обязательном порядке оценивается с помощью аноскопа. Это позволяет при необходимости наложить дополнительные гемостатические швы.

Степень выраженности болевого синдрома оценивалась нами с помощью общеизвестной 5-балльной шкалы, где 0 — боли нет, 1 балл — слабая боль при движении, 2 балла — слабая боль в покое и умеренная при движении, 3 балла — умеренная боль в покое и сильная при движении, 4 балла — сильная боль в покое и очень сильная боль при движении [3]. В исследуемой группе больных болевой синдром оценивался нами начиная с первых часов после операции и до момента выписки (4–5-й день) — табл. 2.

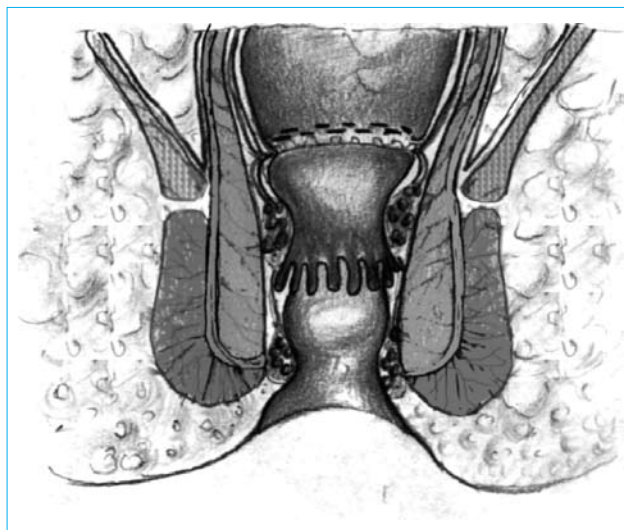


Рис. 3. Сформированный слизисто-подслизистый анастомоз

Для объективной оценки результатов циркулярной слизисто-подслизистой резекции прямой кишки проводилось рентгеноконтрастное исследование (проктография).

### Результаты исследования

Продолжительность операции в среднем составляет  $15,0 \pm 3,6$  мин. В ранний послеоперационный период больному назначают наркотические анальгетики: 2% промедол — 1 мл через 4–6 ч после операции. Спустя 6–8 ч пациенты могут вставать и ходить по палате. На следующий день режим общий, с этого времени разрешается принимать бесшлаковую легкоусвояемую пищу. Задержка стула не проводится. Первая дефекация в большинстве случаев наступает на 3–4-й день.

Через 4 ч после операции у 145 (73,6%) пациентов болевой синдром отсутствовал. У 43 (21,8%) человек имелись жалобы на слабую боль при движении (1 балл), у 9 (4,6%) болевой синдром соответствовал 2 баллам. В дальнейшем число пациентов с отсутствием болевого синдрома увеличивалось: спустя сутки 182 (92,4%) человека не ощущали боли, 13 (6,6%) отмечали слабую

Таблица 2

Динамика болевого синдрома у больных, перенесших операцию Лонго, абс. число (%)

| Динамика болевого синдрома         | 0 баллов   | 1 балл    | 2 балла | 3 балла | 4 балла |
|------------------------------------|------------|-----------|---------|---------|---------|
| Через 4 ч после операции           | 145 (73,6) | 43 (21,8) | 9 (4,6) | —       | —       |
| Через 8 ч                          | 148 (75,1) | 40 (20,3) | 9 (4,6) | —       | —       |
| Через 12 ч                         | 184 (93,4) | 12 (6,1)  | 1 (0,5) | —       | —       |
| Через 24 ч                         | 182 (92,4) | 13 (6,6)  | 2 (1,0) | —       | —       |
| После первой дефекации на 3-й день | 170 (86,3) | 22 (11,2) | 5 (2,5) | —       | —       |
| На момент выписки (4–5-й день)     | 189 (95,9) | 7 (3,6)   | 1 (0,5) | —       | —       |

Таблица 3

Клиническая симптоматика геморроя у больных до операции Лонго и после нее  
в сроки от 1 года до 5 лет и более, абс. число (%)

| Симптом                                | До операции<br>(n=197) | Через<br>1 год<br>(n=162) | Через<br>2 года<br>(n=139) | Через 5 лет<br>и более<br>(n=120) |
|----------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Выпадение узлов при дефекации          | 197 (100)              | 1 (0,6)                   | —                          | —                                 |
| Кровь при дефекации                    | 175 (88,8)             | 5 (3,1)                   | —                          | 3 (2,5)                           |
| Тромбоз наружных геморроидальных узлов | 43 (21,8)              | 2 (1,0)                   | 2 (1,4)                    | 1 (0,8)                           |
| Увеличенные наружные узлы              | 85 (43,1)              | 41 (25,3)                 | 32 (23,0)                  | 26 (21,6)                         |
| Затрудненный акт дефекации             | —                      | 1 (0,5)                   | —                          | —                                 |
| Боль при дефекации                     | 32 (16,2)              | —                         | —                          | —                                 |
| Чувство инородного тела                | —                      | —                         | —                          | 3 (2,4)                           |
| Выделение слизи                        | 18 (9,1)               | —                         | —                          | —                                 |
| Зуд, жжение в анальном канале          | 14 (7,1)               | 2 (1,0)                   | —                          | 2 (1,6)                           |

