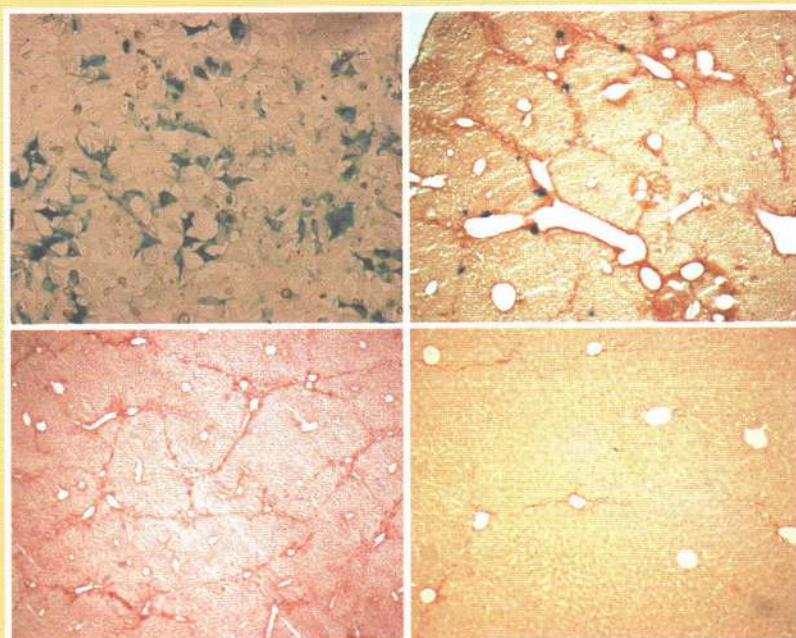




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Трансфекция клеток плазмидной ДНК.  
Пояснения на с. 22–28

**Редакционная**

Имей сердце и смотри в сердце (К 90-летию со дня рождения Федора Ивановича Комарова).....	4
<i>В.Т. Ивашкин</i>	
Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 2-я .....	7

**Оригинальные исследования**

<i>Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева, В.В. Цуканов</i>	
Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования <i>Helicobacter pylori</i> у жителей Республики Хакасия .....	16
<i>Н.А. Джояшвили, Н.И. Калинина, И.Б. Белоглазова, З.И. Цоколаева, П.И. Макаревич, Ю.Л. Перов, Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук</i>	
Тенная терапия фактором роста гепатоцитов приводит к регрессии экспериментального фиброза печени.....	22
<i>О.Е. Никифорова, Е.Н. Бессонова, О.М. Лесняк, О.А. Строганова</i>	
Возможности использования альбуминового диализа при терминальной печеночной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени .....	29
<i>С.И. Эрдес, Н.М. Леоневская, М.М. Лохматов, М.А. Ратникова, Т.Н. Будкина</i>	
Современные возможности подготовки кишечника к эндоскопическому исследованию в педиатрической практике .....	36

**Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**

<i>А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова</i>	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь?.....	44
<i>А.П. Серяков</i>	
Гастроинтестинальные стромальные опухоли .....	49

**Обмен опытом**

<i>А.В. Калинин, Л.И. Буторова</i>	
Особенности диагностики и лечения запоров у лиц пожилого возраста.....	58

**Новости колопроктологии**

<i>А.М. Кузьминов, А.В. Карпунин, Ю.Ю. Чубаров, И.Ю. Сачков, Т.А. Савельева</i>	
Роль регистра больных в ранней диагностике семейного аденоматоза толстой кишки.....	68
<i>П.В. Царьков, И.А. Тулина, Д.Н. Федоров, А.Ю. Кравченко, О.Ю. Самофалова</i>	
Отдаленные результаты хирургического лечения местнораспространенного рака прямой кишки с использованием экстрафасциального принципа выделения.....	75

**Информация**

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2 июня 2010 г. № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля».....	
Резюме диссертаций: информация из ВАК России .....	89

**Editorial**

- Have the heart and look into the heart  
(To the 90-anniversary of F.I.Komarov's birthday)..... 4
- V.T. Ivashkin*  
Nuclear receptors and liver disease (the Part 2)..... 7

**Original investigations**

- Ye.S. Ageyeva, O.V. Shtygasheva, N.V. Ryazantseva, V.V. Tsukanov*  
Molecular genetic factors influencing outcomes of *Helicobacter pylori*  
infection at Khakasia republic inhabitants ..... 16
- N.A. Dzhoyashvili, N.I. Kalinina, I.B. Beloglazova, Z.I. Tsokolayeva, P.I. Makarevich,*  
*Yu.L. Perov, Ye.V. Parfenova, V.A. Tkachuk*  
Gene therapy by hepatocyte growth factor results in regression of experimental  
liver fibrosis..... 29
- O.E. Nikiforova, Ye.N. Bessonova, O.M. Lesnyak, O.A. Stroganova*  
Potential of albumin dialysis at terminal liver failure in patients  
with chronic liver diseases..... 26
- S.I. Erdes, N.M. Leonevskaya, M.M. Lokhmatov, M.A. Ratnikova, T.N. Budkina*  
Modern potential of preparation of intestine to endoscopy in pediatric practice ..... 36

**National college of gastroenterologist, hepatologist**

- A.A. Sheptulin, M.A. Vize-Khripunova*  
Gastroesophageal reflux disease and the functional diseases  
of gastro-intestinal tract: are there any interrelations?..... 44
- A.P. Seryakov*  
Gastrointestinal stromal tumors..... 49

**Exchange of experience**

- A.V. Kalinin, L.I. Butorova*  
Features of diagnostics and treatment of constipation at patients of elderly age..... 58

**News of coloproctology**

- A.M. Kuzminov, A.V. Karpulin, Yu.Yu. Chubarov, I.Yu. Sachkov, T.A. Savel'yeva*  
The role of the patients register in early diagnostics of familial adenomatosis coli..... 68
- P.V. Tsarkov, I.A. Tulina, D.N. Fedorov, A.Yu. Kravchenko, O.Yu. Samofalova*  
Long-term results of surgical treatment of a locally advanced rectal cancer  
using extrafascial principle of dissection ..... 75

**Information**

- The order of the Ministry of Health and social development  
of the Russian Federation of June, 2, 2010, N 415n  
«The order of providing of medical care to population at gastroenterological diseases»..... 83
- Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission ..... 89



**Учредитель:**

Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

**Издатель:**

ООО «ГАСТРО»

**Периодичность издания:**

1 раз в 2 месяца

**Тираж:** 3000 экз.

**Подписной индекс:** 73538

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
15.12.1994 г.  
(Регистрационный № 013128)

**Информация о журнале**

находится в Интернете  
на сайтах  
www.gastro-j.ru,  
www.m-vesti.ru

**Адрес:**

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

**Эл. почта:**

editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-  
ность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

**Состав редакционной коллегии  
и редакционного совета журнала**

**Главный редактор**

В.Т.Ивашкин

**Исполнительный директор проекта**

Г.Г.Пискунов

**Ответственный секретарь**

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

**Редакционная коллегия**

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

**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.Pasyechnikov	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

## Имей сердце и смотри в сердце

(К 90-летию со дня рождения Федора Ивановича Комарова)



В августе текущего года медицинская общественность отмечает 90-летний юбилей профессора, академика РАМН, советника Президиума РАМН, генерал-полковника медицинской службы в отставке, Героя Социалистического Труда СССР, лауреата Государственной премии СССР **Федора Ивановича Комарова**.

Редакционная коллегия *«Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»* сердечно поздравляет Федора Ивановича, желает ему крепкого здоровья и многих лет жизни.

Мы предоставили страницы журнала военным медикам для поздравления Федора Ивановича. Беседу вели профессор **Николай Леонидович Крылов**, в прошлом начальник Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, и академик РАМН, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова **Владимир Трофимович Ивашкин**.

**В.Т.** Мы знаем Федорова Ивановича Комарова не один десяток лет, знакомы с его жизнью, его деятельностью по тем встречам, которые произошли за многие годы. Фигура Федора Ивановича чрезвычайно многоплановая. Каждому из нас особенно близки те или иные грани его личности. Я впервые познакомился с Федором Ивановичем, когда поступил учиться в адъюнктуру Военно-медицинской академии и увидел его на заседании Ленинградского общества терапевтов. Федор Иванович пригласил выступить с основным докладом известного биохимика Эпштейна, одного из немногих специалистов в нашей стране, серьезно занимавшегося проблемами желудочной секреции. Ход заседания терапевтического общества, доклад профессора Эпштейна, вопросы и реплики со стороны Федора Ивановича произвели на меня неизгладимое впечатление. Я был захвачен идеей сложного механизма секреции соляной кислоты. Это была моя первая, оставившая глубокий след встреча с Федором Ивановичем.

— При каких обстоятельствах Вы, Николай Леонидович, впервые встретились с Федором Ивановичем?

**Н.Л.** Федор Иванович прибыл в Москву в 1972 г., я — годом позже. В течение 10 лет до этого я занимал должность главного хирурга, а затем начальника медицинской службы Научно-исследовательского военного полигона в Казахстане. Полигон был расположен в пустыне Бет-Пак-Дала, что означает «безжизненная», а территория его была равна территории Франции. В 1973 г. меня назначили на должность заместителя начальника Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко по медицинской части. С Федором Ивановичем, который в 1972 г. становится главным терапевтом Министерства обороны СССР, у нас сформировались хорошие профессиональные отношения. Федора Ивановича всегда больше всего заботили больные, оказание им всесторонней медицинской помощи. Тогда чрезвычайно актуально было наладить оказание специализированной медицинской помощи. Федор Иванович очень много сделал для этого. В госпитале им. Н.Н. Бурденко на основе терапевтических отделений были сформированы три гастроэнтерологических отделения, ориентированные в основном на лечение больных

язвенной болезнью, с патологией печени и поджелудочной железы, заболеваниями кишечника, а также кардиологическое, пульмонологическое, нефрологическое отделения, отделение гемодиализа и трансплантации почки.

**В.Т.** Кто был начальником военно-медицинского управления в тот период?

**Н.Л.** Дмитрий Дмитриевич Кувшинский. Он, кстати, возглавлял комиссию, которая проверяла работу госпиталя по итогам вышеупомянутых структурных изменений. В то время состоялась большая конференция стран-участниц Варшавского Договора по ряду вопросов оказания медицинской помощи. На ней были обозначены наиболее важные направления медицинской помощи — специализация и интеграция, подписаны соответствующие договоренности.

**В.Т.** Федор Иванович участвовал в конференциях, проводил консилиумы в госпитале?

**Н.Л.** Конечно, более того он отслеживал этих больных. Федор Иванович постоянно требовал неукоснительного выполнения лечебных и диагностических рекомендаций консилиума, скрупулезной оценки изменений состояния больных, динамики результатов их обследования и лечения. Он ввел правило, согласно которому ему ежедневно предоставляли список тяжелых больных и список с указанием воинских званий пациентов. Федор Иванович всегда владел информацией о состоянии здоровья военнослужащих любого ранга.

**В.Т.** Изменилось ли отношение Федора Ивановича к Главному клиническому госпиталю после того, как его назначили на должность начальника Центрального военно-медицинского управления Министерства обороны СССР?

**Н.Л.** Начальником Центрального военно-медицинского управления Федор Иванович стал в 1977 г. Я, будучи клиницистом и являясь руководителем госпиталя, был этому чрезвычайно рад, так как понимал, что руководить медицинской службой должен не только «чистый» организатор, но и человек с клиническим опытом и клиническими знаниями. Наше общение стало постоянным, я приходил в госпиталь к восьми утра и в 8.30–9.00 ежедневно докладывал Федору Ивановичу о состоянии дел.

Мне удалось побывать в зарубежной командировке во Франции в составе делегации, которую возглавлял Федор Иванович. Мы познакомились с работой госпиталей в Тулоне, Марселе. Особенно запомнился госпиталь Валь-де-Грас в Париже, так как благодаря истории в несколько столетий он напоминал госпиталь им. Н.Н. Бурденко. Состоялось также знакомство с подвижным отрядом специального назначения «Эмир», который был предназначен для работы в чрезвычайных условиях (например, в период эпидемии) в основном за пределами своей страны. По приезде в

Москву Федор Иванович поручил представить организационно-штатную структуру отряда. Такие отряды в нашей стране были созданы, а отряд, который был сформирован на базе Главного госпиталя, сразу же вылетел в Никарагуа с укладками, медикаментами для ликвидации последствий стихийного бедствия. Отряд выполнил не только профессиональную, но и важную гуманистическую миссию.

**В.Т.** Федор Иванович в течение долгого времени был председателем Всесоюзного научного общества терапевтов. Я прекрасно помню состоявшийся в Ленинграде Всесоюзный съезд терапевтов (1981 г.), на котором Ф.И. Комаровым была поднята глобальная тема — «Предболезнь». В таком ключе в дальнейшем эту тему не поднимал никто. Съезд представлял огромный интерес, поскольку в его работе были объединены усилия физиологов, патофизиологов, биохимиков, клиницистов. Меня очень вдохновил положительный отзыв Федора Ивановича о сделанном мною докладе, посвященном дефициту калия в организме. Заседание проходило под председательством Федора Ивановича и академика РАМН Чернуха.

— Николай Леонидович, а какое влияние оказал Федор Иванович на изучение проблемы предболезни в условиях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко?

**Н.Л.** В то время госпиталь был не только стационарным лечебным учреждением. В его структуру входили центральные поликлиники Министерства обороны. Вопрос предболезни — это вопрос диспансеризации и своевременного выявления патологии. Пристальное внимание к диспансеризации сказалось на деятельности госпиталя. На ранней стадии диагностировать болезнь, на ранней стадии лечить больных, не доводить болезнь до клинической «зрелости» — вот в чем заключалась и заключается главная задача.

**В.Т.** Федор Иванович — большой дипломат. Он мне рассказывал, что высший генералитет с большой неохотой проходил плановую диспансеризацию и ему приходилось пускаться на разные уловки, чтобы заставить генералов высших званий, маршалов пройти обследование. Нередко Федор Иванович звонил женам военачальников и говорил, что все уже прошли диспансеризацию и министр обороны интересовался, «как дела у супруга». Следующий день, как правило, в этом случае становился для того, о ком шла речь, началом диспансеризации.

— А Вам, Николай Леонидович, приходилось встречаться с такими дипломатическими подходами Федора Ивановича?

**Н.Л.** Безусловно. В Центральном военном клиническом госпитале им. П.В. Мандрыки в том числе лечился и проходил диспансеризацию высший командный состав. Именно там, на мой

взгляд, создавался прототип семейной медицины. В начале 1980-х годов на снабжение госпиталей стали поступать компьютерные томографы. Первый магнитно-резонансный томограф появился в госпитале им. Н.Н. Бурденко. Эту новую аппаратуру тогда начали использовать в ходе диспансеризации для догоспитального обследования пациентов. Идея была реализована именно Федором Ивановичем, он был сторонником «поймать болезнь на ранней стадии».

**В.Т.** Федор Иванович обладает удивительными человеческими качествами. Много раз мне приходилось наблюдать следующее. Крупные начальники, которых все не только уважали, но и боялись, казались людьми недоступными. Когда они приходили в госпиталь им. П.В. Мандрыки или госпиталь им. Н.Н. Бурденко и рядом был Федор Иванович, они становились совершенно другими людьми — добродушными, с юмором, готовыми помочь (и на деле оказывали большую помощь). Федор Иванович всегда умел и умеет найти нужные слова, разрядить обстановку.

**Н.Л.** Личные качества Федора Ивановича играют огромную роль.

**В.Т.** В бытность начальником ЦВМУ МО СССР Федор Иванович обратил внимание, что высшие воинские звания, генеральские, редко присваивали начальникам кафедр, военнослужащим, находящимся на медицинских должностях в войсках. В личной беседе с министром обороны СССР Дмитрием Федоровичем Устиновым Федор Иванович обратил его внимание на то, что люди, занимающие эти должности, имеют научные труды, выполняют огромную, в том числе воспитательную работу. Д.Ф. Устинов вызвал начальника Главного управления кадров МО и поинтересовался, сколько у него научных трудов. Оказалось, что таких нет. Последовал вопрос: «А какое у Вас звание? — Генерал. — «А у начальников медицинских кафедр Военно-медицинской академии сотни научных трудов, но они полковники». Тогда только в Военно-медицинской академии одним приказом было присвоено, по моему, 12 генеральских званий.

**Н.Л.** Да, и я тогда стал генералом, первым из начальников госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Конечно, это произошло благодаря участию Федора Ивановича.

**В.Т.** Многие направления деятельности Федора Ивановича, например его научные достижения, широко известны. Мне кажется, что те стороны его работы, которых мы коснулись в нашей беседе, менее известны и представляют интерес для читателей нашего журнала. От всей души можно пожелать Федору Ивановичу крепкого здоровья и успехов в его неустанной творческой деятельности.

**Н.Л.** Дорогой Федор Иванович! Поздравляя Вас с юбилеем, приведу одну легенду. Однажды одна из богинь в пылу гнева обратила дочь Гиппократу в ужасное чудовище, хотя жители продолжали почитать ее, так как знали, какими сокровищами она обладает. Было предсказано, что ее прекрасный облик вернется тогда, когда ее полюбит и поцелует смелый юноша. В этой легенде заключена аллегория. Дочь Гиппократы — это медицина. Обладание этой важной областью знаний столь трудно, что немногие в состоянии основательно изучить ее. Врач, который имеет смелость и терпение проникнуть в тайны медицины, при этом без отвращения ко всем ужасам, с которыми сопряжено познание этих тайн, найдет в ней несравненные красоты и насладится всеми ее сокровищами. Я отношу Вас, Федор Иванович, к числу тех рыцарей медицины, которым удалось «поцеловать дочь Гиппократы».

Как ученый Вы известны не только у нас в стране, но и за ее пределами. Свои исследования Вы посвятили гастроэнтерологии, пульмонологии, кардиологии, а Ваши работы по хрономедицине являются основополагающими. Романтический лозунг Адама Мицкевича «имей сердце и смотри в сердце» наиболее полно подходит к Вам. Ведь за работы по заболеваниям сердца Вы удостоены Государственной премии СССР и, действительно, заглянули в сердца больных. Вы удостоены звания Героя Социалистического Труда за то, что «Отчизне посвятили души прекрасные порывы». У всех людей рано или поздно возникает вопрос, почему в природе человека стареть, значить терять силы молодости. Мне хочется пожелать Вам противостоять этому: ведь если кому-то удастся укротить темпы старения, он тем самым освещает путь к бессмертию всему человечеству.