боль при движении (1 балл), у 2 (1,0%) болевой синдром соответствовал 2 баллам. При выписке, на 4–5-е сутки после операции, 189 (95,9%) пациентов жалоб не предъявляли, 7 (3,6%) отмечали слабую боль при движении (1 балл), у одного она соответствовала 2 баллам.

В ранний послеоперационный период развились следующие осложнения. У 2 (1,0%) больных диагностировано кровотечение между скрепками, ликвидированное дополнительным прошиванием сосуда. У 11 (5,5%) пациентов с IV стадией геморроя отмечен отек наружных геморроидальных узлов, потребовавший мазевых аппликаций. Рефлекторная задержка мочеиспускания констатирована у 19 (9,6%) пациентов и была ликвидирована стимулирующей терапией.

При микроскопическом исследовании резецированных тканей слизистой-подслизистый слой прямой кишки определялся во всех препаратах, в 196 (99,5%) из них имелись артерии мышечного типа, что свидетельствует о патогенетической обоснованности данной методики.

Динамика клинической картины изучена в сроки до 5 лет и более после вмешательства (табл. 3). Ведущими симптомами геморроя у 100% больных до операции являлось выпадение внутренних геморроидальных узлов, у 88,8% — выделение крови при дефекации, которые ликвидировались после степлерной геморроидэксии. Лишь у одного пациента, перенесшего ранее компрессионный перелом позвоночного столба на уровне С4–С5 с нарушением функции тазовых органов, отмечен рецидив выпадения узлов при дефекации, что потребовало выполнения геморроидэктомии по Миллигану–Моргану. В сроки более 5 лет после операции при употреблении острой пищи или алкоголя помарки алой крови в кале наблюдали 2 (2,5%) больных из 120 прослеженных.

У 1 (0,5%) больной в течение 1 года после операции сохранялись затруднения опорожне-

ния кишечника из-за развития компенсированной стриктуры прямой кишки в области слизисто-подслизистого анастомоза, возникшей вследствие аллергической реакции на металлические скрепки. Местная противовоспалительная терапия привела к положительному эффекту, показаний к бужированию стриктуры не было.

При проктографии, выполненной у 19 пациентов через 1 мес после операции, просвет кишки в области слизисто-подслизистого анастомоза, располагавшегося в 2–4 см выше зубчатой линии, составлял 3–3,5 см в диаметре. У 18 обследованных эластичность прямой кишки в зоне анастомоза была сохранена, а у одной больной с идиосинкразией на металлы имелись признаки компенсированной стриктуры прямой кишки с диаметром до 1,5 см. Состояние после операции по поводу хронического геморроя III стадии, выполненной в 2000 г., прослежено у одного больного через 7 лет после вмешательства (стрелкой указан уровень сформированного механического шва) — рис. 4.

Тени внутренних геморроидальных узлов при проктографии визуализировались лишь у 1 (0,5%) из 19 обследованных через 1 год после операции, у 18 они не выявлялись, что свидетельствует о запустевании и уменьшении в размерах внутренних геморроидальных узлов вследствие блокады конечных ветвей верхней прямокишечной артерии после операции.

При лазерной доплеровской флоуметрии, выполненной у 22 больных до и после операции, в проекции внутренних узлов отмечено достоверное снижение в 2 раза уровня микроциркуляции и тонуса прекапиллярных сфинктеров с сохранением индекса эффективности микроциркуляции за счет адекватного уменьшения венозного оттока при снижении притока артериальной крови.

Срок пребывания пациентов в стационаре составил  $4,4 \pm 0,4$  дня. Через 7 дней после операции к привычной трудовой деятельности, связанной с

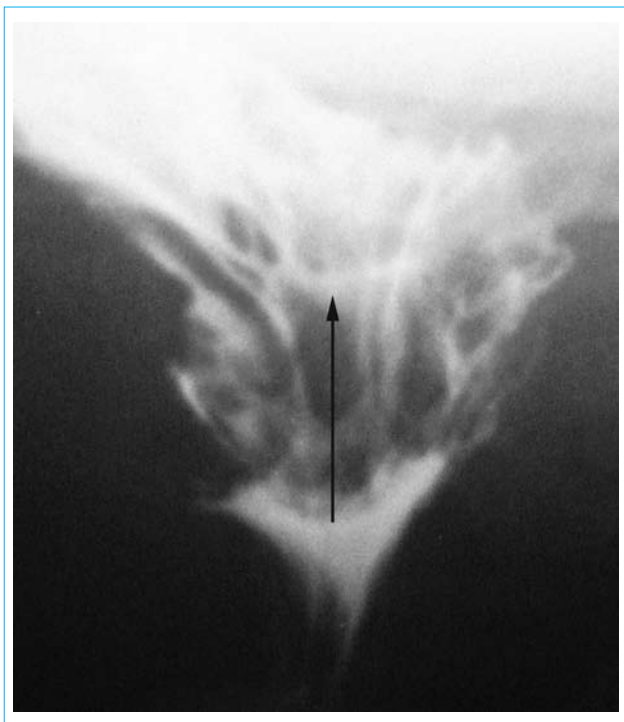


Рис. 4. Проктограмма больного П., 23 лет, через 7 лет после операции Лонго

умственным трудом, вернулись 106 (54%) человек, к физическому труду — 65 (33%) пациентов. Спустя 2 нед после операции все остальные пациенты смогли приступить к выполнению своих трудовых обязанностей. Средняя продолжительность периода нетрудоспособности снизилась до  $7,3 \pm 2,3$  дня. Изменений характера трудовой деятельности, связанных с перенесенной операцией, не отмечено ни у одного больного.

### Обсуждение результатов исследования

Проведенное исследование заставляет нас не согласиться с мнением R.P. Baker [8], считающего, что при операции Лонго достигается кратковременный лечебный эффект. Оценивая динамику клинической симптоматики у наблюдавшихся нами пациентов, мы пришли к выводу, что эта операция сопровождается ликвидацией основных симптомов геморроя сразу после вмешательства, а лечебный эффект сохраняется и в отдаленные сроки. Лишь у 3 (2,5%) больных в отдаленный период на фоне погрешностей в диете периодически возникали незначительные ректальные кровотечения, у 1 (0,8%) пациента констатированы периодические тромбозы узлов, зуд и жжение в анальном канале. Нарушение опорожнения прямой кишки после операции вследствие развития компенсированной стриктуры в области механического шва отмечено

лишь у 1 (0,5%) больной с аллергией на металлы.

Проктография до операции и через 1 год после вмешательства выполнена у 19 пациентов. У 1 (0,5%) из обследованных больных через 1 мес после операции визуализировались тени внутренних геморроидальных узлов. У 18 и 19 пациентов они не выявлялись, что свидетельствовало о значительном уменьшении внутренних геморроидальных узлов вследствие блокады конечных ветвей верхней прямокишечной артерии после операции.

Мы не придерживаемся взглядов L.M. Pernice [7], указывающего на вероятность развития недостаточности жома после операции Лонго, так как нами установлено, что перенесенное больными оперативное вмешательство не оказывает отрицательного воздействия на состояние мышц запирающего аппарата прямой кишки.

Внедренная нами в клиническую практику доплеровская флоуметрия позволила сделать заключение о патогенической обоснованности операции Лонго, которая приводит к уменьшению кровенаполнения геморроидальных узлов за счет пересечения терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии, проходящих в слизисто-подслизистом слое нижеампулярного отдела прямой кишки, без нарушения индекса эффективности микроциркуляции.

### Заключение

Накопленный опыт наблюдения и обследования больных до и после циркулярной резекции слизисто-подслизистого слоя нижеампулярного отдела прямой кишки (по методике Лонго) доказывает патогенетическую обоснованность этой операции, базирующейся как на механической, так и сосудистой теориях развития геморроя. Лечебный эффект наступает как вследствие укрепления подвешивающего аппарата геморроидальных узлов, так и за счет уменьшения притока крови к ним по терминальным ветвям верхней прямокишечной артерии, пересекаемым аппаратом в подслизистом слое.

Следовательно, циркулярная слизисто-подслизистая резекция нижеампулярного отдела прямой кишки может быть с успехом применена при лечении геморроя. Показанием к ней являются II, III и IV стадии геморроя. Эффективность этой операции заключается в том, что к 5–7-му дню практически у всех больных исчезают симптомы заболевания и восстанавливается трудоспособность. Операция выполняется достаточно быстро, послеоперационный болевой синдром незначителен, число осложнений невелико, при этом отмечается хороший лечебный эффект.