УДК 616.36-092

# Ядерные рецепторы и патология печени\*

## Часть 2-я

В.Т. Ивашкин

(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова)

## Nuclear receptors and liver disease (the Part 2)

V.T. Ivashkin

### Желчные кислоты в патогенезе заболеваний печени

Желчные кислоты (ЖК) представляют собой физиологические детергенты, которые обеспечивают пассаж желчи и облегчают кишечную абсорбцию и транспорт липидов, нутриентов и витаминов. Они выступают также как сигнальные молекулы и провоспалительные агенты, действующие посредством активации ЯР и сложной сети клеточных сигнальных путей, которые участвуют в регуляции метаболизма жиров и углеводов. Эти кислоты являются конечным продуктом катаболизма холестерина (J.Y. Chiang, 2004). В одной только печени в синтез ЖК вовлечены все 15 энзимов, которые осуществляют реакции начиная с модификации стерольного кольца путем гидроксилирования, эпиляризации и изомеризации с последующим окислительным отщеплением боковой цепи стерола.

Желчные кислоты представляют собой амфипатические молекулы, которые несут все гидроксильные и карбоксильные группы на одной стороне молекул и карбонильные — на другой. Повышение растворимости ЖК достигается их конъюгированием с аминокислотой глицином или таурином. У человека большинство ЖК конъюгировано с глицином, тогда как у животных, например у мышей, доминируют тауриновые конъюгаты.

При классическом биосинтезе первым и единственным энзимом, лимитирующим скорость

синтеза желчных кислот, служит холестерол 7 $\alpha$ -гидроксилаза (CYP7A1). В результате последующих превращений конечными продуктами оказываются две первичные ЖК — *холевая кислота* (ХК) и *хенодезоксихолевая кислота* (ХДХК). Отношение ХК и ХДХК определяется активностью энзима *стерол 12 $\alpha$ -гидроксилазы* (CYP8B1), который необходим для синтеза ХК. Митохондриальный энзим *стерол 27-гидроксилаза* (CYP27A1) катализирует окисление боковой цепи стерола, что ведет к отщеплению в пероксисомах 3-карбонильного остатка и образованию C24 желчных кислот. Альтернативный (кислотный) путь синтеза ЖК инициируется энзимом CYP27A, который непосредственно гидроксилирует холестерин. Далее следует этап, зависящий от энзима *оксистерол 7 $\alpha$ -гидроксилазы* (CYP7B1). Гидроксилированные стеролы превращаются в печени в желчные кислоты. Существуют два минорных пути гидроксилирования холестерина — зависящий от 25-гидроксилазы в макрофагах и зависящий от 24-гидроксилазы в головном мозге. Конъюгированные с глицином ЖК становятся доступными для секреции в желчь.

Желчные кислоты (соли желчных кислот) аккумулируются в желчном пузыре. После каждого приема пищи они поступают в кишечник для участия в абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов. ХК и ХДХК под действием кишечной бактериальной 7 $\alpha$ -дегидроксилазы превращаются соответственно в *дезоксихолевую кислоту* (ДХК) и ЛХК. Часть желчных кислот реабсорбируется

\* Продолжение. Начало статьи см. в № 3 журнала за 2010 год.



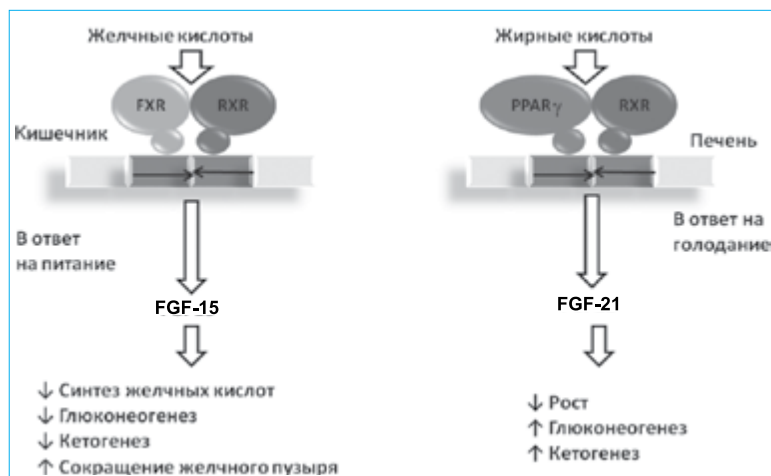


Рис. 4. Эндокринный FGF-сигнал.

Факторы роста фибробластов, FGF-15 и FGF-21 функционируют как эндокринные гормоны и регулируют активность печени в зависимости от нутритивного статуса. Образование FGF-21 индуцируется в печени в межпищеварительный период пероксисомным пролифератор-активируемым рецептором альфа (PPAR-α). Регуляторно-метаболический путь с участием PPAR-α и FGF-21 играет важную роль в инициации и координации системного ответа на голодание. FGF-21 стимулирует в печени окисление жирных кислот, кетогенез, глюконеогенез, угнетает рост клеток и тканей. Родственный гормон FGF-15 выступает как важный постприандиальный гормон. Синтез FGF-15 индуцируется в тонкой кишке, затем он поступает в системную циркуляцию и действует как фактор, угнетающий синтез желчных кислот, стимулирующий наполнение желчного пузыря желчью, ингибирует в печени окисление желчных кислот и глюконеогенез

в терминальном отделе подвздошной кишки и по портальному кровотоку транспортируется в печень, где оказывает тормозящее действие на собственный синтез (гепатоинтестинальная, энтерогепатическая или печеночно-кишечная циркуляция ЖК). Около 5% из них (0,5 г/день) выводится с калом и замещается вновь синтезированными кислотами.

Пул ЖК у человека представлен примерно в равных количествах высокогидрофобными желчными кислотами — ХК, ХДХК и ДХК. Напротив, у мышей он высокогидрофилен и представлен мурихоловыми кислотами (получаемыми из ХДХК) и ХК. Желчные кислоты непосредственно вовлечены в сохранение физиологического соотношения между кишечными бактериальными комменсалами и в регуляцию морфофункциональных превращений компонентов слизистой оболочки кишечника.

Активируемый желчными кислотами FXR занимает центральное место в регуляции синтеза, экскреции и транспорта ЖК. Гидрофобные желчные кислоты, например ХДХК, выступают как эффективные лиганды FXR. Этим качеством не обладают гидрофильные желчные кислоты, в частности, такие как мурихоловые и *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). FXR активирует экспортную помпу желчных кислот (BSEP), которая осуществляет их трансмембранный транспорт

в желчь. В подвздошной кишке FXR на апикальной мембране эпителиоцитов индуцирует синтез протеина, связывающего ЖК (*Intestinal bile acid binding protein* — IBABP), а на базолатеральной мембране — синтез *транспортера органических растворов* (OSTα/β; organic solute transporter). Оба транспортера осуществляют трансцеллюлярный перенос ЖК из просвета кишечника в систему воротной циркуляции и в печень. Кишечно-печеночная циркуляция ЖК тормозит их образование посредством двух механизмов.

*Первый механизм* (рис. 4): активируемый желчными кислотами FXR индуцирует синтез *short heterodimer partner* (SHP), который затем подавляет активирующее действие фактора транскрипции α-фетопротейна (FTF), связанного с промотором CYP7A1. Это в конечном счете приводит к ингибированию транскрипции гена CYP7A1. На метаболическом уровне данный процесс проявляется выключением активности холестерол 7α-дегидроксилазы-лимитирующего фермента, способствующего синтезу ЖК. Механизм торможения образования желчных кислот может и не требовать индукции гена SHP и, сле-

довательно, в ряде ситуаций рассматривается как независимый от SHP путь регуляции синтеза ЖК. Для ингибирования транскрипции гена CYP7A1 в этом случае не требуется и индукция гена гомолого-1-печеночного рецептора (LRH-1). Орфановый ЯР — HNF4α — имеет ключевое значение для синтеза и конъюгации желчных кислот (Y.K. Lee и соавт., 2008). Он связывается с промоторами генов CYP7A1, CYP8B1 и CYP27A1, экспрессирующими холестерол 7α-дегидроксилазу, стерол 7α-дегидроксилазу и стерол 27-дегидроксилазу соответственно. FTF может конкурировать с HNF4α за связывающие места на промоторе и ингибировать транскрипцию генов CYP7A1 и CYP8B1. HNF4α рассматривается как наиболее доступный ЯР, экспрессируемый в печени, который выполняет важную функцию в регуляции метаболизма ЖК, липопротеинов и глюкозы.

*Второй механизм* (рис. 5) торможения синтеза желчных кислот включает индукцию с помощью FXR гена FGF15/19 (fibroblast growth factor). Этот фактор активирует сигнальный путь, контролируемый печеночным ЯР FGFR4, с последующим ингибированием экспрессии CYP7A1 (T. Inagaki и соавт., 2005). Сигналы от FGFR4 могут ингибировать экспрессию гена CYP7A1 также путем активации Янус-киназы (JNK) — J.A. Holt и соавт. (2003). Вместе с тем до конца не раскрыты другие факторы, участвующие в

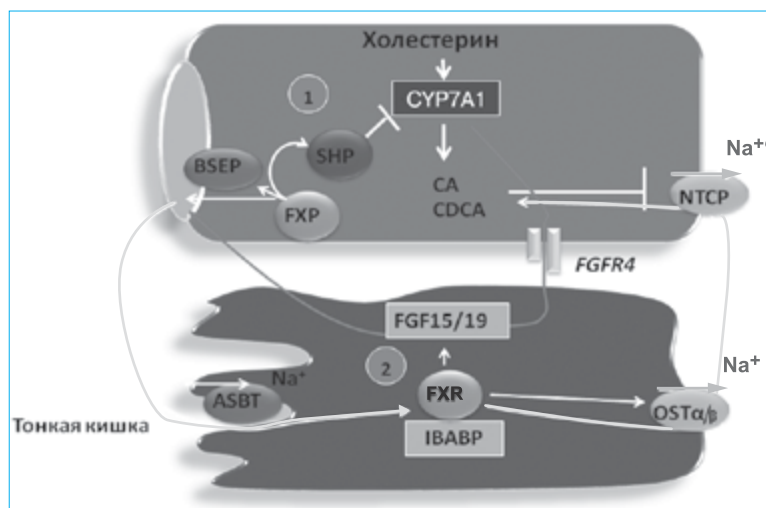


Рис. 5. Механизм FXR регуляции CYP7A1

Желчные кислоты реабсорбируются в подвздошной кишке, где они активируют ядерный FXR рецептор, который, в свою очередь, стимулирует белок IBABP. Этот цитозольный белок участвует в транскрипции FXR и синтезе желчных кислот. CYP7A1 — холестерин-7- $\alpha$ -гидроксилаза катализирует первый этап синтеза желчных кислот — гидроксилирование холестерина. Механизм торможения синтеза желчных кислот может протекать с участием гена FGF 15/19 (fibroblast growth factor). Этот фактор активирует сигнальный путь, контролируемый печеночным FGFR4 с последующим ингибированием CYP7A1. Мощные лиганды для активации FXR — желчные кислоты. Ряд исследований продемонстрировали, что SHP и BSEP угнетают активность FXR. Кроме того, сигналы от FGFR4 могут ингибировать экспрессию гена CYP7A1 путем активации JNK

FGF19/FGFR4-регулируемом каскаде. Активация FGFR4 посредством FGF19 требует участия KoP,  $\beta$ -Klotho, который вовлечен в регуляцию активности гена CYP7A1 (S. Ito и соавт., 2005). В гепатоцитах человека ЖК индуцируют синтез FGF19, который повышает активность протеинкиназы (MAPK)/ERKS, что приводит к ингибированию транскрипции гена CYP7A1. Вместе с тем FGF19 не влияет на репортерную (передаточную) активность CYP7A1. Возможно, что FGF19 регулирует CYP7A1 с помощью посттрансляционного механизма. Привлекает внимание факт, что ХДХК, GW4064 и FGF19 индуцируют экспрессию молекул микро-РНК (mRNA) CYP7A1 посредством связывания микро-РНК с распознающими последовательностями, локализованными на 3'UTR матричной РНК гена CYP7A1. Антагонисты мРНК могут обладать терапевтическим потенциалом в отношении снижения уровня холестерина крови (J.Y.L. Chiang, 2009).

**Холестаза** определяют как снижение или прекращение секреции и экстрюзии желчи, что сопровождается ретенцией широкого спектра веществ, которые в физиологических условиях секретируются в желчь. Аккумуляция в печени цитотоксических холефилов, таких как желчные кислоты, может вызвать ее повреждение и последующее развитие цирроза. При холестазе активируются различные адаптивные механизмы, направленные на противодействие повреждениям печени.

Протективные механизмы включают изменения транспорта, синтеза и детоксикации ЖК. Ограничение как захвата печенью желчных кислот, так и их синтеза *de novo* позволяет уменьшить перегрузку ими органа. Ключевые базолатеральные системы захвата ЖК включают продукты генов NTCP (natrium taurocholat co-transporting protein) и OATP1B1 (organic anion transporting protein), а также гена CYP7A1. Последний ген экспрессирует фермент холестерин 7 $\alpha$ -гидроксилазу, лимитирующий синтез ЖК. Данные системы существенно угнетаются при холестазе (G. Zollner, 2009; В.Т. Ивашкин, Е.Н. Широкова, 2009). В то же время существенно возрастает отток желчных кислот из гепатоцитов через базолатеральную мембрану. Этот альтернативный (или «ретроградный») базолатеральный экспорт ЖК осуществляется транспортными протеинами, ассоциированными с мультилекарственной резистентностью MRP3, MRP4 (multidrug resistance-associated proteins), и гетеромерным транспортером органических растворов OST $\alpha/\beta$ . В физиологических условиях эти экспортные системы незначи-

тельно экспрессируются на базолатеральной мембране, однако их экспрессия резко возрастает при холестазе. «Ретроградный» экспорт желчных кислот, осуществляемый через базолатеральную мембрану в синусоиды и далее в системный кровоток, сопровождается их экскрецией с мочой, что создает альтернативный путь элиминации ЖК из организма. Необходимым условием почечного клиренса служит повышение водной растворимости гидрофобных желчных кислот, что существенно уменьшает их токсичность. Этот процесс осуществляется в фазу I (гидроксилирование посредством продукта гена CYP3A4) и в фазу II энзимной детоксикации (конъюгирование с сульфатом посредством продукта гена SULT2A1 или с глюкуроновой кислотой посредством продуктов генов UGT2B4 и UGT2B7). Продуктами указанных генов служат ферменты сульфат трансфераза и уридин глюкуронил трансфераза I и II соответственно (G. Zollner, 2009).

В последние годы стали более понятными молекулярные механизмы регуляции энзимов, вовлеченных в метаболизм и транспорт желчных кислот (см. рис. 4). В комплексную регуляторную сеть вовлечены ЯР и факторы транскрипции, которые оказались ключевыми элементами в адаптационных реакциях на холестаз. В настоящее время FXR, PXR и рецептор витамина D (VDR) идентифицированы как ядерные рецепторы ЖК. FXR служит главным регулятором молекуляр-

ной адаптации к холестазу. Этот рецептор контролирует захват, синтез, метаболизм и экспорт ЖК. Активируемый желчными кислотами FXR индуцирует ядерный рецептор SHP, который, в свою очередь, угнетает захват ЖК через базолатеральную мембрану и тормозит их синтез посредством подавления активности NTCP и CYP7A1 соответственно. В период холестаза FXR не только лимитирует ортоградный дебит желчных кислот посредством BSEP, но и контролирует их ретроградную базолатеральную секрецию посредством  $OST\alpha/\beta$ . Фаза I (CYP3A4) и фаза II (UGT2B4) детоксикации желчных кислот регулируются желчными кислотами посредством FXR. Более того, FXR влияет на регенерацию печени, карциногенез, воспаление и избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Все эти реакции служат важными проявлениями патогенеза или осложнений холестатических заболеваний.

Ксенобиотические рецепторы PXR и CAR участвуют в регуляции детоксикации желчных кислот и элиминации продуктов детоксикации из печени. Оба рецептора имеют ряд общих лигандов и регулируют группу общих генов. Они стимулируют детоксикацию посредством индукции CYP3A4 и SULT2A1 и последующий базолатеральный экспорт ЖК (рис. 6) через систему протеинов мультилекарственной резистентности MRP3 и MRP4. PXR наряду с FXR участвует также в развитии фибротических реакций в печени. VDR выступает как сенсор ЖК и как важный регулятор их транспорта и метаболизма в тонкой кишке, но одновременно играет существенную роль в реакциях I и II фаз детоксикации.

Адаптивные механизмы могут на некоторое время затормозить, но не в состоянии полностью воспрепятствовать развитию холестаза и повреждению печени, поэтому столь актуально создание антихолестатических препаратов. Рассматриваются варианты веществ, способных активировать различные ЯР. Лиганды PXR и CAR

стали применяться в лечении холестаза задолго до того, как было начато исследование механизмов их действия. В последнее время в клинических исследованиях испытываются агонисты FXR и PPAR в терапии *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ). Лиганды VDR показали свою эффективность в экспериментальных моделях холестаза.

Переходя к анализу роли желчных кислот и ядерных рецепторов в репликации вирусов гепатита, следует отметить, что тропизм последних определяется экспрессией рецепторов на тканях-мишенях. При этом для эффективной репликации необходимы и другие клеточные компоненты вирусов. *Вирусы гепатитов В и С* (HBV и HCV) обладают узким тропизмом, ограниченным главным образом печенью, и ее специфические метаболические функции представляют собой существенные факторы, участвующие в регуляции репликации вирусов.