## Список литературы

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. — М.: МИА, 2006. — С. 90–92.
2. Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Чубаров Ю.Ю., Королик В.Ю. Сравнительная оценка циркулярной резекции слизисто-подслизистого слоя нижеампулярного отдела прямой кишки и операции Миллигана–Моргана при лечении хронического геморроя // Актуальные вопросы колопроктологии: Тез. докл. 2-го съезда колопроктологов России с междунар. участием. — Уфа, 2007. — С. 166–168.
3. Altomare D.F., Rinaldi M., Palasciano N. Treatment of external anal mucosal prolapse with circular stapler: an easy and effective new surgical technique // Dis. Colon Rectum. — 1999. — Vol. 42. — P. 1102–1104.
4. Ganio E., Altomare D.F., Gabrielli F. et al. Prospective randomized multicentre trial comparing stapled with open haemorrhoidectomy // Br. J. Surg. — 2001. — Vol. 88. — P. 669–743.
5. Longo A. Treatment of hemorrhoids disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: a new procedure. — 6<sup>th</sup> World Congress of Endoscopic Surgery. — Rome, 1998. — P. 777–784.
6. Palimento D., Picchio M., Attanasio U. et al. Stapled and open emorrhoidectomy: randomized controlled trial of early results // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27. — P. 203–207.
7. Pernice L.M., Bartalucci B., Bencini L. et al. Early and late (ten years) experience with circular stapler hemorrhoidectomy // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44. — P. 836–841.
8. Smyth E.F., Baker R.P., Wilken B.J. et al. Stapled versus excision haemorrhoidectomy: long-term follow up of a randomized controlled trial // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1437–1438.

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

**А.М. Поленов — Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии.**

**A.M. Polenov — Diagnostics and treatment of sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy.**

(The theses for MD degree)

**Цель исследования** — определить место дисфункции сфинктера Одди (ДСО) в структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта после холецистэктомии (ХЭ), выявить особенности клинического течения заболевания, оптимальные методы диагностики и разработать подходы к дифференцированному лечению.

В исследование включено 100 больных после ХЭ, направленных в клинику с диагнозом «постхолецистэктомический синдром». Возраст больных (женщин — 80, мужчин — 20) был от 31 года до 69 лет. Продолжительность анамнеза *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) до оперативного вмешательства составили  $1,9 \pm 1,6$  года (минимум — 2 мес, максимум — 7 лет). У 47 больных выполнены лапаротомическая ХЭ, у 49 — эндоскопическая и в 4 случаях — вмешательство из минилапаротомного доступа.

После ХЭ в сроки  $2,7 \pm 2,0$  года (минимально — 6 мес, максимально — 8 лет) у 19 больных оставалась та же клиническая симптоматика, что и после проведенной операции, а у подавляющего большинства пациентов (81) появились новые жалобы. При этом основным клиническим синдромом являлась боль.

Выполнялись клиническое обследование, предусматривавшее изучение медицинской документации из хирургических стационаров, где проводилась ХЭ, и изучение клинической семиотики, имевшейся или появившейся вновь после оперативного вмешательства. Оценивались лабораторные показатели (общий анализ крови, общий анализ мочи и кала, биохимический анализ крови, исследование сыворотки на маркеры вирусных гепатитов В и С). Проводилось исследование на наличие инфекции *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции в кале.

Специальные инструментальные методы включали скрининговое трансабдоминальное *ультразвуковое исследование* (УЗИ), а в отдельных случаях — эндоскопическое УЗИ, спиральную *компьютерную томографию* (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным контрастированием, динамическую количественную гепатобилисцинтигра-

фию, *эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию* (ЭРПХГ).

В целях дифференциальной диагностики ДСО дополнительно (в сравнении с данными динамической количественной гепатобилисцинтиграфии) использовались нагрузочные УЗ-пробы с жирным завтраком и с нитроглицерином.

По показаниям проводились суточное рН-мониторирование пищевода и желудка, рентгенологическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, ирригоскопия, эндоскопия.

Представленная программа практически полностью соответствует рекомендациям по обследованию больных с так называемым «постхолецистэктомическим синдромом», которые предложены Американской ассоциацией хирургов и Калифорнийской медицинской ассоциацией (2005).

УЗИ брюшной полости и УЗ-пробы выполнялись на аппарате «General Electric Logiq 700» (США) датчиком 2,5–3,75 МГц. УЗ-проба с жирным завтраком проводилась утром натощак и включала биометрию холедоха в области ворот печени до начала исследования и каждые 15 мин в течение 1 ч после приема 150 г сливок и 2 яичных желтков. Проба считалась положительной в случае прироста диаметра холедоха в течение 1 ч на 2 мм и более. УЗ-проба с нитроглицерином проводилась утром натощак и заключалась в биометрии холедоха на уровне ворот печени до и каждые 15 мин в течение 30 мин после сублингвального приема стандартной таблетки нитроглицерина (0,5 мг). Проба считалась положительной при уменьшении диаметра холедоха минимум на 1 мм в течение 30 мин исследования.

Гепатобилисцинтиграфия проводилась на гамма-камере «General Electric» (США). Спиральную КТ выполняли на аппарате «General Electric» (США): исследовали состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства с предварительным пероральным контрастированием препаратом «Омнипак».

ЭРПХГ проводилась с помощью фибродуоденоскопа «Olympus» (Япония) и рентгеноконтрастных

катетеров для канюляции большого дуоденального сосочка при рентгеноскопическом контроле электронно-оптическим преобразователем «General Electric» (США). Рентгеноконтрастным веществом «Омнипак» контрастировали внепеченочные желчевыводящие протоки, а также главный панкреатический проток.

Всем больным за 2 сут до проводимых инструментальных исследований отменяли прием препаратов со спазмолитическим и желчегонным действием, если они были назначены ранее.

По результатам исследования при болевом синдроме после ХЭ наиболее часто выявляется ДСО. Ее клинические проявления носят разнообразный характер и представлены билиарным, панкреатическим, билиарнопанкреатическим (смешанным) и трудно классифицируемым типами болевого синдрома. При этом лишь в 20% случаев они сопровождаются транзиторными изменениями сывороточных биохимических тестов билиарно-панкреатического профиля.

Диагноз ДСО правомочен лишь после исключения органической патологии. Наиболее информативными методами исследования являются количественная динамическая гепатобилисцинтиграфия и ЭРПХГ. Целесообразно последовательное проведение динамической количественной гепатобилисцинтиграфии и по ее результатам выполнение ЭРПХГ.

Рекомендуемые в литературе для диагностики постхолецистэктомической ДСО так называемые «нагрузочные» ультразвуковые тесты (пробы с жирным завтраком и с нитроглицерином) малоинформативны, малоспецифичны и в значительной части случаев плохо переносятся больными.

Лечение больных с ДСО миотропным спазмолитиком гимекромоном показало его высокую клиническую эффективность, что подтверждается улучшением пассажа радиофармпрепарата по холедоху при повторной гепатобилисцинтиграфии. Проведенное исследование позволяет рекомендовать использование гимекромона в качестве одного из препаратов выбора для лечения ДСО после ХЭ.

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

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор **А.П. Погромов.**

**Дата защиты:** 16.04.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

## И.Э. Сулаберидзе — Клиническая, психовегетативная и фенотипическая характеристика детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

### I.E. Sulaberidze — Clinical, psychovegetative and phenotypical characteristic of children with peptic ulcer of duodenum.

(The theses for MD degree)

**Цель исследования** — выявить клинические, вегетативные и психические особенности детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), определить возможность применения антидепрессанта ГелариумГиперикум и изучить его влияние на течение заболевания при расстройствах у обследуемых психоэмоциональной сферы.

В работе использованы данные непосредственных клинических исследований и архивных материалов. Было изучено 254 ребенка с ЯБДПК и *гастродуоденитом* (ГД), из них 120 детей — собственные наблюдения (71 ребенок с ЯБДПК — 39 мальчиков и 32 девочки; 49 детей с ГД — 27 мальчиков и 22 девочки) и 134 ребенка — по архивным материалам. Все дети, которых обследовали при выполнении этой работы (возраст от 8 до 16 лет), были разделены на две основные группы: первая — с ЯБДПК, вторая — с ГД, контрольную группу составили здоровые дети — использовались данные О.К. Ботвиньева (1985) и Т.М. Маневич (2000).

Во всех случаях выполняли клинические, инструментальные и лабораторные исследования, включав-

шие сбор анамнеза (анамнез болезни, жалобы, акушерский анамнез, анамнез жизни, семейный анамнез — сведения о родословной), УЗИ органов брюшной полости, для подтверждения диагноза — эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), при необходимости — ректороманоскопию, проводили анализы периферической крови, биохимические исследования крови, общий анализ мочи. Определяли наличие *H. pylori* в сыворотке крови с помощью латекстеста. При оценке больных пользовались классификацией А.В. Мазурина (1984). По показаниям делали электрокардиограмму, электроэнцефалограмму, консультировали специалисты — невролог, отоларинголог, гинеколог, окулист, физиотерапевт и врач по лечебной физкультуре.