Регуляция транскрипции HBV осуществляется под контролем четырех промоторных (core, preS1, preS2/S и X) и двух энхенсорных (EN1 и EN2) участков вирусной ДНК. Активность core-промотора, опосредуемая EN2 областью, играет ключевую роль в жизненном цикле вируса: происходит инициация синтеза прегеномной РНК, которая кодирует как полимеразу, так и core-протеин, а также служит матрицей для синтеза вирусной ДНК. Идентифицировано несколько сайтов связывания факторов транскрипции на указанных регуляторных участках, в частности для ЯР, входящих в семейство лиганд-активируемых факторов транскрипции. В настоящее время полагают, что три ядерных рецептора ( $PPAR\alpha$ ,  $RXR\alpha$  и  $HNF4\alpha$ ), регулирующих core-промоторную активность, в значительной мере определяют ограниченный тропизм HBV. Идентифицированы два FXRE в генотипе HBV, узнаваемые  $FXR\alpha$  (P. Andre, 2009). Первый FXRE локализуется в EN2 между 1682 и 1694 нуклеотидами HBV и узнается гетеродимерами  $FXR\alpha$ - $RXR\alpha$ . Второй FXRE локализуется в core-промоторе и также связывает гетеродимеры  $FXR\alpha$ - $RXR\alpha$ . Функциональное значение этих двух участков FXRE состоит в том, что ЖК в биологических концентрациях активируют core-промотор HBV посредством  $FXR\alpha$ . Этот эффект усиливается содействием  $RXR\alpha$ , преимущественным партнером  $FXR\alpha$  в реакции трансаактивации. Мутационный анализ связывания 1-го и 2-го сайтов  $FXR\alpha$  смог подтвердить, что  $FXR\alpha$ -индуцируемая активность core-промотора определяется обоими сайтами FXRE. Данное обстоятельство позволяет рассматривать их как цис-активирующие участки, ответственные за  $FXR\alpha$ -индуцируемую активацию core-промотора HBV.

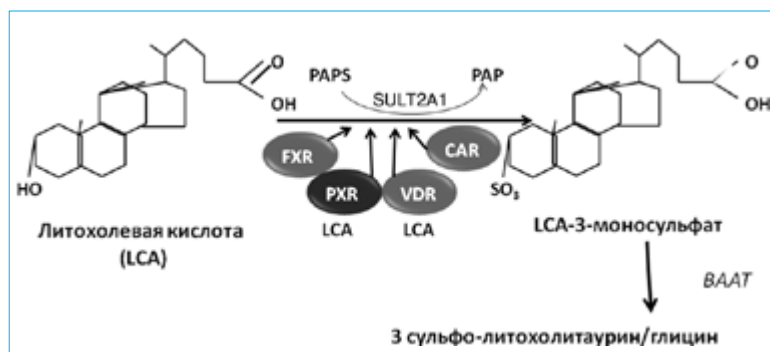


Рис. 6. Сульфаты желчных кислот в печени человека  
Рецепторы FXR, PXR, VDR, CAR участвуют в регуляции детоксикации желчных кислот. Они стимулируют детоксикацию посредством индукции цитозольного белка сульфотрансферазы SULT2A1. Использование в этом механизме группы  $SO_3$ -ферментов PAPS позволяет изменять полярность молекул желчных кислот, повышая их гидрофильность

Суммарный эффект активации FXR $\alpha$  желчными кислотами состоит в повышении транскрипции прегеномной РНК HBV и соответственно в потенцировании интенсивности репликации вирусной ДНК (С. Ramière и соавт., 2008).

Появились новые данные об оценке влияния желчных кислот на репликацию HCV. *Во-первых*, высокие уровни ЖК в крови оказались прогностическими маркерами, предсказывающими неэффективность противовирусной терапии, направленной на достижение устойчивого вирусологического ответа. В частности, концентрация ЖК выше 15 мМ в сочетании с уровнем ферритина выше 300 мг/мл оказались предикторами безуспешности терапии. *Во-вторых*, выяснилось, что циркулирующие частицы HCV взаимодействуют с липопротеинами и образуют гибридные липовирусные частицы. Эти гибридные молекулы образуются только в гепатоцитах и энтероцитах, т.е. в двух типах клеток, продуцирующих липопротеины и «купающихся» в желчных кислотах. ЖК, особенно хенодезоксихолат и дезоксихолат, увеличивают репликацию РНК 1-го генотипа HCV более чем в 10 раз (С. Scholtes и соавт., 2008).

Лишь свободные, но не конъюгированные ЖК оказывают подобный эффект. Это позволяет предполагать, что усиление репликации HCV опосредуется ядерным рецептором и не сопряженным с G-протеином мембранным рецептором TGR5. Только лиганды FXR $\alpha$  стимулируют репликацию HCV, и блокирование FXR $\alpha$  блокирует также и индукцию репликации HCV, инициируемую ЖК. Изменение репликации HCV лигандами FXR $\alpha$  осуществляется в равной пропорции при наличии или отсутствии интерферона I типа, что указывает на независимый от интерферона механизм контроля репликации РНК желчными кислотами. FXR $\alpha$  относится к ДНК-связывающим протеинам, в связи с чем вряд ли возможно его прямое взаимодействие с РНК HCV. Этот рецептор прямо или опосредованно регулирует различные гены, вовлеченные в метаболизм ЖК, холестерина, липидов и глюкозы. Поэтому, скорее всего, контроль репликации HCV осуществляется несколькими разными механизмами.

Становится очевидным, что FXR $\alpha$  и ЖК выступают как регуляторные факторы процесса репликации HBV и HCV. Метаболизм желчных кислот и тканевая экспрессия FXR $\alpha$ , вероятно, относятся к факторам, которые в определенной мере ограничивают тропизм этих двух вирусов, даже если механизм контроля вирусной репликации у них различается. FXR $\alpha$  применительно к HBV действует посредством FXRE в ключевых промоторных и энхансерных регионах вирусного генома, регулирует транскрипцию вирусной РНК и соответственно репликацию генома вирусной ДНК. Применительно к HCV механизм регуляции FXR $\alpha$  еще недостаточно ясен. Вероятно,

он включает комплексное изменение клеточного метаболизма глюкозы и липидов, которое переводит клетки в состояние, позволяющее осуществлять вирусную репликацию.

Как показано недавно в эксперименте, коактиватор 1 $\alpha$  пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора  $\gamma$  (PGC1 $\alpha$ ), усиливающий работу ряда факторов транскрипции, контролирующих энергетический и нутритивный гомеостаз, способствует репликации HCV. В соответствии с этим выдвинута концепция «метаболовируса» для описания регуляции репликации HBV (Schlomag A. Shaul; цит. по Р. Andre, 2009). В модели метаболовируса регуляция транскрипции HBV опосредуется близкими друг к другу по характеру нутритивными сигналами, исходящими от печеночных метаболических генов, таких как PEPCK и GGPase. Последние вовлечены в регуляцию глюконеогенеза. При голодании индуцируется образование PGC1 $\alpha$ , который коактивирует HNF4 $\alpha$ . Это приводит к усилению репликации HBV. Интересно, что PGC1 $\alpha$  известен также как коактиватор FXR $\alpha$  и стимулятор экспрессии генов-мишеней для FXR $\alpha$ . В ответ на кратковременное голодание, когда PPAR $\alpha$  и HNF4 $\alpha$  стимулируют  $\beta$ -окисление и глюконеогенез соответственно, FXR $\alpha$  уменьшает продукцию и секрецию триглицеридов, а также регулирует глюконеогенез. На примере модели метаболовируса можно предположить, что желчные кислоты посредством FXR $\alpha$  вовлечены в метаболическую регуляцию репликации HBV и HCV.

**Гепатотоксичность** — один из наиболее частых побочных эффектов и один из важнейших факторов, определяющих вывод лекарственных средств с фармацевтического рынка. В качестве примеров можно привести тиазолидиндион троглитазон, ингибитор HMG-CoA редуктазы церивастатин, хинолон trovafloксацил и ингибитор циклооксигеназы-2 лимиракоксиб. К препаратам, способным индуцировать острое повреждение печени, относятся ацетаминофен, антимикробные агенты, *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП), статины. Лекарства могут вызывать гепатит, холестаз или смешанную форму повреждения печени. Вместе с тем другие формы ее холестатического повреждения вызываются генетическими или приобретенными дефектами транспорта или метаболизма ЖК. Важным регулятором гомеостаза желчных кислот служит фарнезоидный X рецептор (J.J. Eloranta, G.A. Kullak-Ublick, 2008). FXR активируется хенодезоксихоловой кислотой и другими ЖК и угнетает *de novo* синтез желчных кислот на этапе превращения холестерина холестерол 7 $\alpha$ -гидроксилазой. Этот рецептор активирует элиминацию ЖК в желчь путем прямой индукции транскрипции гена экспортной помпы солей желчных кислот (BSEP, ABCB11). Системы захвата ЖК



угнетаются FXR опосредованно за счет негативно-го вмешательства репрессора транскрипции SHP с глюкокортикоидным рецептором (GR) в случае NTCP и с гепатоцитарным ядерным фактором 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ) в случае OATP1B1 (J.J. Eloranta и соавт., 2006). OATP1B1 служит системой захвата не только желчных кислот, но и различных лекарственных препаратов, включая гепатотоксические агенты, такие как статины и троглитазон (B. Hogenbuch, C. Gui, 2008).

FXR угнетает также опосредованно экспрессию других систем лекарственного захвата на базолатеральной мембране гепатоцитов, включая OCT1 (переносчик метформина, циметидина, ганцикловира и др.), OAT2 (НПВП, аналоги противовирусных нуклеозидов, антибиотики) и CNT1 (нуклеозидные аналоги). Эти три транспортера активируются HNF4 $\alpha$  на уровне генной транскрипции (M. Saborowski и соавт., 2006). SHP, индуцированный FXR, негативно влияет на транскрипцию генов через HNF4 $\alpha$  и тем самым тормозит синтез транспортеров и соответственно захват печенью транспортных субстратов.

Дефицит FXR сопровождается холестатическим повреждением печени при следующих условиях. *Во-первых*, при функциональных вариантах предрасположенности гена FXR к внутрипеченочному холестазу беременных. *Во-вторых*, при прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазе 1 типа (PFIC1; progressive familial intrahepatic cholestasis type 1), когда снижаются уровни мРНК фарнезоидного X рецептора и генов, трансктивируемых посредством FXR. Более того, дикий тип протеина FIC1 способствует транслокации FXR в ядро посредством последовательной цепи фосфорилирования протеинов, нацеленных на FXR. Это в целом указывает на возможность возникновения FIC1-ассоциированных болезней вследствие нарушенной способности генетических вариантов FIC1 индуцировать экспрессию и функцию FXR (T. Frankenberg и соавт., 2008). *В-третьих*, на модели FXR-/- мыши показано развитие печеночной аденомы и карциномы, и этот эффект потенцируется добавлением в корм 0,2% желчной кислоты (F. Yong и соавт., 2007). Следует отметить, что антихолестатическое действие УДХК под контролем FXR индуцирует гены таких переносчиков, как BSEP, MDR3 и MDR4 посредством независимо-го от FXR механизма (H.U. Marshall и соавт., 2007).

Помимо FXR в реакции защиты или усиления поражений печени вовлечены и другие ЯР. *Печеночный X рецептор  $\alpha$*  (LXR $\alpha$ ) в эксперименте оказывает противодействие холестатическому повреждению печени, вызываемому лито-желчной кислотой или лигированием желчного протока (H. Uppal и соавт., 2007). В этой модели у животного усиливается экспрессия энзима

детоксикации желчных кислот *сульфотрансферазы 2a* (SULT2a) и ряда транспортеров ЖК. *Ядерный прегнанный X рецептор* (PXR) оказывает защиту печени от повреждения желчной кислотой при сочетанном введении лиганда этого рецептора PCN. Последний активирует PXR и индуцирует экспрессию генов-мишеней PXR — MRP3 и CYP3a11 (S. Teng и соавт., 2007). В эксперименте показано угнетение экспрессии ЯР PPAR $\alpha$  при стеатогепатите, вызываемом ацетаминифеном (S. Donthamensetty и соавт., 2008). Предшествующее введение клофибрата, лиганда PPAR $\alpha$ , уменьшает повреждение печени благодаря ускорению восстановления ткани печени. Активация PPAR $\alpha$  сопровождается увеличением продукции NADPH и АТФ, необходимых для выживания клеток за счет компенсации повреждения митохондрий. Следует также отметить, что ядерный рецептор CAR (constitutive androstane receptor) индуцирует экспрессию энзимов, метаболизирующих ацетаминифен. Ингибирование активности CAR посредством введения андростанола блокирует гепатотоксичность ацетаминифена у животных с диким геном CAR, но не у животных с Car-/- (J. Zhang и соавт., 2002). Таким образом, ингибирование CAR может служить прототипом для разработок лекарственных средств, уменьшающих токсические эффекты ацетаминифена и других гепатотоксических агентов.

## Лиганды ядерных рецепторов

**Холангиопатии** представлены гетерогенной группой генетических и приобретенных синдромов поражения билиарного тракта, и они имеют значимое социальное звучание ввиду тяжести клинического течения, высокой смертности и необходимости трансплантации печени. Холангиопатии охватывают синдромы и болезни разной этиологии и разного патогенеза — от иммунных (первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит) до генетически детерминированных (кистозный фиброз, прогрессирующий семейный холестаз) и большую группу других, вызываемых инфекцией, сосудистыми и токсическими агентами (D. Alvaro и соавт., 2008). Наконец, следует учитывать рост неопластических холангиопатий, в частности холангиокарциному с ее очень плохим прогнозом. Холангиопатии в подавляющем большинстве случаев неуклонно прогрессируют в направлении дуктопении, т. е. такого осложнения, при котором исчезает более 50% междольковых желчных протоков и нарастают клинические симптомы холестатического синдрома (зуд, желтуха и т. д.). Первичной мишенью, поражаемой при холангиопатиях, служит популяция холангиоцитов — эпителиальных клеток, выстилающих билиарное дерево. Холангиоциты играют преимущественную роль в процессах образования желчи,

пролиферации, репарации повреждений, фиброза, ангиогенеза и регуляции кровотока (D. Alvaro и соавт., 2007).

В последнее десятилетие были идентифицированы различные подтипы ( $ER\alpha$ ,  $ER\beta$ ) *эстрогеновых рецепторов* (ER) на холангиоцитах, и эстрогены продемонстрировали себя как лиганды билиарного дерева, которые опосредуют пролиферативную и секреторную активность холангиоцитов. Специфически эстрогены активируют внутриклеточные сигнальные каскады, в частности ERKS (extracellular regulate kinases S) и PI3-киназу/AKT (phosphatidylinositol-3'kinase/AKT), которые типичны для таких факторов роста, как *инсулиноподобный фактор роста* (IGF1), *фактор роста нервов* (NGF) и *васкулярный эндотелиальный фактор роста* (VEGF). Кроме того, эстрогены стимулируют секрецию различных факторов роста пролиферирующими холангиоцитами. В печени здорового человека холангиоциты не экспрессируют ER. Однако при ряде патологических состояний, включающих ПБЦ, поликистозную болезнь печени и холангиокарциному, посредством иммуногистохимического анализа удается показать экспрессию  $ER\alpha$  и  $ER\beta$  (D. Alvaro и соавт., 2006, 2008). Все эти заболевания характеризуются реактивной или неопластической пролиферацией холангиоцитов, что подтверждает участие эстрогенов и их рецепторов в опосредовании пролиферативной активности холангиоцитов в течении этих заболеваний.

Холангиоциты, выстилающие междольковые желчные протоки у больных ПБЦ, но не у здоровых лиц, экспрессируют  $ER\alpha$ - и  $ER\beta$ -подтипы. Экспрессия ER различается в разные стадии болезни и коррелирует с маркерами пролиферации (PCNA) и смерти (Tunel). Экспрессия  $ER\alpha$  возрастает с 1% холангиоцитов при I стадии ПБЦ до 12% в стадии III, тогда как экспрессия  $ER\beta$  оказывается стабильно высокой (50–65% холангиоцитов) на всех гистологических стадиях болезни. На стадиях I–III экспрессия  $ER\alpha$  коррелирует и колокализуется с PCNA, что указывает на наличие экспрессии  $ER\alpha$  как индикатора пролиферации холангиоцитов. Более того, на стадии IV ПБЦ, когда достигается максимальная выраженность дуктопии, холангиоциты прекращают экспрессировать  $ER\alpha$ . Одновременно наблюдается очень низкое отношение PCNA/Tunel. Это позволяет говорить о возможности возникновения относительной пролиферативной недостаточности холангиоцитов на финальной дуктопической стадии ПБЦ, сопровождающейся исчезновением  $ER\alpha$ . В дополнение к этому следует отметить, что экспрессия  $ER\alpha$  на холангиоцитах у пациентов с ПБЦ заметно ниже по сравнению с больными первичным склерозирующим холангитом и алкогольным циррозом.

У мужчин экспрессия  $ER\alpha$  значительно выше, чем у женщин, косвенно указывая на то, что доминирование женщин при ПБЦ и типичный постменопаузальный клинический дебют могут быть связаны с дефектом пролиферативного ответа холангиоцитов на эстрогены.

Приведенные факты могут иметь важное клиническое приложение, поскольку регуляция эстрогеновых рецепторов может замедлять прогрессирование ПБЦ в направлении дуктопии. Например, показано, что тамоксифен (смешанный агонист/антагонист  $ER\alpha$  и антагонист  $ER\beta$ ) улучшает биохимические показатели холестаза при ПБЦ. Препарат может уменьшать проявления холестаза и посредством активации PXR, сопряженного с функциональной активностью цитохрома P450 и механизмами действия УДХК. Безусловно, при длительном применении тамоксифен обладает таким серьезным побочным эффектом, как повышение риска эндометриального рака. Вместе с тем препараты второго поколения (ралоксифен), у которых не отмечена способность к индукции пролиферации в репродуктивных тканях, способствуют нормализации биохимических показателей холестаза у пациентов с ПБЦ. При этом повышается минеральная плотность костей (D. Alvaro, 2009). Активация  $ER\alpha$  опосредует многие другие положительные эффекты, в частности повышает иммунную толерантность при аутоиммунных заболеваниях, а также ингибирует экспрессию провоспалительных генов за счет задержки транслокации фактора NF-каппа в ядро.

*Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек* (АДПБП) имеет частоту 1:800 индивидуумов. Кисты печени выступают наиболее частой экстрапочечной клинической манифестацией болезни и нередко служат причиной обращения к врачу. При АДПБП вероятность появления кист печени значительно выше у женщин — 92% среди всех пациентов, которым осуществляется трансплантация печени по поводу поликистозной болезни. Число и размеры кист возрастают при менопаузальной заместительной гормональной терапии. Причем у нерожавших женщин вероятность развития кист печени существенно ниже, чем у повторно рожавших, у которых масштаб кистозных изменений коррелирует с числом беременностей. Морфологическая и функциональная оценка эпителия кист печени у пациентов с АДПБП позволила иммуногистохимически обнаружить экспрессию ER, рецептора гормона роста, IGF1, IGF1-R, ядерного антигена клеточной пролиферации и pAKT. Эпителиальные клетки кист пролиферировали при экспозиции с  $17\beta$ -эстрадиолом и IGF1. Антагонисты ER или IGF1-R ингибировали указанные пролиферативные эффекты. Эти данные позволяют рассматривать эпителий печеночных кист при АДПБП как ткань, реагирующую на эстрогены и факторы роста (IGF1, VEGF).