При сборе семейного анамнеза и родословной обращалось внимание на наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта у родителей, сибсов, родственников 2-й степени родства, на количество и особенности течения беременностей и родов у матерей, развитие ребенка на 1-м году жизни и перенесенные заболевания.

Для оценки психического статуса детей применяли специальные тесты. Использовали адаптированный вариант личностного вопросника Кеттелла, опросник Басса–Дарки, шкалу тревожности для подростков, разработанную Кондашом, тест межличностных отношений. Также тестировались матери больных детей, что позволяло выявлять отношение матерей к членам семьи и обследуемым нами пациентам.

Для измерения степени выраженности сниженного настроения, т. е. субдепрессии, проводили тестирование по шкале Цунга. Для установления наличия и оценки уровня депрессии использовали шкалу Монтгомери–Асберга. Изучали состояние вегетативной нервной системы с помощью специального вопросника – таблицы Вейна (1991), адаптированной для детей и подростков. Эта таблица дает возможность судить только об исходном вегетативном тоне.

Метод кардиоинтервалографии применялся для исследования исходного вегетативного статуса и вегетативной реактивности. Критерии оценки вегетативной реактивности у детей были разработаны Н.А. Белоконь (1986), по этим показателям подсчитывался вегетативный статус детей с ЯБДПК (исходный вегетативный тонус и вегетативная реактивность).

Для определения тяжести гастроэнтерологических жалоб и вегетативного статуса использовался вопросник, разработанный на кафедре педиатрии ФППО ММА им. И.М. Сеченова. Этот тест применялся для экспресс-оценки клинического состояния до и после лечения препаратом ГелариумГиперикум.

Дети с ЯБДПК и ГД были обследованы по фенотипическим признакам. Для этого с помощью генных маркеров путем серологического анализа выявляли группу крови системы АВ0 и резус-фактор.

Изучались данные дерматоглифики. Для этого проводили анализ пальцевых и ладонных узоров (дуги, петли, завитки) по Т.Д. Гладковой (1966), а сгибательных борозд ладоней – по М.И. Вильямовской (1958). При осмотре обследуемых определяли малые аномалии развития по специально разработанной схеме, в которой все структурные отклонения распределялись на группы в зависимости от места локализации.

Определение цвета волос и глаз осуществляли согласно принятой антропологами разбивке: светлый тип волос (белокурые и светлорусые), темный тип волос (русые, темнорусые, черные), светлый тип радужки (серая, сероголубая, голубая), переходный или смешанный тип (бурожелтозеленая, зеленая, серозеленая, серая с бурожелтым венчиком) и темный тип радужки (цвет черный, темнокарий, желтый).

Изучали признаки функциональной асимметрии: а) умение свертывать язык трубочкой; б) ведущий глаз – ребенок держит в вытянутой руке лист бумаги с отверстием 1 см в диаметре (в центре бумаги) так, чтобы двумя глазами он видел через отверстие определенную точку, отстоящую от него на 3–4 м; в) тип переплетения пальцев рук (левый или правый) – при переплетении пальцы какой руки ложатся

сверху; г) тип скрещивания рук (поза Наполеона) – при скрещивании рук на груди учитывается предплечье, которое при скрещивании рук располагается сверху (правый или левый тип); д) ведущая рука – определяется вопросником, в котором содержится 12 вопросов и ответ на каждый из них оценивается в 2 балла; е) ведущее ухо – определяется постукиванием по ногтю пальца ручкой или при помощи спичечной коробки, которую поочередно приставляют к обоим ушам с вопросом: «Каким ухом прислушиваешься?», «Каким ухом комфортнее разговаривать по телефону?».

В рамках исследования были отобраны 55 детей в возрасте от 12 до 15 лет с патологией гастродуоденальной области, у которых выявлены депрессивные состояния. Из них 25 больных на фоне базисной терапии получали препарат ГелариумГиперикум (основная группа) и 30 детей – только базисную терапию (контрольная группа). В основной группе по показаниям тестов Цунга и Монтгомери–Асберга подтверждали депрессивные состояния у обследуемых. Препарат назначали внутрь по 1 драже 3 раза в день во время еды. Продолжительность курса 6 нед.

По результатам исследования, клиническими особенностями ЯБДПК у детей школьного возраста являются: малосимптомное начало заболевания, в связи с чем они впервые поступают в стационар с уже выраженными рубцовыми изменениями, у них отмечаются также гиперсекреция слизистой оболочки желудка и рефлюкс-эзофагит, поэтому считается целесообразным более широкое применение ЭГДС при возникновении у них жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. При изучении жалоб рекомендовано использовать личностный опросник Кеттелла, шкалу Кондаша и опросник Басса–Дарки для установления психического состояния.