Их взаимодействие может определять патофизиологию поликистозного процесса.

Холангиокарцинома имеет плохой прогноз (5-летняя выживаемость 78% случаев и средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза около 7 мес). Экспрессия ER $\alpha$  и ER $\beta$  обнаруживается практически у всех пациентов с этой опухолью и отношение ER $\alpha$ /ER $\beta$  существенно выше, чем в нормальных пролиферирующих холангиоцитах. Воздействие 17 $\beta$ -эстрадиолом и IGF1 на культуру опухолевых холангиоцитов повышает экспрессию ER $\alpha$ , фосфорилирование CRJ-ERKS и pAKT, но снижает экспрессию ER $\beta$ . Недавно показано, что эстрогены стимулируют рост холангиокарциномы посредством индукции синтеза и выхода VEGF из холангиоцитов холангиокарциномы (A. Mancino и соавт., 2008).

Таким образом, можно сделать заключение, что ER играют важную роль в регуляции функций холангиоцитов в процессе формирования и течения различных холангиопатий у человека. Поэтому подходы к фармакологической регуляции данных рецепторов могут оказаться перспективным направлением в лечении этих заболеваний.

Первичные ЖК — холевая и хенодесокси-холевая образуются в печени из холестерина, конъюгируются с глицином или таурином, что повышает их гидрофильность, и секретируются в желчь. В кишечнике обе кислоты под влиянием кишечной микрофлоры претерпевают 7 $\alpha$ -гидроксигирование и превращаются во вторичные ЖК — соответственно литохолевую и дезоксихолевую. В подвздошной кишке обе вторичные ЖК реабсорбируются и транспортируются в печень. ЖК не следует рассматривать лишь в качестве простых катаболитов холестерина, в реальности они выступают как истинные регуляторные молекулы со своими специфическими рецепторами.

ЖК контролируют экспрессию генов посредством *фарнезоидного X рецептора  $\alpha$*  (FXR $\alpha$ ). Этот рецептор первично экспрессируется в печени и кишечнике и активируется ЖК. Он трансактивирует ряд генов, вовлеченных в метаболизм холестерина и желчных кислот. Определено несколько групп печеночных генов-мишеней для FXR $\alpha$ : первая группа снижает внутриклеточную концентрацию ЖК посредством уменьшения их синтеза и увеличения экспорта; вторая — опосредует уровень сывороточных липопротеинов и снижает плазменные концентрации триглицеридов. FXR $\alpha$  связывается в форме гетеродимера вместе с *ретиноидным X рецептором  $\alpha$*  (RXR $\alpha$ ) к участкам ДНК, называемым элементами ответа FXR $\alpha$  (FXRE). ЖК активируют также MAPK-зависимые пути регуляции посредством сопряженного с G-белком мембранного рецептора TGR5. Последний повышает внутриклеточный уровень AMP и тем самым ингибирует активацию STAT1 интерфероном I типа.

## Перспективы в создании новых лечебных технологий

Данные о применении активаторов ядерных рецепторов в лечении заболеваний печени пока ограничены, но число исследований в этой области возрастает. Вероятно, это клиническое поле будет быстро расширяться по мере открытия новых агентов и осмысления данных, получаемых в эксперименте на животных. Перечень описываемых ядерных рецепторов растет из месяца в месяц. В список ЯР, относительно которых пока нет сведений о их возможной роли при заболеваниях печени, входят: печеночный X рецептор (LXR), рецептор ретиноевой кислоты (RAR) и рецептор витамина D (VDR). Имеются данные о рецепторах активации пероксисомной пролиферации (PPAR $\gamma$  и PPAR $\alpha$ ), конститутивном андростановом рецепторе (CAR), прегнановом X рецепторе (PXR) и фарнезоидном X рецепторе (FXR).

Среди модификаторов ядерных рецепторов, участие которых наиболее изучено в патогенезе заболеваний печени, выделяются агонисты PPAR $\gamma$ . Их роли при неалкогольной жировой болезни печени придают сегодня большое значение. Три из них исследованы в клинике: трозиглитазон, розиглитазон и пиоглитазон. Агонисты PPAR $\gamma$  уменьшают доставку жирных кислот из жировой ткани в печень, ускоряют  $\beta$ -окисление жирных кислот, повышают уровень адипонектина, угнетают продукцию провоспалительных цитокинов и с определенной вероятностью активацию стеллатных клеток. Все эти эффекты могут оказывать положительное влияние при различных заболеваниях печени, но в основном при НАЖБП.

Трозиглитазон снят в настоящее время с фармакологического рынка ввиду обнаруженной гепатотоксичности. Розиглитазон у пациентов с НАСГ снижал степень выраженности стеатоза, временно уменьшал активность АсАТ и АлАТ, но не оказывал положительного влияния на процесс фиброза. Среди побочных эффектов зарегистрированы значимая прибавка в массе тела, возрастание риска развития инфаркта миокарда и снижение костной массы. Пиоглитазон приводил у пациентов с НАСГ к снижению активности трансаминаз, умеренному подавлению активности лобулярного воспаления, однако, как и в случае с розиглитазоном, больные прибавляли в среднем 2,8 кг к своей массе тела по сравнению с потерей 0,6 кг у лиц, получавших плацебо.

К классу PPAR относится и PPAR $\alpha$ , который ингибирует NF- $\kappa$ B, уменьшает миграцию Т-клеток в область воспаления и тормозит продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6. Свойства агонистов PPAR $\alpha$  присущи фибратам, включая безафибрат, гемфиброзил и фенофибрат. Действие этих соединений изучалось лишь в небольших и кратковременных испыта-

ниях на основе оценки изменения ряда биохимических параметров.

Исследование эффектов рецептора CAR проводилось в эксперименте на мышах на модели неалкогольного стеатогепатита, индуцированного рационом с дефицитом метахолина (K. Lindor, 2009). В этом исследовании активатор CAR дихлорпиридоксibenzen индуцировал окисление жирных кислот одновременно с уменьшением выраженности стеатоза, апоптоза и воспаления.

Другой ядерный рецептор, PXR, тесно сопряжен с CAR. Представляет интерес то, что рифампицин и урсодезоксихолевая кислота способны активировать FXR и CAR и ослаблять повреждения печени, вызываемые литохолевой кислотой. В клинических исследованиях рифампицин оказывал более заметное положительное действие в отношении щелочной фосфатазы и билирубина у пациентов с первичным билиарным циррозом.

Хенодесоксихолевая кислота относится к числу наиболее эффективных лигандов FXR. В настоящее время проводится клиническое исследование с включением пациентов с ПБЦ, нацеленное на определение эффективности одного из новых

агонистов FXR, в частности соединения 6ECDCA (Int-747). Критериями оценки служат динамика уровня щелочной фосфатазы, выраженности воспаления и фиброза (гиалуриновая кислота, пропептид коллагена III типа, тканевой ингибитор матриксных протеиназ, С-реактивный белок, жирные кислоты, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  и др.).

Завершая этот раздел, следует отметить, что широкий диапазон одних и тех же генов, нередко контролируемых разными ядерными рецепторами, представляет существенную проблему при выборе или создании специфических лигандов ЯР. Последующие фундаментальные исследования в этом направлении, возможно, позволят идентифицировать эффективные лиганды ядерных рецепторов, которые можно будет применять в клинической практике для лечения заболеваний печени, в том числе холестаза, гепатотоксического синдрома, жирной печени наряду с патологией метаболизма, включая сахарный диабет, дислипидемию и атеросклероз. Более того, ядерные рецепторы могут оказаться подходящей терапевтической мишенью при лечении вирусных гепатитов, фиброза, цирроза и рака печени.

#### Список литературы

1. *Alvaro D., Barbaro B., Franchitto A. et al.* Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 169, N 3. — P. 877–888.
2. *Donthamsetty S., Bhawe V.S., Mitra M.S. et al.* Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) mice are protected from higher hepatotoxicity of acetaminophen upon induction of PPAR $\alpha$  with clofibrate // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 230, N 3. — P. 327–337.
3. *Elfaki D.A.H., Bjornsson E., Lindor K.D.* Nuclear receptors and liver disease — current understanding and new therapeutic implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30, N 8. — P. 816–825.
4. *Eloranta J.J., Kullak-Ublick G.A.* The role of FXR in disorders of bile acid homeostasis // *Physiology.* — 2008. — Vol. 23. — P. 286–295.
5. *Gui C., Miao Y., Thompson L. et al.* Effect of PXR ligands on transport mediated by human OATP1B1 and OATP1B3 // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 584. — P. 57–65.
6. *Hubbert M.L., Zhang Y., Lee F.Y., Edwards P.A.* Regulation of hepatic insig-2 by the farnesoid X receptor // *Mol. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 1359–1369.
7. *Klein K., Kullak-Ublick G.A., Wagner M. et al.* Hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  and bile acids regulate human concentrative nucleoside transporter-1 gene expression // *J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2009. — Vol. 296. — P. 936–947.
8. *Lefebvre P., Cariou B., Lien F. et al.* Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation // *Physiol. Rev.* — 2009. — Vol. 89. — P. 147–191.
9. *Mancino A., Mancino M.G., Glaser S.S. et al.* Estrogens stimulate the proliferation of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor // *Dig. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 41, N 2. — P. 156–163.
10. *Meng Z., Wang Y., Wang L. et al.* FXR regulates liver repair after CCl $_4$ -induced toxic injury // *Mol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 886–897.
11. *Ramiure C., Scholtus C., Diaz O. et al.* Transactivation of the hepatitis B virus core promoter by the nuclear receptor FXR $\alpha$  // *J. Virol.* — 2008. — Vol. 82, N 21. — P. 10832–10840.
12. *Scholtes C., Diaz O., Icard V. et al.* Enhancement of genotype 1 hepatitis C virus replication by bile acids through FXR // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48, N 2. — P. 192–199.
13. *Teng S., Piquette-Miller M.* Hepatoprotective role of PXR activation and MRP3 in cholic acid-induced cholestasis // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 151, N 3. — P. 367–376.
14. *Uppal H., Saini S.P., Moschetta A. et al.* Activation of LXRs prevents bile acid toxicity and cholestasis in female mice // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 45, N 2. — P. 422–432.
15. *Yang F., Huang X., Yi T. et al.* Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 863–867.
16. *Yusuke Inoue, Ai-Ming Yu, Sun Hee Yim et al.* Regulation of bile acid biosynthesis by hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  // *J. Lipid Res.* — 2006. — Vol. 47. — P. 215–227.
17. *Zhang J., Huang W., Qatanani M. et al.* The constitutive androstane receptor and pregnane X receptor function coordinately to prevent bile acid-induced hepatotoxicity // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, N 47. — P. 49517–49522.



УДК [616.98:579.835.12]-092

# Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия

Е.С. Агеева<sup>1</sup>, О.В. Штыгашева<sup>1</sup>, Н.В. Рязанцева<sup>2</sup>, В.В. Цуканов<sup>3</sup><sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан,<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск,<sup>3</sup>Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Красноярск)

## Molecular genetic factors influencing outcomes of *Helicobacter pylori* infection at Khakasia republic inhabitants

Ye.S. Ageyeva, O.V. Shtygasheva, N.V. Ryazantseva, V.V. Tsukanov

**Цель исследования.** Выявить молекулярно-генетические особенности *Helicobacter pylori* и полиморфизма генов основных иммунорегуляторных интерлейкинов у хакасов, оценить их влияние на исход инфицирования патогеном.

**Материал и методы.** Исследование проводили при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях: язвенной болезни и хроническом гастрите у коренных жителей Хакасии. Распространенность полиморфизма генов интерлейкинов ИЛ1 $\beta$ , ИЛ1Ra, ИЛ8, CYP2C19 изучали методом рестрикционного анализа, субтипов VacA+– и CagA+– *H. pylori* – с помощью полимеразной цепной реакции.

**Aim of investigation.** To detect molecular-genetic features of *Helicobacter pylori* and polymorphism of main immunoregulatory interleukins genes at Khakases, to estimate their effect on outcomes of infection pathogen.

**Material and methods.** Investigation was carried out at native population of Khakasia with *H. pylori*-associated diseases: peptic ulcer and chronic gastritis. Prevalence of interleukins IL1 $\beta$ , IL1Ra, IL8 and CYP2C19 gene polymorphism was studied by restriction analysis, VacA +– and CagA +– subtypes of *H. pylori* – by polymerase chain reaction.

**Results.** Peptic ulcer was associated to S1S2 Vac A subtypes at Caucasians, while at Khakases – to Cag A

Агеева Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, зав. кафедрой фундаментальной медицины и гигиены ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация для переписки: Ageevaeliz@rambler.ru; 665004, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. А.С. Пушкина, 178, ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»

Штыгашева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ректор ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация для переписки: olgashtygasheva@rambler.ru; 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 92, ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»

Рязанцева Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины, руководитель лаборатории молекулярной медицины, проректор по стратегическому развитию и инновационной политике ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава». Контактная информация для переписки: nv\_gyazan@mail.ru; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава»

Цуканов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения пищеварительной системы взрослого организма ГУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН. Контактная информация для переписки: rsimprn@scn.ru; 634050, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3-г, ГУ «НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН»

**Результаты.** У европеоидов с язвенной болезнью связаны S1S2 субтипы Vac A, у хакасов – Cag A-штаммы *H. pylori*. Выявлена взаимосвязь между CagA, AA-251 IL-8 и риском развития язвенной болезни у хакасов (OR=3,1, 95% CI 1,1–8,8). Наиболее распространенные среди хакасов варианты – CC +3953 IL1 $\beta$  (84%) и R4/R4 IL1Ra (76%) не характеризуются высоким уровнем экспрессии. Часто встречающийся генотип wt/wt +681 CYP2C19 (89,3%) ассоциирован с риском развития язвенной болезни (OR=4,17, 95% CI 1,04–19,39).

**Выводы.** Выявлены популяционно-зависимые генетические детерминанты (CC +3954 IL1 $\beta$ , R4/R4 IL1Ra), определяющие более высокий уровень защиты от *H. pylori*-ассоциированной патологии у хакасов, чем у европеоидов. Факторами повышенного риска развития язвенной болезни у хакасов является носительство CagA-штамма *H. pylori*, AA-251 гена IL8, GG +681 CYP2C19.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хакасы, иммунный ответ, аллельный полиморфизм генов.

strains of *H. pylori*. Interrelation between CagA, AA-251 ILs – 8 and the risk of peptic ulcer development was revealed at Khakases (OR=3,1, 95% CI 1,1–8,8). Most common variants among Khakases were – CC +3953 IL1 $\beta$  (84%) and R4/R4 IL1Ra (76%), with not high expression level. Frequent genotype wt/wt +681 CYP2C19 (89,3%) was associated to the risk of peptic ulcer development (OR=4,17, 95% CI 1,04–19,39).

**Conclusions.** Population-based genetic determinants (CC +3954 IL1 $\beta$ , R4/R4 IL1Ra), that establish higher protection level from *H. pylori*-associated diseases at Khakases, than at Caucasians were revealed. Risk factors for peptic ulcer at Khakases include carriage of CagA *H. pylori* strain, AA-251 of IL8 gene, GG +681 of CYP2C19 gene.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, Khakases, immune response, allelic polymorphism of genes.

При рассмотрении патогенеза язвенной болезни (ЯБ) большое внимание уделяется формированию локальных очагов повышения кислотности в местах скопления возбудителя *Helicobacter pylori* (факторы агрессии) и угнетению защиты (нарушение непрерывности слоя слизи, изолирующего эпителий от прямого контакта с агрессивным содержимым желудка, щелочных компонентов секрета эпителиальных клеток, изменение регенераторной активности последних) [3, 6, 7]. Несмотря на общность патогенетических механизмов, как сама заболеваемость, так и роль конкретных этиопатогенетических факторов имеют выраженные популяционные различия. При этом особое значение придается наследуемым иммунным факторам.

Известно, что VacA+ и CagA+ штаммы *H. pylori* отличаются спектром гисто- и цитотоксических эффектов, что обуславливает их патогенность и способность к длительной персистенции [4]. В литературе описаны феномены специфичности VacA+ и CagA+ изолятов *H. pylori* и их привязанность к разным популяциям человека [5, 10, 13].

Аналогичное явление было обнаружено при проведении эпидемиологического исследования распространенности ЯБ у коренных и пришлых жителей Республики Хакасия. При высокой инфицированности *H. pylori* (95,4% среди европеоидов и 95,2% среди хакасов) были выявлены выраженные различия показателей заболеваемости ЯБ среди двух популяций, проживающих на территории Хакасии (8,1% у европеоидов и 4,5% у хакасов) [2].

В целом установленная закономерность между распространенностью *H. pylori* и ассоциирован-

ностью ее с язвенной болезнью у коренных и пришлых жителей Хакасии свидетельствует о наличии популяционно-наследуемых особенностей, оказывающих влияние на характер взаимодействия между микроорганизмом и организмом хозяина. В связи с этим интересным является исследование молекулярно-генетических механизмов, реализация которых детерминирует исход инфицирования *H. pylori* у хакасов.

Целью работы являлось выявление молекулярно-генетических особенностей патогена и организма человека, детерминирующих исход инфицирования *H. pylori* у хакасов.

## Материал и методы исследования

Объект исследования – больные язвенной болезнью. Группу сравнения составили лица, страдающие хроническим гастритом (ХГ). Обследованный контингент представлен двумя популяциями: хакасы (монголоиды, коренные жители) и европеоиды (пришлые жители) Республики Хакасия. Средний возраст монголоидов составил 42,9 года, европеоидов – 43,6 года. В исследовании приняло участие сопоставимое количество мужчин и женщин.