В схему обследования детей с ЯБДПК рекомендуется включать изучение вегетативного статуса с помощью опросника Вейна и кардиоинтервалографию и использовать полученные данные как показатели эффективности проводимого лечения. При поступлении в стационар для таких больных характерен исходный вегетативный тонус – проявления ваготонии и гиперсимпатикотонической реактивности со слабостью, утомляемостью, головокружением, желудочными и головными болями, возникающими при психоэмоциональной нагрузке. Характерен для них и своеобразный психический статус. Эти дети не коммуникабельны, не устойчивы к стрессам, зависимы, робки, легко возбудимы, чувствительны, тревожны и напряжены. У мальчиков выявляются высокая подозрительность и враждебность, у девочек – высокие показатели раздражительности. У детей с ЯБДПК отмечается также напряженность межличностных отношений в школе и семье.

Выявленные психические отклонения требуют соответствующего медицинского вмешательства. В пользу этого говорят положительные результаты коррекции психосоматических расстройств, а также ускоре-

ние выздоровления пациентов при назначении им растительного антидепрессанта ГелариумГиперикума. Установлена эффективность данного препарата в комплексной терапии ЯБДПК.

Для формирования группы риска по язвенной болезни можно рекомендовать изучение наследственности, фено- и генотипических особенностей у детей с самого раннего возраста. Изучение фенотипических признаков подтверждает вклад генетической компоненты в генез язвенной болезни у детей, что свидетельствует в пользу мультифакторного характера этого заболевания. По фенотипическим признакам для детей с ЯБДПК обоего пола характерны левшество и ведущее левое ухо, что указывает на преоблада-

ние активности правого полушария головного мозга.

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

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор **О.К. Ботвиньев.**

**Дата защиты:** 18.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

### С.А. Абдуллаев — Клиническое значение полиморфизма генов цитокинов и гена гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С.

### S.A. Abdullayev — Clinical value of polymorphism of cytokine genes and hemochromatosis gene at chronic hepatitis C patients.

(The theses for MD degree)

**Цель исследования** — определить клиническую и прогностическую значимость носительства аллельных вариантов генов цитокинов и гена гемохроматоза, а также их влияние на результат *противовирусной терапии* (ПВТ) у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС).

Обследовано 216 больных ХГС. В исследование включались проспективно все больные ХГС, поступающие в клинику для обследования и лечения, а также ретроспективно из числа наблюдающихся амбулаторно. Из исследования исключались больные, употребляющие алкоголь или имеющие другие дополнительные этиологические факторы поражения печени (коинфекция HBV, болезнь Вильсона—Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз), а также больные с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

Возраст больных колебался от 16 до 78 лет, продолжительность заболевания от предполагаемого момента инфицирования до включения в исследование варьировала от 1 года до 50 лет. Диагноз ХГС устанавливался на основании данных анамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных методов диагностики, включая вирусологическое исследование (позитивные тесты на антитела к HCV и HCV RNA). Морфологическое исследование ткани печени с определением индекса гистологической активности и стадии фиброза (по R.G. Knodell) было проведено у 102 больных.

Для решения поставленных задач все обследованные больные были разделены на следующие группы:

1) для определения распространенности полиморфных маркеров исследованных генов у больных

ХГС, а также для изучения взаимосвязи между аллельным полиморфизмом и особенностями клинико-лабораторной картины заболевания были проанализированы данные всех 216 больных ХГС, включенных в исследование;

2) для определения взаимосвязи между полиморфными маркерами исследованных генов и темпами прогрессирования фиброза печени из 216 обследованных была сформирована группа из 120 пациентов с известной стадией поражения печени и длительностью заболевания. На основании данных о длительности заболевания до проведения морфологического исследования (или установления диагноза цирроза печени и выявленной стадии фиброза) рассчитывался средний темп прогрессирования фиброза, представляющий собой отношение стадии фиброза к длительности болезни. У 37 больных было отмечено медленно прогрессирующее течение ХГС (средний темп прогрессирования фиброза 0,06 ед. фиброза/год) и у 83 больных — прогрессирующее (0,22 ед. фиброза/год);

3) для определения ассоциации между носительством вариантных аллелей исследованных генов и эффективностью ПВТ была сформирована группа, состоящая из 59 больных с известным исходом лечения: 38 больных с устойчивым вирусологическим ответом и 21 больной с отсутствием ответа на лечение или рецидивом виремии после завершения терапии.

С целью определения распространенности полиморфизма генов цитокинов и гена гемохроматоза в российской популяции, а также подтверждения корректности генотипирования было обследовано 250 здоровых доноров, составивших контрольную группу, состоящую из лиц обоего пола, не имеющих мар-

керов ХГС и других этиологических факторов поражения печени. Этническая принадлежность больных ХГС и лиц контрольной группы была одинаковой.