*H. pylori* диагностировали при помощи четырех методов: морфологического, быстрого уреазного, серологического (уровень специфических IgG к *H. pylori* в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ДНК *H. pylori* выделяли из замороженных биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием протеинкиназы К (Хеликопол «Литех»,

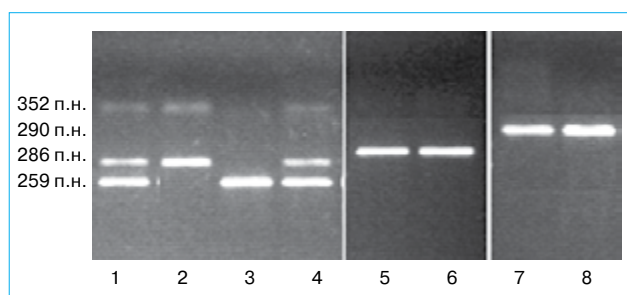


Рис. 1. Примеры идентификации субтипов *H. pylori* по гену *VacA*: 1 — контроль амплификации S1S2 *VacA* (259 и 286 п.н.); 2 — генотип S2 *VacA* (286 п.н.); 3 — генотип S1 *VacA* (259 п.н.); 4 — генотип S1S2 *VacA* (259 и 286 п.н.); 5 — контроль амплификации M1 *VacA* (290 п.н.); 6 — генотип M1 *VacA* (290 п.н.); 7 — контроль амплификации M2 *VacA* (352 п.н.); 8 — генотип M2 *VacA* (352 п.н.)

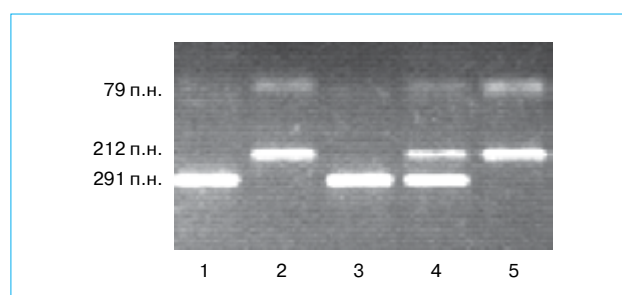


Рис. 2. Примеры идентификации генотипов по гену *IL8* — 251 T > A: 1 — контроль амплификации (291 п.н.); 2, 5 — генотип *IL8* — 251 AA (79 и 212 п.н.); 3 — генотип *IL8* — 251 TT (291 п.н.); 4 — генотип *IL8* — 251 TA (79, 212 и 291 п.н.)

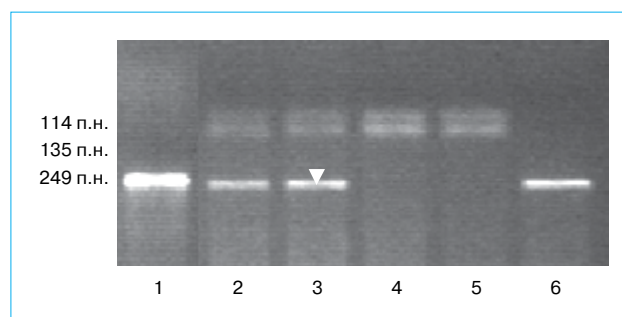


Рис. 3. Примеры идентификации генотипов по гену *IL1β* +3953 C/T: 1 — контроль амплификации (249 п.н.); 2, 3 — генотип *IL1β* +3953 CT (114, 135 и 249 п.н.); 4, 5 — генотип *IL1β* +3953 CC (114 и 135 п.н.); 6 — генотип *IL1β* +3953 TT (249 п.н.)

Москва). Исследование выполнено у 51 пациента с ЯБ (30 европеоидов пришлых и 21 коренных). Группу сравнения составили 39 больных ХГ (14 пришлых и 25 коренных). Определение *VacA*, *Cag A*, *IceA*, *BabA* типов и субтипов *H. pylori* осуществляли методом ПЦР (рис. 1).

Для исследования аллельных полиморфизмов генов ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Работы по генотипированию выполнены в ГУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. Амплификацию проводили с использованием ряда праймеров («Сибэнзим», г. Новосибирск) — табл. 1.

ПЦР-продукты анализировали с помощью электрофореза в 4% агарозном геле (рис. 2, 3). В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой *MspI* («Сибэнзим», г. Новосибирск).

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki; 1964). Все пациенты были ознакомлены и подписали информированное согласие, подтверждающее их добровольное участие в исследовании.

Нормальность распределения результатов исследования оценивали с помощью теста Колмо-

горова—Смирнова. Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах применялся *t*-критерий Стьюдента. В случае отсутствия нормальности распределения использовались критерии Вилкоксона и Манна—Уитни. Результаты измерений представлены в виде  $M \pm m$ , где «*M*» — среднее арифметическое, а «*m*» — относительная ошибка, *n* — величина выборки. Различия между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ . Сравнение частот аллелей проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, анализ ассоциации полиморфизмов с хроническим гастритом и язвен-

Таблица 1

Праймеры, использованные в ходе исследования

Полиморфизм	Праймеры	Рестриктаза
IL8 —251 T>A	F 5' TGTCTAACACCTGCCACTCTAGTA 3' R 5' TTATGCACCCTCATCTTTTCATTAT 3'	Mfe I
C+3953T IL1β	F 5' GTTGTTCATCAGACTTTTGACC 3' R 5' TTCAGTTCATATGGACCAGA 3'	Taq I
IL1Ra VNTR (86 п.н.)	F 5' CTCAGCAACACTCCTAT 3' R 5' TCCTGGTCTGCAGGTAA 3'	—
CYP2C19 681G>A	F 5'-AATTACAACCAGAGCTTGGC 3' R 5'-TATCACTTTCCATAAAAGCAAG 3'	Sma I

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей гена – 251 T&gt;A ИЛ-8 у хакасов, %

Показатель	Здоровые доноры (n=123)	Больные	
		Хронический гастрит (n=63)	Язвенная болезнь (n=25)
Генотипы ТТ	42,8	45,4	44,8
Генотипы ТА	44,4	43,7	24,1*,**
Генотипы АА	12,8	10,9	31,0*,**,1
Аллель Т	65,1	67,2	56,9
Аллель А	34,9	32,8	43,1*,**

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с контролем, \*\*  $p < 0,05$  – по сравнению с больными ХГ, <sup>1</sup> –  $\chi^2 = 4,48$ , OR=3,1 (95% CI 1,1–8,8).

ной болезнью – с помощью критерия отношения шансов (OR – odd ratio).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ распределения *H. pylori* в зависимости от их молекулярно-генетических особенностей среди коренных и пришлых показал гетерогенность штаммов в обследованных когортах больных обеих популяций. Vac A-штаммы *H. pylori* наблюдались у всех обследованных пациентов. Вместе с тем субтипы Vac A распределялись среди европеоидов и монголоидов неодинаково. S2-субтипы Vac A отмечались у 14,3% европеоидов и у 39,1% хакасов ( $\chi^2 = 4,1$ ;  $p < 0,05$ ), S1S2-субтипы – у 70% пришлых жителей и у 42,9% хакасов ( $\chi^2 = 3,8$ ;  $p < 0,05$ ). M1-субтип Vac A регистрировался у 36,6% европеоидов и у 9,5% монголоидов ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p < 0,05$ ), M2-субтип – у 33,3% европеоидов и у 61,9% монголоидов ( $\chi^2 = 4,1$ ;  $p < 0,05$ ). Cag A-штаммы *H. pylori* выявлены у 93,3%, а Ice A – у 73,3% пришлых жителей. У коренного населения эти показатели составляли соответственно 57,1% ( $p < 0,01$ ) и 28,6% ( $p < 0,01$ ). Эти данные были подтверждены при обследовании серологическим методом. Cag A-штаммы *H. pylori* обнаружались у 60% европеоидов и у 36,5% монголоидов ( $\chi^2 = 9,0$ ;  $p < 0,01$ ). Bab A фиксировался у 17,9% европеоидов и у 21,7% хакасов.

Результаты исследования связи между генетическими маркерами *H. pylori* и язвенной болезнью также имели выраженные различия. При использовании методики ПЦР среди пришлых жителей Cag A отмечался у 80%, Ice A – у 70% лиц с гастритом, а у пациентов с ЯБ эти показатели были равны 100% ( $p > 0,4$ ) и 75% ( $p > 0,8$ ). У хакасов с гастритом Cag A регистрировался в 50%, Ice A – в 27,8% случаев, а у пациентов с ЯБ – соответственно в 100% ( $p > 0,1$ ) и 33,3% ( $p > 0,6$ ). При использовании серологической методики Cag A определялся у 47,5% хакасов с ЯБ и у 25% лиц с ХГ ( $\chi^2 = 4,4$ ;  $p < 0,05$ ), т. е. сохранялась зависимость, полученная при применении

методики ПЦР. У пришлых жителей с язвенными дефектами и без них Cag A наблюдался с одинаковой частотой.

Также интересные данные были получены и для субтипов Vac A. S1-штаммы *H. pylori* определялись у 20% пришлых лиц с гастритами и у 15% пациентов с ЯБ ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p > 0,5$ ). S1S2-штаммы выявлены у 85% пришлых лиц с ЯБ и только у 40% пациентов с ХГ ( $\chi^2 = 6,4$ ;  $p < 0,05$ ). В этой же популяции M1-штаммы *H. pylori* фиксировались у 60% лиц с гастритом и у 25% пациентов с ЯБ ( $\chi^2 = 3,5$ ;  $p > 0,05$ ), M1M2-штаммы *H. pylori* – соответственно у 10 и 40% ( $\chi^2 = 2,9$ ;  $p > 0,1$ ). В пределах данного исследования нам не удалось обнаружить зависимости между распределением Ice A и Bab A *H. pylori* и язвенной болезнью.

В популяциях Хакасии зарегистрирована ассоциация инфекции с ЯБ. Установлено, что у европеоидов с ЯБ связаны S1S2-субтипы Vac A-штаммов *H. pylori*, а у хакасов – Cag A-штаммы *H. pylori*.

Известно, что наиболее высокий уровень ИЛ-8 определяется при инфицировании CagA-штаммами *H. pylori* [8, 11, 12, 14]. Одним из факторов, играющих важную роль в регуляции *H. pylori*-ассоциированного воспаления, является ИЛ-8, необходимый для дифференцировки и рекрутирования клеток-эффекторов в очаг воспаления [1, 15]. Ген, кодирующий ИЛ-8, имеет несколько аллельных вариантов, по-разному влияющих на экспрессию гена. Наиболее часто встречающимся среди коренного населения как в группе больных, так и в группе здоровых является ТТ – 251 ИЛ-8. Нами при оценке распределения частот генотипов ТА и АА – 251 ИЛ-8 во всех обследованных группах были выявлены различия встречаемости аллелей и генотипов (табл. 2). Так, частота встречаемости высокоэкспрессирующего генотипа АА – 251 ИЛ-8 у больных ЯБ – коренных жителей Хакасии была выше по сравнению с таковой в группе ХГ и в контроле ( $p < 0,05$ ). В этой связи интересным, на наш взгляд, является выявленная взаимосвязь между CagA+ генотипом *H. pylori* и ассоциацией генотипа АА и



Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей гена C +3953 T ИЛ1β у хакасов, %

Показатель	Здоровые доноры (n=123)	Больные	
		Хронический гастрит (n=63)	Язвенная болезнь (n=25)
Генотипы CC	73,2	63,5*	84,0*,**
Генотипы CT	25,2	36,5*	16,0*,**
Генотипы TT	1,6	0	0
Аллель C	85,8	81,7	92,0*,**
Аллель T	14,2	18,3	8,0*,**

\*p&lt;0,05 – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми донорами, \*\*p&lt;0,05 – с больными ХГ.

риском развития ЯБ у хакасов (OR=3,1, 95% CI 1,1–8,8).

Другим фактором, замыкающим на себе ключевые звенья патогенеза *H. pylori*-персистенции в слизистой оболочке желудка (воспаление, апоптоз и гипохлоргидрия), является ИЛ1β. Выраженность эффектов интерлейкина зависит от уровня экспрессии как самого продукта, так и антагониста рецептора интерлейкина, а значит, и от полиморфизма генов.

В результате проведенного исследования выявлено, что у хакасов имеет место увеличение частоты встречаемости аллеля C +3953 гена ИЛ1β. Наиболее распространенным генотипом были гомозиготы CC +3953 ИЛ1β. У больных ЯБ количество гомозигот CC было достоверно выше, чем у пациентов с ХГ и здоровых доноров (84,0, 63,5 и 73,2% соответственно, p<0,05). Гетерозиготы CT встречались чаще у пациентов с ХГ (36,5%) по сравнению с больными ЯБ (16,0%) и здоровыми донорами (25,2%), p<0,05. Гомозиготы TT в нашем исследовании являлись редким генотипом и были выявлены только у здоровых доноров (1,6%) – табл. 3.

При изучении полиморфизма гена ИЛ1Ra обнаружено, что основным генотипом, который доминировал во всех группах обследования у

хакасов, был вариант R4/R4 (75,4% – при ХГ, 76% – при ЯБ и 79,6% – у здоровых доноров). Второй по частоте встречаемости – R3/R4, доля которого у больных ЯБ составила 20,0%, у пациентов с ХГ – 14,0%, в контрольной группе – 10,7%, (p>0,05). Среди коренных жителей редкими генотипами были гомозиготы R3/R3 и R2/R2, а также гетерозиготы R2/R4 ИЛ1Ra. Установлено, что для хакасов характерна низкая частота аллеля R2 (2,6% – при ХГ, 2,9% – в контроле) и, наоборот, высокая доля R4 (83,4% – при ХГ, 86,0% – при ЯБ, 85,0% – в контроле) – табл. 4.

Выявленные нами особенности распределения аллельных вариантов гена ИЛ1β у хакасов показали, что наиболее распространены среди них варианты CC +3953 ИЛ1β (84,0%) и R4/R4 ИЛ1Ra (76%); они не характеризуются высоким уровнем экспрессии. Вероятно, эта особенность обеспечивает мягкий провоспалительный эффект, а следовательно, и низкую по сравнению с европеоидами заболеваемость ЯБ. В то же время ИЛ1β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции, что достигается за счет цитопатического воздействия на клетки желудка, в результате атрофии слизистой оболочки. Наиболее выраженный эффект

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей гена VNTR ИЛ1Ra у хакасов, %

Показатель	Здоровые доноры (n=123)	Больные	
		Хронический гастрит (n=63)	Язвенная болезнь (n=25)
Генотипы 2/2	2,9	1,7	0
Генотипы 2/4	0	1,7	0
Генотипы 3/3	6,8	7,0	4,0
Генотипы 3/4	10,7	14,0	20,0*,**
Генотипы 4/4	79,6	75,4	76,0
Аллель 2	2,9	2,6	0
Аллель 3	12,1	14,0	14,0
Аллель 4	85,0	83,4	86,0

\*p&lt;0,05 – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми донорами, \*\*p&lt;0,05 – с больными ХГ.

отмечается при экспрессии цитокина в высоких концентрациях.

Отмечено, что у пациентов — представителей коренного и пришлого населения Республики Хакасия регистрируются различные показатели кислотности в теле желудка. В частности, у монголоидов происходит не только более значительное выделение кислоты, но и эффективное ощелачивание кислого желудочного содержимого [2].

Метаболизм различных субстратов, воздействие конвенционных факторов риска ЯБ (курение, прием лекарственных средств), метаболизм интермедиаторов воспаления, ассоциированных с ulcerogenezom, сопряжены с определенной активностью ферментов биотрансформации ксенобиотиков (цитохрома P450) [9].

Исследование генетического полиморфизма гена CYP2C19 681G→A (m1 — наиболее встречающейся по частоте мутации) показало, что преобладающим генотипом у хакасов был дикий тип wt/wt (GG 681 гена CYP2C19). У больных ЯБ частота встречаемости wt/wt составила 89,3%, что было достоверно выше по сравнению с контролем (66,7%,  $p < 0,05$ ). Гетерозиготы wt/m1 (GA 681 гена CYP2C19) были выявлены у 10,7% больных ЯБ и у 27,5% обследованных контрольной

группы. Гомозиготный m1/m1 вариант (AA 681 гена CYP2C19) распространен на очень низком уровне. Доля генотипа m1/m1 в группе контроля составила 5,8%, тогда как среди больных ЯБ носителей m1/m1 обнаружено не было. Установлено, что относительный риск развития ЯБ у индивидов с генотипом wt/wt достигал величины  $OR = 4,17$ , (95% CI 1,04–19,39).

## Выводы

У хакасов выявлены популяционно-зависимые генетические детерминанты (CC +3954 IL1 $\beta$ , R4/R4 IL1Ra), которые могут определять более высокий уровень защиты от *H. pylori*-ассоциированной патологии, чем у европеоидов. Факторами повышенного риска развития язвенной болезни у хакасов является носительство CagA-штамма *H. pylori*, AA –251 гена IL8, GG +681 CYP2C19.

*Работа выполнена в рамках проекта ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» (ГК № 02.740.11.03.11), гранта РФФИ (0№ 9-04-98011 p\_сибирь\_a).*

## Список литературы

1. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Арх. патол. — 2006. — Т. 68, вып. 5. — С. 3–10.
2. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация cag A и vac A штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 84–87.
3. Bamford K.B. Gastric T cell and *H. pylori*: regulation of pathogenesis and prevention // The immunobiology of *H. pylori*: from pathogenesis to prevention / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — New York—Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 227–236.
4. Blaser M. Ecology of *Helicobacter pylori* in human stomach // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 759–762.
5. Campbell D.I., Warren B.F., Thomas J.E. The African enigma: low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children // *Helicobacter*. — 2001. — Vol. 6, N 4. — P. 263–267.
6. Everhart J.E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori* // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 29, N 23. — P. 559–578.
7. Goodwin C.D. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «leaking roof» concept // Lancet. — 1988. — Vol. 2, N 8626/8627. — P. 1467–1469.
8. Keates S., Keates A.C., Warny M. et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in AGS gastric epithelial cells by cag+ and cag– *Helicobacter pylori* // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163. — P. 5552–5559.
9. Lanas A., Hirschowitz B.I. Influence of smoking on basal and on vagally and maximally stimulated gastric acid and pepsin secretion // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27, N 3. — P. 208–212.
10. Miwa H.H., Go M.F., Sato N. *Pylori* and gastric cancer: the Asian enigma // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, N 5. — P. 1106–1112.
11. Moran A.P. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 10. — P. 57–64.
12. Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T. et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89, N 12. — P. 863–868.
13. Perez-Perez G.I., Olivares A.Z., Foo F.Y. et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia // J. Urban Health. — 2005. — Vol. 82. — P. 510–515.
14. Rieder G., Einsiedl W., Hatz R.A. et al. Comparison of CXC chemokines ENA-78 and interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-associated gastritis // Infect. Immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 81–88.
15. Sato Y., Sugamura K., Mochizuki T. et al. Regional differences on production of chemokines in gastric mucosa between *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer and gastric ulcer // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 2390–2396.

УДК 616.36-004-092.9-08

# Генная терапия фактором роста гепатоцитов приводит к регрессии экспериментального фиброза печени

Н.А. Джояшвили<sup>1</sup>, Н.И. Калинина<sup>1</sup>, И.Б. Белоглазова<sup>2</sup>, З.И. Цоколаева<sup>2</sup>,  
П.И. Макаревич<sup>1</sup>, Ю.Л. Перов<sup>1</sup>, Е.В. Парфенова<sup>2</sup>, В.А. Ткачук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедра биологической и медицинской химии, лаборатория генных и клеточных технологий в медицине, кафедра общей и частной патологии,

<sup>2</sup>ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, лаборатория ангиогенеза)

## Gene therapy by hepatocyte growth factor results in regression of experimental liver fibrosis

N.A. Dzhoiyashvili, N.I. Kalinina, I.B. Beloglazova, Z.I. Tsokolayeva, P.I. Makarevich,  
Yu.L. Perov, Ye.V. Parfenova, V.A. Tkachuk

**Цель исследования.** Изучение эффективности генной терапии фиброза печени у мышей фактором роста гепатоцитов (HGF) человека и оценка возможностей метода гидропорации для доставки генетических конструкций в печень.

**Материал и методы.** В ходе эксперимента мыши-самцы линии Balbc получали интраперитонеальные инъекции 30% масляного раствора четыреххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>) из расчета 1 мл/1 г массы тела 1 раз в неделю. Животных (n=4–6) выводили из эксперимента на 1, 2, 4 и 6-й неделе от его начала. После получения печеночной ткани проводили гистологическое исследование, а с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) выполняли анализ содержания мРНК генов, ассоциированных с развитием фиброза печени: трансформирующего ростового фактора  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), коллагена 1 $\alpha 1$  (Coll1 $\alpha 1$ ), матриксной металлопротеиназы-13 (MMP-13), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы (TIMP-1) и гладкомышечного  $\alpha$ -актина ( $\alpha$ -SMA). Кровь забирали для измерения активности печеночных ферментов (АсАТ и АлАТ). HGF человека вводили в ткань печени методом гидропорации. Содержание в печеночной ткани мышей человеческого HGF определяли

**Aim of investigation.** Studying of efficacy of genetic therapy of liver fibrosis at mice by human *hepatocyte growth factor* (HGF) and evaluation of potentials of hydroporation method for delivery of genetic complexes to the liver.

**Material and methods.** During experiment male mice of Balbc line received intraperitoneal injections of 30% *perchloromethane* (CCl<sub>4</sub>) diluted in oil in a dose of 1 ml/kg once per week. Animals (n=4–6) dropped from the experiment at the 1, 2, 4 and 6-th week from its onset. After obtaining liver tissue samples, histological study was carried out, and by *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) contents of mPNA of liver fibrosis-associated genes were analyzed: *transforming growth factor  $\beta 1$*  (TGF- $\beta 1$ ), *collagen 1 $\alpha 1$*  (Coll1 $\alpha 1$ ), *matrix metalloproteinase-13* (MMP-13), *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase* (TIMP-1) and *smooth-muscle actin  $\alpha$*  ( $\alpha$ -SMA). A blood was extracted for assessment of liver enzymes activity (AST and ALT). Human HGF was injected into liver tissue by hydroporation method. Contents of human HGF in mice liver tissue was detected by PCR. For evaluation of stage of liver fibrosis Knodell index and morphometrical analysis was used.

**Results.** According to Knodell index development of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis at the 4-th week of experi-

Джояшвили Нина Александровна — кафедра биологической и медицинской химии, лаборатория генных и клеточных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация для переписки: n.dzhoiyashvili@gmail.com; 117192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 31, к. 5

Парфенова Елена Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории ангиогенеза Института экспериментальной кардиологии ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

с помощью ПЦР. Для оценки степени развития фиброза печени использовали индекс Кноделя и морфометрический анализ.

**Результаты.** На основании расчета индекса Кноделя установлено формирование  $\text{CCl}_4$ -индуцированного фиброза печени к 4-й неделе эксперимента. Цирроз печени формировался к 6-й неделе эксперимента. Эти данные согласовывались с результатами ПЦР-РВ и оценки активности печеночных ферментов. Морфометрический анализ показал, что после терапии HGF в исследуемой группе животных степень выраженности фиброза (%) была ниже по сравнению с контрольной группой. Эффективность трансфекции комплементарной ДНК HGF при использовании метода гидропорации была выше, чем при прямом способе введения в паренхиму органа.

**Выводы.** Полученные результаты позволяют рассматривать генную терапию фактором роста гепатоцитов в составе невирусных векторов как один из перспективных методов лечения хронических заболеваний печени.

**Ключевые слова:** фиброз печени, цирроз печени, генная терапия, трансфекция, фактор роста гепатоцитов, гидропорация.

**Х**ронические заболевания печени (ХЗП) представляют серьезную проблему в современной медицине, так как длительно протекают бессимптомно и в отсутствие лечения приводят к развитию *цирроза печени* (ЦП) [1, 5]. В настоящее время только трансплантация печени считается методом выбора терапии конечной стадии ЦП. Однако в связи с нехваткой донорских органов цирроз и часто развивающийся на его основе рак оказываются причиной 90–95% летальных исходов ХЗП. В последние годы все чаще появляются экспериментальные работы, посвященные эффективности генной терапии фиброза и цирроза печени. Большой интерес представляет *фактор роста гепатоцитов* (HGF). Он оказывает антифибротическое действие за счет ингибирования фрагментации ДНК и апоптоза клеток печени, подавления активности *трансформирующего фактора роста  $\beta 1$*  (TGF- $\beta 1$ ) и ослабления экспрессии генов *коллагена 1 $\alpha 1$*  (Coll1 $\alpha 1$ ), фибронектина, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, *тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа* (TIMP-1), участвует в регенерации печеночной ткани [8, 14].

Одной из задач генной терапии заболеваний человека является поиск эффективных и безопасных способов доставки генетического материала в клетки. В этой связи в задачи настоящей работы входило, *во-первых*, изучение эффективности генной терапии на примере экспериментальной модели фиброза печени у мышей после введения генетических конструкций, содержащих *комплементарную ДНК* (кДНК) фактора роста гепато-

цитов человека, *во-вторых*, оценка возможностей метода гидродинамического введения плазмидных конструкций в печень. В последнем случае в хвостовую вену животного вводили большой объем раствора за 4–7 с в зависимости от массы мыши. Точный расчет вводимого объема выполнялся по формуле:  $V(\text{мл}) = 0,057143 \times mcp + 0,5143$ , где  $mcp$  – средняя масса животного [10].

**Conclusions.** Obtained results allow to consider gene therapy by hepatocyte growth factor in composition of non-viral vectors as one of perspective methods of treatment of chronic liver diseases.

**Key words:** liver fibrosis, liver cirrhosis, genetic therapy, transfection, hepatocyte growth factor, hydro-poration.

## Материал и методы исследования

Для отработки модели фиброза печени использовали мышей-самцов линии Balb/c массой 18–22 г ( $n=25$ ). Все животные были разбиты на 5 групп: *первая* (контрольная) – здоровые особи, *вторая* – мыши, у которых печень и кровь забирали через неделю после начала эксперимента, *третья* – через 2 нед, *четвертая* – через 4 нед и *пятая* – через 6 нед. 30% масляный раствор *четырёххлористого углерода* ( $\text{CCl}_4$ ) вводили из расчета 1 мкл/1 г массы тела 1 раз в неделю. Перед инъекцией каждое животное взвешивали. У всех мышей ткань печени и кровь забирали через неделю после последней инъекции. Далее на основании полученной модели проводили анализ терапевтического воздействия HGF. Вся выборка животных была разбита на две группы: *первая* (контрольная) группа ( $n=5$ ) – мыши, которым в хвостовую вену под давлением вводился физиологический раствор, и *вторая* группа ( $n=5$ ) – животные, получавшие аналогичным способом плазмидную ДНК, содержащую кДНК HGF человека.



Для анализа содержания мРНК из образцов печеночной ткани выделяли тотальную РНК с помощью набора «RNeasy Mini Kit» — «Qiagen» (США). Качественный и количественный анализ РНК проводили с помощью аналитической системы «Experion» (Automated Electrophoresis Station) и набора реактивов «RNA StdSens Kit» — «BioRad» (США). Для построения кДНК использовали тотальную РНК и набор реактивов «Fermentas» (Латвия). Для изучения экспрессии выбранных генов применялся метод полимеразной цепной реакции в реальном времени — ПЦР-РВ (Real-Time PCR), выполненной на амплификаторе «RotorGene 3000» («Corbett Reaserch», Австралия). Был использован набор реактивов для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I — «Синтол» (Россия). Дизайн праймеров выполняли с использованием программы DNASTAR. Специфичность отжига праймеров проверяли с помощью программы «Blast» ([www.ncbi.nlm.nih.gov/Blast/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Blast/)). Праймеры по предоставленным последовательностям были синтезированы фирмой ЗАО «Синтол» (Россия). В работе использовали следующие последовательности праймеров: HPD-for-mouse (GGC CGC CCC ATC TTC TTA CTA C) и HPD-rev-mouse (CCT GGT GGT TGT GAC GTT GAA TGA) длина ампликона 206; TIMP-1-for-mouse (GCA TGG ACA TTT ATT CTC CAC TGT) и TIMP-1-rev-mouse (TCT CTA GGA GCC CGA TCT G) длина продукта 66; aSMA-for-mouse (CAG CGC CTC CAG TTC CT) и aSMA-rev-mouse (AAA AAA AAC CAC GAG TAA CAA ATC AA) длина продукта 67; Coll1 $\alpha$ 1-for-mouse (GAA ACC CGA GGT ATG CTT GA) и Coll1 $\alpha$ 1-rev-mouse (GAC CAG GAG GAC CAG GAA GT) длина продукта 274; MMP-13-for-mouse (GCT GGT CAG TCG CCC TTT T) и MMP-13-rev-mouse (TAA GGA AAG CAG AGA GGG ATT AAC A) длина продукта 73; TGF $\beta$ 1-for-mouse (TGA GTG GCT GTC TTT TGA CG) и TGF $\beta$ 1-rev-mouse (ACT TCC AAC CCA GGT CCT TC) длина продукта 350; HGF-for-human (CAT GTC AGC GTT GGG ATT CTC AG) и HGF-rev-human (ATT TTT GCC ATT CCC ACG ATA AC) длина продукта 221. Для каждой матрицы кДНК одновременно ставилась ПЦР в 2 пробирках: с геном домашнего хозяйства и одним из исследуемых генов. Для анализа экспрессии гена *HGF* (hHGF) в составе мышинной кДНК животных использовали ПЦР. После ее окончания ампликоны детектировались с помощью электрофореза в 2% агарозном геле.

Для гистологического анализа ткань печени помещали в 4% раствор формалина на 24 ч. Затем образцы ткани обезживали в спиртах восходящей концентрации (3 смены 96° спирта по 30 мин и 30 мин в 100° спирте). На следующем этапе кусочки печени помещали в 3 смены ксилола по 20 мин. После этого ткань пропитывали в

3 сменах парафина по 1 ч и по окончании работы кусочки заливали расплавленным парафином. Срезы толщиной 6 мкм готовили на микротоме «Microm». Для изучения общей морфологической картины готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а для оценки накопления коллагена использовали краситель пикросириус красный. Перед окраской срезы депарафинировали в ксилоле и проводили по спиртам нисходящей концентрации. Срезы заключали с помощью синтетического средства — «BioOptica» (Италия). Степень повреждения печени после внутрибрюшинного введения CCl<sub>4</sub> оценивали с помощью полуколичественного индекса гистологической активности (ИГА), или системы Кноделя [9]. Степень регрессии фиброза печени на фоне генной терапии определяли методом морфометрии в программе «MetaMorph 7.1» (Molecular Devices).

Для изучения степени выраженности цитолиза клеток печени проводили сравнение активности печеночных ферментов — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови в каждой группе животных на базе клинической лаборатории ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ.

Для выбора оптимального способа введения генетического материала в клетки печени сравнивали эффективность трансфекции плазмидной конструкцией рс-DNA3- $\beta$ -Gal при прямой инъекции и с помощью гидродинамического метода. Многие клетки млекопитающих имеют собственный ген Lac Z, продуцирующий эукариотическую  $\beta$ -галактозидазу. Поскольку она может давать фон, мешающий идентификации маркированных клеток, была выделена группа контрольных животных, которым путем прямого введения в паренхиму печени и методом гидропорации в хвостовую вену вводился физиологический раствор. Проверку функциональной активности плазмиды рс-DNA3- $\beta$ -Gal выполняли на клетках линии HEK-293.

Трансфекцию клеток проводили с использованием коммерческого реагента *липофектамина* — Lipofectamine (Invitrogen, N11668-027) по предложенному протоколу, после чего подсчитывали процентное содержание клеток, экспрессирующих ген  $\beta$ -галактозидазы. Плазмидную ДНК рс-DNA3- $\beta$ -Gal перед инъекцией в паренхиму органа смешивали с Lipofectamine в соотношении 1:1. Методом гидропорации вводили незащищенную плазмидную ДНК. Работу выполняли на разработанной ранее модели фиброза печени.

В эксперименте участвовали мыши после 4 нед от начала введения CCl<sub>4</sub>, т. е. на стадии развернутого фиброза. Печень для гистологического исследования забирали через сутки, 3 и 6 дней после введения генетического материала. Далее получали криосрезы печеночной ткани, которые окрашивали с помощью субстрата X-Gal для обна-

ружения активности  $\beta$ -галактозидазы в трансфицированных клетках и пикросирусом красным. Для этого криосрезы фиксировали раствором 2% формалина и инкубировали в растворе 1 мг/мл X-gal в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) в присутствии 5 mM  $K_3[Fe(CN)_6]$ , 5 mM  $K_4[Fe(CN)_6]$  и 2 mM MgCl при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем использовали стандартную методику окраски срезов тканей пикросирусом красным для выявления коллагена. Расчет эффективности трансфекции клеток печени проводили с помощью программы «MetaMorph». При этом вычисляли отношение всей площади окрашенных клеток к общей площади клеток среза.

Плазмидные конструкции, содержащие кДНК фактора роста гепатоцитов человека (hHGF), были созданы в ООО «МОНА» и ООО «Генная и клеточная терапия» и переданы для данной работы. Раствор плазмиды с кДНК HGF вводили гидродинамическим методом в хвостовую вену. Инъекция выполнялась 1 раз в неделю в течение 3 нед в дозе 75 мкг плазмидной ДНК на животное начиная с 4-й недели от начала эксперимента. Параллельно в течение 6 нед от начала опытов выполняли внутрибрюшинное введение  $CCl_4$ . Через неделю после последней инъекции животных выводили из эксперимента, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Статистическую обработку проводили с использованием непараметрического метода Краскела—Уоллиса для множественного сравнения неза-

висимых групп и непараметрического критерия Манна—Уитни для сравнения двух независимых групп в статистическом пакете Statistica 6.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

С помощью окрашивания срезов печени мышей, которым внутрибрюшинно вводился  $CCl_4$ , пикросирусом красным — красителем, специфично окрашивающим коллаген в красный цвет, было обнаружено, что уже после 2 нед эксперимента в области портальных трактов начинается формирование фиброза печени (рис. 1).

На основании расчета полуколичественного ИГА, или системы Кноделя, было показано, что фиброз печени достигает наибольшего развития к 4–5-й неделе эксперимента, а к 6-й неделе у животных формируется цирроз (см. рис. 1). Так, через 1 нед после введения  $CCl_4$  нормальное строение печени сохраняется только на периферии дольки, а в ее центре обнаруживаются участки ацидофильного некроза, признаки фиброза отсутствуют. Отмечаются умеренная интрадольная дистрофия и фокальный некроз: процесс затрагивает более  $1/2$  дольки. ИГА равен 4.