Была разработана «карта обследования больного», включавшая жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, проведенных лабораторных, инструментальных и морфологических исследований, а также результат лечения. При анализе данных анамнеза жизни и заболевания особое внимание обращали на установление факта перенесенного *острого вирусного гепатита* (ОВГ), желтушной формы ОВГ и наиболее вероятного фактора риска инфицирования, от которого производился отсчет длительности заболевания. У некоторых больных имело место несколько факторов риска инфицирования, при этом наиболее вероятным моментом последнего считалось воздействие, предполагающее максимальный объем инфицирующего материала. В случае наличия нескольких одинаковых факторов риска (несколько гемотрансфузий) момент инфицирования рассчитывался как среднее между наиболее ранним и наиболее поздним факторами. Кроме того, больных тщательно расспрашивали относительно употребления алкоголя.

Клинико-лабораторное исследование включало проведение клинических анализов крови и мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, иммунологические исследования, исследование антител к HCV и маркеров HBV (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcIgM и HBc суммарные), качественное и количественное исследование HCV RNA с генотипированием. Исследование уровня церулоплазмينا сыворотки выполнялось у всех больных моложе 40 лет.

Для определения генотипов изучаемых генов проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови больных ХГС и доноров крови (контрольная группа) с последующим проведением амплификации определенных участков исследованных генов с помощью соответствующих праймеров. Для определения полиморфных аллелей генов цитокинов использовали метод *полиморфизма длины рестриктивных фрагментов* (ПДРФ), а гена HFE — аллельспецифичную *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР). Визуализация результатов и хранение результатов ПЦР и ПДРФ осуществлялись с помощью системы гель-электрофореза и цифрового фотографирования в ультрафиолетовом свете.

У больных ХГС распространенность генотипа гена IL-1b –511 CC (52,6%) выше, чем в популяции (40,6%;  $p=0,006$ ), а генотипа гена HFE 63 HH (65,3%) — ниже (72,1%;  $p=0,04$ ).

Генетический полиморфизм является одним из факторов, определяющих особенности клинико-

лабораторной картины ХГС: при многофакторном анализе выявлены ассоциации между увеличенной активностью аланинаминотрансферазы и носительством вариантных аллелей гена HFE — генотип 63 HD ( $p<0,001$ ) и гена TGF-b1 — генотип +915 GC ( $p<0,001$ ), повышенным индексом массы тела и генотипом гена IL-1b –511 CT ( $p=0,03$ ), уровнем гликемии и генотипом гена TGF-b1 +915 GC ( $p=0,003$ ), а также повышенным содержанием железа в сыворотке и носительством мутантного генотипа гена HFE 282 CY ( $p=0,03$ ).

Независимыми факторами риска развития смешанной криоглобулинемии являются более тяжелая стадия поражения печени ( $p<0,001$ ), большая длительность заболевания ( $p<0,001$ ) и носительство генотипа гена IL-10 –1082 GG ( $p=0,037$ ).

При монофакторном анализе установлено, что с быстрым прогрессированием фиброза печени ассоциировано носительство генотипов генов цитокинов — IL-1b –511 TT и –511 CT, IL-6 –174 CC и –174 GC, TGF-b1 +915 GC и +915 CC и генов гемохроматоза HFE 63HD и 63DD, («профибротические» генотипы), с медленным темпом развития фиброза — генотипов гена IL-1b –511 CC и гена IL-6 –174 GG («протективные» генотипы).

Независимыми предикторами прогрессирующего типа поражения печени были поздний возраст инфицирования ( $p<0,01$ ), большая длительность заболевания ( $p=0,01$ ), более высокий индекс массы тела ( $p<0,01$ ), генотипы гена IL-6 –174 GC ( $p=0,05$ ) и –174 CC ( $p<0,01$ ), а также генетический профиль, представляющий комбинацию «профибротических» и «протективных» полиморфных маркеров.

Длительность заболевания ( $p=0,01$ ), старший возраст ( $p<0,001$ ), более тяжелая стадия фиброза печени ( $p=0,015$ ), 1-й генотип вируса ( $p<0,001$ ), наличие смешанной криоглобулинемии ( $p=0,03$ ) и генотип гена IL-10 –1082 GG ( $p=0,03$ ) являются независимыми факторами отсутствия устойчивого ответа на противовирусную терапию.

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

**Научные руководители:** академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**, кандидат медицинских наук, доцент **Л.М. Само-ходская**.

**Дата защиты:** 23.06.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».