Через 2 нед от начала эксперимента сохранность структуры долек наблюдается только на периферии, а в центральных отделах находятся участки ацидофильного некроза, занимающие от  $1/2$  до  $2/3$  дольки. Видно начало формирования

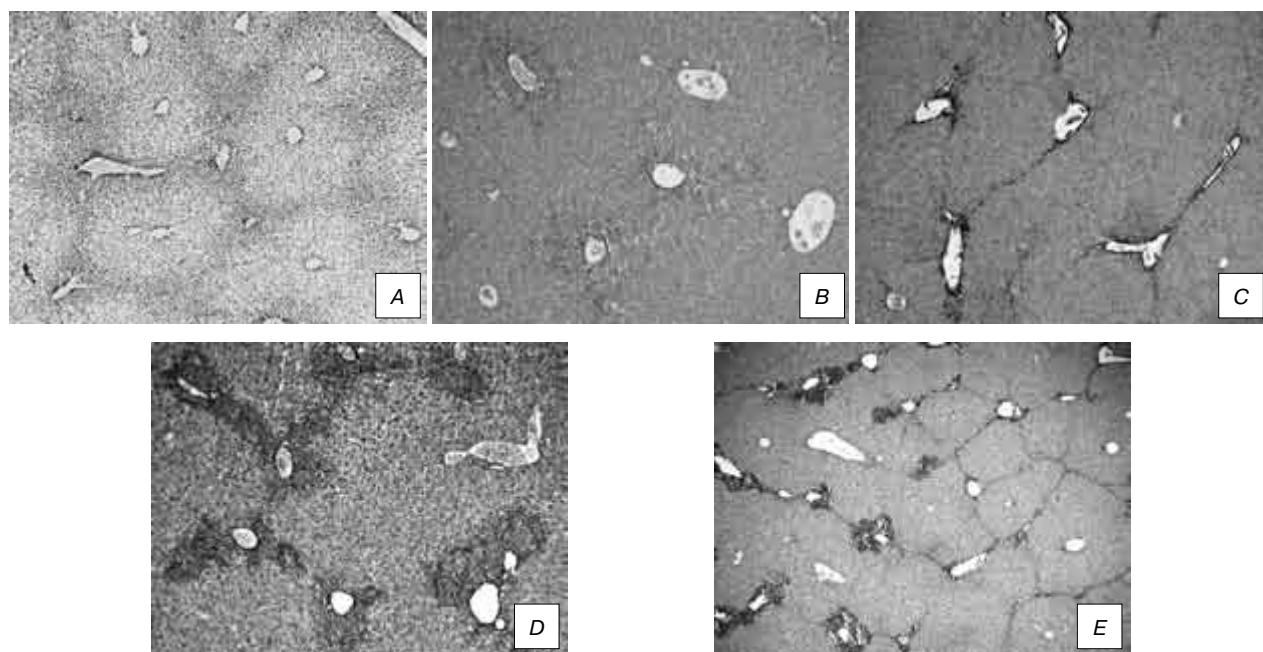


Рис. 1. Динамика развития фиброза и цирроза печени мышей после внутрибрюшинного введения четыреххлористого углерода

А — печень мыши контрольной группы, В — через 1 нед, С — через 2 нед, D — через 4 нед, E — через 6 нед. Окраска пикросирусом красным, увеличение  $\times 10$

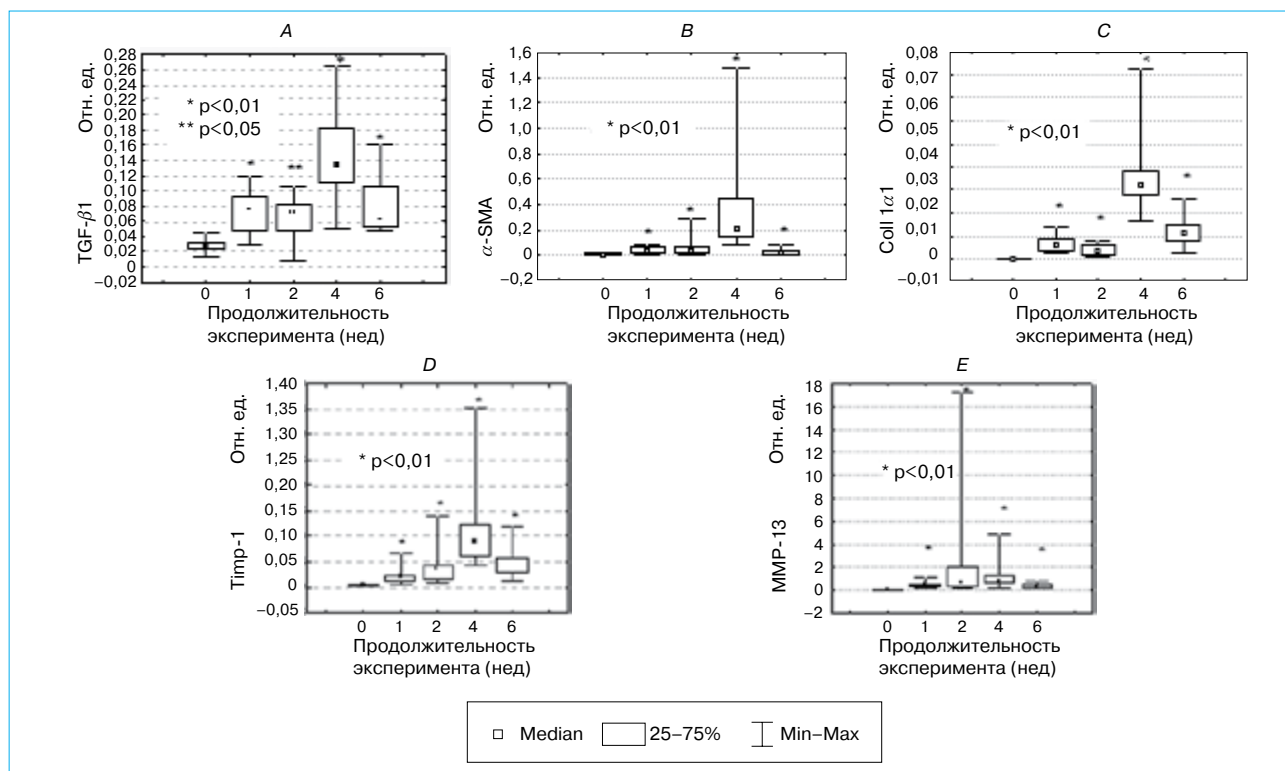


Рис. 2. Динамика экспрессии генов, участвующих в развитии фиброза печени  
 А – TGF-β1; В – α-SMA; С – Coll1α1; D – TIMP-1; E – MMP-13

мостовидного фиброза: от порталных триад в глубь паренхимы дольки тянутся пучки волокон вновь синтезированного коллагена. В некоторых участках они формируют портопортальные септы. ИГА равен 8.

Спустя 4 нед в центральных отделах долек располагаются участки ацидофильного некроза и гепатоциты в состоянии жировой дистрофии. Портальная вена расширена. Имеются признаки значительного портального воспаления. Мостовидный фиброз выражен в большей степени, чем у мышей через 2 нед после начала эксперимента. ИГА равен 11.

Сравнивая морфологические изменения печеночной ткани животных трех рассмотренных групп можно заметить общие для них признаки: нарушение долькового и балочного строения вокруг центральных вен, выраженность портального воспаления, прогрессирование интралобулярной дистрофии. Разрастание соединительной ткани в области порталных трактов на фоне длительно существующего воспаления с переходом в мостовидный фиброз начинается после 2 нед эксперимента. Через 6 нед балочное строение долек полностью нарушено. Есть признаки цирроза печени в виде перестройки гистоархитектоники органа – ложные дольки. При окраске пикросириусом красным можно видеть выраженный ступенчатый некроз, который захватывает более  $\frac{2}{3}$  порталных трактов. ИГА составляет 12 баллов.

Полученные выводы согласовываются с результатами изучения активности печеночных фермен-

тов: для АЛАТ получено статистически значимое отличие между группами при множественном сравнении, а также между контрольной группой и каждой из исследуемых групп, для АсАТ имеется статистически значимое отличие только между группой здоровых мышей и животными, которым CCl<sub>4</sub> вводился в течение 4 нед.

Для того чтобы выяснить, как изменяется экспрессия генов, участвующих в развитии фиброза, в ткани печени мышей, получавших CCl<sub>4</sub>, мы проанализировали содержание мРНК этих генов с помощью ПЦР (рис. 2). Так, коллаген 1α1 является основным компонентом патологического внеклеточного матрикса [11]. TGF-β1 считают ключевым цитокином фиброгенеза. Под его влиянием происходит активация генов коллагена 1α1 и гладкомышечного α-актина (α-SMA) [2, 5]. Мы также оценили изменение экспрессии α-SMA, поскольку он является маркером активированных клеток Ито. В настоящее время эти клетки относятся к основным источникам избыточного внеклеточного матрикса [6, 12].

Вследствие того, что в активации клеток Ито участвует матриксная металлопротеиназа 13-го типа (MMP-13), мы изучили уровень ее экспрессии, а также тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа [7, 13]. Согласно данным литературы, характер экспрессии гена MMP-13 в ходе развития фиброза печени имеет волнообразный характер. Первый пик активности приходится на начало фиброгенеза. Возможное



объяснение заключается в профиброгенном действии матриксной металлопротеиназы за счет разрушения нормального микроокружения клеток Ито с последующей их активацией. Затем следует спад уровня экспрессии гена MMP-13. Следующее повышение приходится на период репарации поврежденной ткани [13].

Таким образом, внутрибрюшинное введение четыреххлористого углерода вызывает статистически значимое повышение уровня экспрессии генов, участвующих в фиброгенезе. При этом пик экспрессии генов *Coll1 $\alpha$ 1*, *TGF- $\beta$ 1*,  *$\alpha$ -SMA* и *TIMP-1* приходится на 4-ю неделю эксперимента, а для MMP-13 — на 2-ю и 4-ю. Снижение экспрессии всех генов наблюдается к 6-й неделе эксперимента. Эти данные согласуются с результатами гистологического исследования печеночной ткани и свидетельствуют о том, что внутрибрюшинное введение  $CCl_4$  приводит к развитию фиброза печени на сроке от 2 до 4 нед, а в период с 4-й по 6-ю неделю формируется цирроз. После анализа полученных результатов было решено вводить плазмидные конструкции начиная с 4-й недели эксперимента.

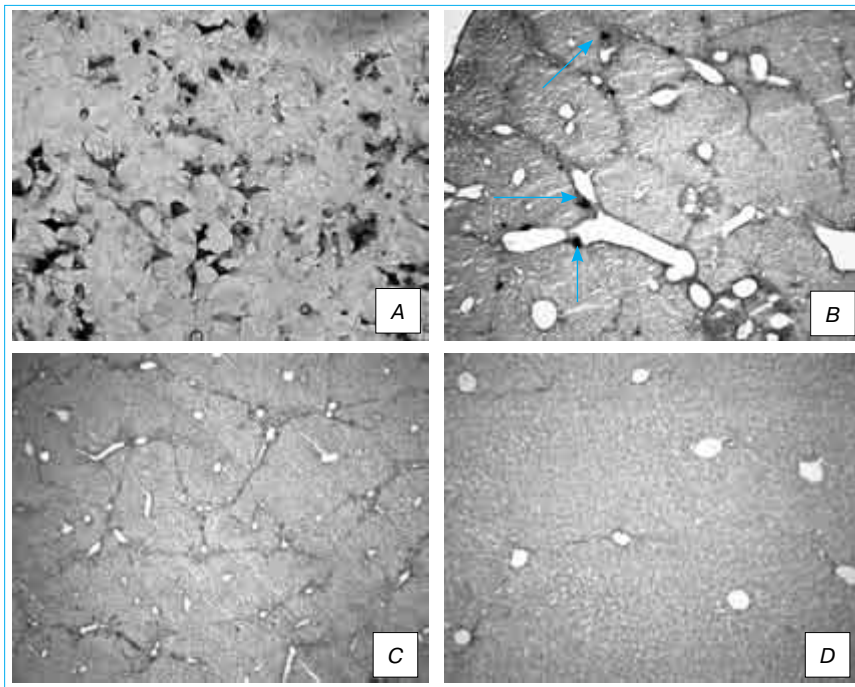


Рис. 4. Трансфекция клеток плазмидной ДНК. Клетки линии НЕК 293  
 А — окраска субстратом X-Gal;  
 В — срез печени на стадии фиброза через 6 дней после введения плазмидной ДНК, содержащей кДНК  $\beta$ -галактозидазы, методом гидропорации, окраска субстратом X-Gal и пикросириусом красным. Стрелками показаны участки печени, трансфицированные плазмидной ДНК, содержащей кДНК  $\beta$ -галактозидазы;  
 С — срез печени на стадии фиброза после введения физиологического раствора методом гидропорации;  
 D — после трансфекции плазмидной ДНК, содержащей кДНК фактора роста гепатоцитов человека, методом гидропорации, окраска пикросириусом красным.  
 Увеличение  $\times 10$

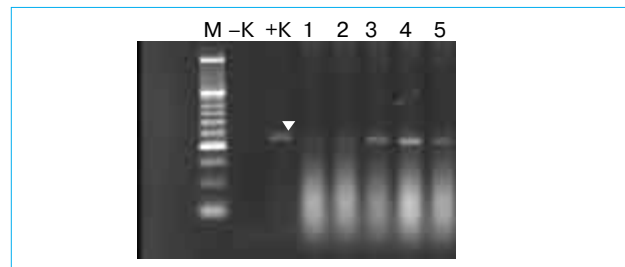


Рис. 3. Анализ экспрессии кДНК HGF человека в печени мышей.  
 — К — контроль без cDNA; + К — контроль с hcDNA;  
 М — маркер 50 bp; 1–5 — cDNA мышей, получавших терапию hHGF. Длина ампликона 221 bp

Для того чтобы подобрать оптимальные условия доставки плазмидных конструкций в ткань печени, вводили раствор кДНК  $\beta$ -галактозидазы с помощью локальных инъекций и методом гидропорации. Сохранность ткани оценивали после окраски срезов печени гематоксилином и эозином, эффективность трансфекции — морфометрическим методом. В случае обкалывания паренхимы печени на срезах отмечали значительную лейкоцитарную инфильтрацию и обширное повреждение печеночной ткани с последующим замещением жировой тканью. При этом эффективность трансфекции, подсчитанная морфометрическим методом, составила 0,05%. После введения раствора кДНК методом гидропорации признаков повреждения ткани не выявлено. Клетки, трансфицированные плазмидной ДНК, располагались преимущественно по ходу кровеносных сосудов. Эффективность трансфекции составила 1,4%. Содержание мРНК HGF человека в печени мышей оценивали через неделю после последней инъекции плазмиды с помощью ПЦР с праймерами, специфичными к кДНК HGF человека. Проведенный анализ подтвердил экспрессию кДНК HGF человека в печеночной ткани мышей, получавших внутривенные инъекции плазмидной конструкции (рис. 3).

Эффективность генной терапии фактором роста гепатоцитов изучали с помощью морфометрического анализа срезов печеночной ткани, окрашенных пикросириусом красным. Установлено статистически



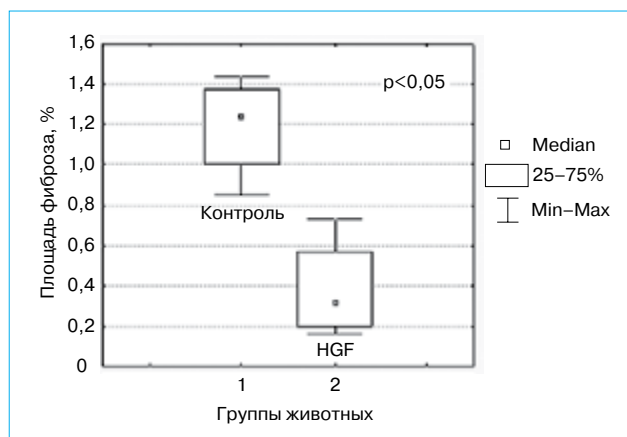


Рис. 5. Динамика регрессии фиброза печени после введения плазмидной ДНК

значимое снижение площади фиброза печени в группе животных с индуцированным фиброзом, получавших генную терапию HGF, начиная с 4-й недели от начала введения четыреххлористого углерода (рис. 4).

#### Список литературы

1. Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону: В 7 т: Кн. 5: Болезни пищеварительной системы; Болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов: Учебное пособие для вузов / Под ред. Фаучи Э., Браунвальда Ю., Иссельбахера К. и др.: пер. с англ. под общ. ред. Алипова Н.Н., Тимофеевой Е.Р. — Изд. 14-е — М.: Практика, 2005. — Т. 5. — 445 с.
2. Arias M. et al. Adenoviral delivery of an antisense RNA complementary to the 3' coding sequence of transforming growth factor- $\beta$ 1 inhibits fibrogenic activities of hepatic stellate cells // *Cell Growth Differ.* — 2002. — Vol. 13. — P. 265–273.
3. Eastman S.J. et al. Development of catheter-based procedures for transducing the isolated rabbit liver with plasmid DNA // *Hum. Gene Ther.* — 2002. — Vol. 13. — P. 2065–2077.
4. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells // *Semin. Liver Dis.* — 2001. — Vol. 21. — P. 311–335.
5. Gines P., Cardenas A., Arroyo V., Rodes J. Management of cirrhosis and ascites // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1646–1654.
6. Gressner A.M. et al. Roles of TGF- $\beta$  in hepatic fibrosis // *Front. Biosci.* — 2002. — Vol. 7. — P. 793–807.
7. Iredale J. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced relative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 24. — P. 176–184.
8. Jing-Lin Xia et al. Hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis induced by bile duct ligation // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 168. — P. 1500–1511.
9. Knodell R.G. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* — 1981. — Vol. 1. — P. 431–435.
10. Liu F., Song Y.K., Liu D. Hydrodynamics-based transfection in animals by systemic administration of plasmid DNA // *Gene Ther.* — 1999. — Vol. 6. — P. 1258–1266.
11. Pinzani M. Liver fibrosis // *Springer Semin. Immunopathol.* — 1999. — Vol. 21. — P. 475–490.
12. Ramadori G., Saile B. Mesenchymal cells in the liver — one cell type or two? // *Liver.* — 2002. — Vol. 22. — P. 283–294.
13. Watanabe T. et al. Gene expression of interstitial collagenase in both progressive and recovery phase of rat liver fibrosis induced by carbon tetrachloride // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 33. — P. 224–235.
14. Xue F. et al. Hepatocyte growth factor gene therapy accelerates regeneration in cirrhotic mouse livers after hepatectomy // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 694–700.

Выражаем глубокую благодарность сотрудникам ООО «МОНА» Татьяне Николаевне Власик, Александру Ясеновичу Шевелеву, сотруднику ООО «Генная и клеточная терапия» Ксении Андреевне Рубиной за предоставленные для работы плазмидные конструкции, а также сотрудникам клинико-диагностической лаборатории Владимиру Николаевичу Титову и Татьяне Ивановне Коткиной за помощь в проведении биохимических исследований.

Также выражаем благодарность лаборанту-гистологу патологоанатомического отделения ЦКБ УДП РФ Ольге Николаевне Барковой за неоценимую помощь в освоении методов гистологического исследования. Благодарим сотрудника кафедры биологической и медицинской химии ФФМ МГУ Татьяну Владимировну Лопатину за обучение методам ПЦР и ПЦР-РВ.

УДК 616.36-008.64-08-78

## Возможности использования альбуминового диализа при терминальной печеночной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени

О.Е. Никифорова, Е.Н. Бессонова, О.М. Лесняк, О.А. Строганова

(Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1»,  
Областной гепатологический центр, г. Екатеринбург)

### Potential of albumin dialysis at terminal liver failure in patients with chronic liver diseases

O.E. Nikiforova, Ye.N. Bessonova, O.M. Lesnyak, O.A. Stroganova

**Цель исследования.** Изучить эффективность альбуминового диализа (MARS) при осложнениях терминальной стадии заболеваний печени, имеющих различную этиологическую природу.

**Материал и методы.** В исследование были включены 65 пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени классов B и C по Child-Pugh.

Первая (основная) группа наблюдения составила 25 человек и получала в дополнение к традиционной медикаментозной терапии альбуминовый диализ. Вторая группа (группа сравнения) включала 40 больных, которые получали только медикаментозную традиционную терапию. В зависимости от этиологии заболевания все пациенты были разделены на три группы: 1) циррозы нетоксической природы – исход вирусного гепатита, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит; 2) цирроз токсической (алкогольной) этиологии и 3) очаговые поражения печени – *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК).

**Результаты.** Среди получавших терапию с использованием альбуминового диализа достоверно снижалась степень печеночной энцефалопатии у больных в подгруппе с циррозом токсической

**Aim of investigation.** To study efficacy of albumin dialysis (MARS) at complications of end-stage liver diseases having various etiology.

**Material and methods.** Overall 65 patients with chronic terminal liver diseases of Child-Pugh B and C classes have been included in original study.

The first (main group) included 25 patients, that received albumin dialysis in addition to traditional drug therapy. The second group (comparison group) included 40 patients who received only traditional pharmaceutical therapy. In relation to etiology of disease all patients were divided into three groups: 1) cirrhotoses of the nontoxic etiology as an outcome of viral hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis; 2) cirrhosis of toxic (alcohol-induced) etiology and 3) focal liver lesions – *hepatocellular carcinoma* (HCC).

**Results.** Among patients, receiving treatment with albumin dialysis the stage of hepatic encephalopathy at patients in the subgroup with cirrhosis of toxic (alcohol-induced) etiology significantly decreased ( $p < 0,01$ ). In general the level of biochemical scores of blood at patients after MARS was lower, than at patients who did not receive MARS, however no improvement in AST, ALT activity was found. Study results (triple decrease of bilirubin level and significant decrease of creatinine

**Никифорова Ольга Евгеньевна** – гастроэнтеролог СОКБ № 1, Областной гепатологический центр. Контактная информация для переписки: Nikiforova@isnet.ru; г. Екатеринбург, Свердловская областная клиническая больница № 1, ул. Волгоградская, 185

**Бессонова Елена Николаевна** – кандидат медицинских наук, главный внештатный гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Областного гепатологического центра. Контактная информация для переписки: ben@okb1.ru

**Лесняк Ольга Михайловна** – профессор, заведующая кафедрой семейной медицины ГОУ ВПО УГМА Росздрава РФ

**Строганова Ольга Александровна** – гастроэнтеролог СОКБ № 1

(алкогольной) этиологии ( $p < 0,01$ ). В целом уровень биохимических показателей крови у пациентов после проведения MARS ниже, чем у лиц, не получавших MARS, однако не установлено положительной динамики в отношении активности АсАТ, АлАТ. Результаты исследования (трехкратное снижение уровня билирубина и достоверное снижение содержания креатинина) свидетельствуют о большей эффективности альбуминового диализа в подгруппе пациентов с циррозом печени токсической (алкогольной) этиологии. У больных с нетоксическим циррозом (преимущественно холестатическим), получивших MARS-терапию, большинство из которых находились в листе ожидания трансплантации печени (9 человек), снижение уровня общего билирубина сопровождалось уменьшением кожного зуда. В группе пациентов с ГЦК достоверного снижения уровня билирубина не наблюдалось. Следует заметить, что ни у одного больного проведение MARS не осложнилось кровотечениями или усилением других проявлений геморрагического синдрома.

**Выводы.** Проведение альбуминового диализа у больных циррозом, стоящих в листе ожидания трансплантации печени, дает возможность продлить намечаемый срок пересадки печени, что является крайне важным фактором, позволяющим дожить до операции и снизить смертность у пациентов с терминальной печеночной недостаточностью.

**Ключевые слова:** альбуминовый диализ, печеночная недостаточность.

contents) testify the greater efficacy of albumin dialysis in subgroup of patients with liver cirrhosis of toxic (alcohol-induced) etiology. At patients with nontoxic cirrhosis (mainly cholestatic), who received MARS-therapy, the majority of whom were in the waiting list of liver transplantation (9 patients), decrease of total bilirubin level was accompanied by decrease of pruritis. In group of patients with HCC no significant decrease of bilirubin level was observed. It is necessary to point, that in none patients MARS was complicated by bleeding or progression of other manifestations of hemorrhagic syndrome.

**Conclusions.** Albumin dialysis in the patients with cirrhosis enrolled to the waiting list of liver transplantation, allows to prolong scheduled interim to liver transplantation that is the extremely important factor, allowing to survive to operation and to decrease mortality in patients with terminal liver failure.

**Key words:** albumin dialysis, liver failure.

По данным ВОЗ, опубликованным в 2004 г. мире насчитывается примерно 20 млн больных хроническими заболеваниями печени, около 14 млн имеют *цирроз печени* (ЦП). Болезни печени входят в десятку наиболее частых причин смерти. Трансплантация печени, которая успешно развивается в мировой медицинской практике, привела к переосмыслению подходов к лечению пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных и очаговых поражений печени, обеспечив возможность радикального излечения с долгосрочным и благоприятным прогнозом [6]. В связи с этим возникает острая необходимость развития и широкого внедрения максимально эффективных методов терапии данной группы пациентов, в большинстве случаев находящихся в листе ожидания пересадки печени.

Вследствие того, что состояние больных с тяжелым течением заболеваний печени, приводящим к прогрессирующей печеночной недостаточности, требует интенсивной терапии при развитии полиорганной недостаточности, все чаще возникает потребность в применении искусственных экстракорпоральных методов очищения крови [12]. При возникновении проблемы временного замещения функции печени у пациентов с показаниями для ее трансплантации все больший интерес вызывает альбуминопосредованный печеночный диализ

(альбуминовый диализ), при котором происходит комбинация специфического выведения накапливающихся при печеночной недостаточности альбуминсвязанных токсинов с удалением водорастворимых токсинов путем диализа [9, 10]. При этом благодаря использованию избирательного мембранного транспорта процесс не сопровождается выведением полезных и необходимых веществ и белков [9]. Система была разработана J. Stange и S.R. Mitzner (Германия) в качестве детоксикационной терапии при острых и хронических заболеваниях печени, протекающих с печеночной недостаточностью [19].

Ключевым моментом технологии альбуминового диализа, а именно *молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы* (Molecular adsorbent recirculating system – MARS), является перенос через определенным образом модифицированную высокопроницаемую диализную мембрану токсинов, имеющих сродство с альбумином, из крови на акцептор. Акцептором выступает донорский человеческий альбумин, циркулирующий в замкнутом контуре. Водорастворимые низкомолекулярные вещества удаляются по градиенту концентрации как при диализе [17].

Последние годы методика MARS успешно используется в ряде крупных гепатологических центров как за рубежом, так и в России [1].

Основной целью ее применения является достижение состояния, предшествовавшего декомпенсации цирроза. Однако в настоящее время место MARS-терапии в лечении больных с терминальной стадией хронических заболеваний печени четко не определено. Мало данных об эффективности использования данной методики у больных с различной этиологией заболевания, а также в зависимости от стадии заболевания, полностью не изучено влияние процедуры на систему гемостаза.

**Целью исследования** было изучить эффективность альбуминового диализа (MARS) при осложнениях терминальной стадии заболеваний печени, имеющих различную этиологическую природу.

### Материал и методы исследования

В исследование были включены 65 пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени классов В и С по Child–Pugh, находившихся на лечении в Областном гепатологическом центре на базе *Свердловской областной клинической больницы № 1* (СОКБ № 1). Пациенты включались в группы путем случайного отбора. **Первая** (основная) **группа** наблюдения составила 25 человек и получала в дополнение к традиционной медикаментозной терапии [2, 11] альбуминовый диализ. **Вторая группа** (группа сравнения) включала 40 пациентов, которые получали только медикаментозную традиционную терапию, предусматривавшую комбинацию лекарственных средств — гепатопротекторы, мочегонные препараты, лактулоза, белковые препараты, ингибиторы К — Na-насоса, коррекцию гемостаза, антибиотикотерапию, коррекцию электролитного баланса. Часть больных нуждалась в проведении парацентезов с удалением небольшого количества асцитической жидкости (до 5 л) и адекватным восполнением белка в сыворотке крови.

Больные первой группы в среднем получили 2,4 сеанса MARS. Использовались аппарат MARS

AK 10 IC HFM (Gambro AG, Мюнхен, Германия) и дополнительное устройство для работы и мониторинга закрытой петли альбуминового контура (MARS Монитор, Teraklin AG, Росток, Германия). Средняя продолжительность сеанса 8,1 ч. Для притока крови применялся вено-венозный доступ (двухпросветный катетер).

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии и длительности заболевания, по классу Child–Pugh и по уровню MELD (Model of End Stage Liver Disease). Средний возраст больных в первой группе ( $n=25$ ) составил  $44,5 \pm 1,5$  года (мужчин — 5, женщин — 20), во второй группе ( $n=40$ ) —  $38,5 \pm 0,9$  года (мужчин — 11, женщин — 29). Длительность заболевания с момента постановки диагноза в первой группе —  $6,5 \pm 0,8$  года, во второй группе —  $5,8 \pm 0,6$  года. Период наблюдения в обеих группах составил  $12,2 \pm 3,0$  мес. Из числа больных 47,7% (31 человек) находились в листе ожидания пересадки печени, остальные имели те или иные противопоказания для включения в него. В зависимости от этиологии заболевания все пациенты были разделены на три группы: 1) циррозы нетоксической природы — исход вирусного гепатита, *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ), *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ); 2) цирроз токсической (алкогольной) этиологии и 3) очаговые поражения печени — *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК).

В табл. 1 приведены исходные данные пациентов, включенных в исследование.

Как видно из табл. 1, пациенты обеих групп до начала терапии были сопоставимы по тяжести заболевания. Средний уровень MELD составлял в первой группе 16,2 балла, во второй — 14,7 балла ( $p < 0,05$ ).

*Печеночная энцефалопатия* (ПЭ) служит одним из основных критериев оценки качества жизни пациента с заболеванием печени, который существенно помогает врачу в оценке прогноза течения заболевания у конкретного больного [6, 8]. ПЭ имела у всех пациентов, поэтому к их

Таблица 1  
Данные пациентов, включенных в исследование, до начала терапии (по шкале Child – Pugh)

Этиология	Первая группа ( $n=25$ )	Вторая группа ( $n=40$ )
Цирроз нетоксической этиологии:	14	20
класс В	9	12
класс С	5	8
ГЦК:	3	2
класс В	0	2
класс С	3	0
Цирроз токсической этиологии:	8	18
класс В	5	6
класс С	3	12



Таблица 2

Сравнение степени печеночной энцефалопатии при применении альбуминового диализа и без него в зависимости от этиологического фактора заболевания печени (тест связи чисел, с)

Этиология	Первая группа		р	Вторая группа		р <sup>1</sup>
	до лечения	после завершения терапии альбуминовым диализом		до лечения	после завершения традиционной терапии	
Цирроз нетоксического генеза	118,0±5,7	112,0±6,2	>0,05	121,0±7,6	128,0±8,1	<0,05
Цирроз токсической этиологии	107,0±2,7	69,0±3,1	<0,01	106,0±6,1	101,0±7,1	>0,05
ГЦК	93,0±5,4	86,0±7,4	>0,05	98,0±5,5	117,0±5,3	<0,05

р — по сравнению с данными до лечения.

р<sup>1</sup> — при сравнении данных после лечения в первой и второй группах.

Таблица 3

Динамика средних биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	Первая группа (MARS), n=25		Вторая группа (без MARS), n=40	
	до лечения	после него	до лечения	после него
Общий белок, г/л	58,9±1,8	56,4±3,8 р>0,05	58,2±1,9	67,8±2,2 р <sup>1</sup> <0,05
Билирубин, мкмоль/л:				
общий	558,2±187,2	288,5±111,3 р<0,01	588,6±156,3	431,3±116,8 р <sup>1</sup> <0,05
прямой	289,8±134,1	101,2±84,8 р<0,01	212,7±112,6	176,5±120,4 р <sup>1</sup> <0,01
Креатинин, мкмоль/л	126,1±22,1	101,2±12,1 р<0,01	121,3±12,1	112,1±17,2 р <sup>1</sup> <0,05
АсАТ, ед./л	299,0±127,4	228,0±120,7 р>0,05	236,7±120,8	207,1±99,9 р <sup>1</sup> >0,05
АлАТ, ед./л	436,0±213,7	278,5±128,0 р>0,05	478,5±133,7	411,7±161,8 р <sup>1</sup> >0,05
ЩФ, ед./л	1144,2±268,9	871,2±141,9 р<0,05	1123,0±224,3	912,8±167,1 р <sup>1</sup> <0,05
Холестерин, ммоль/л	9,7±2,3	11,2±1,7 р<0,05	8,1±1,3	14,6±1,7 р <sup>1</sup> <0,05
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), ед./л	284,8±103,4	165,2±93,2 р>0,05	239,7±145,4	230,8±74,1 р <sup>1</sup> >0,05

р — по сравнению с данными до лечения.

р<sup>1</sup> — по сравнению с данными после лечения в первой группе.

осмотру привлекался невролог для исключения другого генеза энцефалопатии. Уровень ПЭ (тест связи чисел) в первой группе составлял в среднем 106 с, во второй — 108,3 с.

Для объективной оценки динамики проявлений холестаза и гепаторенального синдрома до и после терапии в обеих группах больных проводилось сравнение биохимических показателей — билирубина, белка, креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). Полученные данные оценивались в первой группе до начала терапии, т. е. при поступлении в стационар, и после проведения последнего сеанса MARS (в среднем временной диапазон составлял

16,7 дня). Во второй группе — до начала терапии, т. е. при поступлении в стационар, и после ее окончания (перед выпиской больного — в среднем 20,5 дня).

Проявления коагулопатии оценивались с помощью исследования показателей гемостаза, включающих в себя: *протромбиновый индекс* (ПТИ), уровень фибриногена, тромбиновое время, *активированное парциальное тромбопластиновое время* (АПТВ).

Полученные результаты обработаны статистически. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю арифметическую и среднеквадратичное отклонение. Статистический анализ различий в основной группе и группе сравнения

Таблица 4

Динамика средних биохимических показателей при лечении с использованием альбуминового диализа в зависимости от этиологического фактора заболевания печени

Этиология	Показатель	До диализа	После диализа	p
Цирроз не токсический (n=13)	Общий билирубин, мкмоль/л	409,0±128,1	329,0±113,2	<0,05
	Креатинин, мкмоль/л	10,3±1,4	9,5±1,2	>0,05
	АлАТ, ед./л	223,0±112,7	255,0±152,6	<0,05
Цирроз токсической этиологии (n=5)	Общий билирубин, мкмоль/л	986,7±536,1	257,7±127,8	<0,05
	Креатинин, мкмоль/л	13,5±1,7	8,2±1,9	<0,05
	АлАТ, ед./л	780,0±240,3	300,0±132,7	<0,05
	Общий билирубин, мкмоль/л	280,7±122,6	279,5±127,0	>0,05
ГЦК (n=2)	Креатинин, мкмоль/л	14,0±2,1	12,7±1,6	>0,05
	АлАТ, ед./л	307,0±88,9	280,6±96,4	<0,05

p – по сравнению с данными до лечения.

проводился вычислением t-критерия Стьюдента. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Печеночная энцефалопатия является одним из основных показаний для проведения MARS-терапии у больных с хроническими терминальными заболеваниями печени [1, 5]. В статье приведена оценка эффективности использования альбуминового диализа в отношении снижения уровня ПЭ в зависимости от этиологического фактора терминальной стадии заболевания печени (табл. 2).

Среди получавших терапию с использованием альбуминового диализа степень печеночной энцефалопатии достоверно снижалась у больных в подгруппе с циррозом токсической (алкогольной) этиологии ( $p < 0,01$ ).

В табл. 3 приведены данные об изменениях средних биохимических показателей при применении MARS-терапии и без нее.

Как следует из табл. 3, при проведении альбуминового диализа достоверно снижались показатели уровня холестаза (билирубина, ЩФ). В целом биохимические показатели крови у пациентов после проведения MARS-терапии были ниже, чем у не получавших ее, однако не имелось положительной динамики в отношении АсАТ и АлАТ. Активность АсАТ в первой группе оставалась выше, чем в группе сравнения, что отражает малую эффективность MARS-терапии относительно проявлений цитолиза.

Крайне важным и интересным явилось изучение результатов использования альбуминового диализа у пациентов различных этиологических групп. В табл. 4 показаны эффективность данной терапии в отношении холестаза, цитолиза и динамика креатинина в подгруппах с разной этиологией поражения печени.

Было отмечено, что пациенты с различной этиологией печеночной недостаточности по-разному отвечали на проведение альбуминового диализа. Полученные данные (трехкратное снижение уровня билирубина и достоверное снижение содержания креатинина) свидетельствуют о большей эффективности MARS в подгруппе пациентов с ЦП токсической (алкогольной) этиологии.

У больных с нетоксическим циррозом (преимущественно холестатическим), получивших MARS-терапию, большинство из которых находились в листе ожидания трансплантации печени (9 человек), снижение уровня общего билирубина сопровождалось уменьшением кожного зуда. В группе пациентов с ГЦК достоверного снижения уровня билирубина не наблюдалось.

Состояние свертывающей системы крови больных ЦП, особенно в его терминальной стадии, является несомненным отражением степени декомпенсации печеночного процесса и имеет прогностическое значение [16, 18]. Использование любых экстракорпоральных методов лечения, и альбуминового диализа в том числе, требует обязательного применения антикоагулянтов в процессе самой процедуры [17]. Авторами методики был рекомендован в этих целях гепарин. В нашей клинике во всех случаях применялся препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид) в дозе по 600 мг 2 раза на протяжении 8-часового сеанса с обязательным контролем показателей свертывания в течение процедуры.

В табл. 5 оценены показатели свертывающей системы крови при лечении традиционной терапией и при использовании альбуминового диализа.

Вероятно, использование антикоагулянтной терапии при проведении сеансов MARS имело значение при оценке лечения у больных с уже имеющимися дефектами свертывающей системы, обусловленными основным заболеванием [20]. Вследствие этого нельзя достоверно оценить эффективность альбуминового диализа в отношении коррекции показателей гемостаза, эти изме-

Таблица 5

Сравнение показателей свертывающей системы крови у пациентов, получавших MARS-терапию, и без нее

Показатель	До терапии	После терапии	P	До медикаментозного лечения	После медикаментозного лечения	p <sup>1</sup>
ПТИ, %	66,0±4,3	75,0±4,8	<0,05	68,6±3,8	65,3±3,2	>0,05
Фибриноген, г/л	1,6±0,4	1,8±0,2	>0,05	1,4±0,6	1,6±0,7	>0,05
Тромбиновое время, с	50,2±2,1	47,6±1,8	>0,05	49,2±6,4	50,6±4,1	>0,05
АПТВ, с	54,0±1,9	37,0±4,3	<0,05	45,3±7,1	48,0±4,2	>0,05

p — по сравнению с данными до лечения.

p<sup>1</sup> — при сравнении данных после лечения в первой и второй группах.

Таблица 6

Причины смерти у пациентов, получавших альбуминовый диализ, и в группе сравнения, абс. число

Причина смерти	Первая группа (n=25)	Вторая группа (n=40)
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода	6	8
Гепаторенальный синдром I типа	—	6
Печеночная кома	2	4
Острый мезентериальный тромбоз	—	1

нения требуют дальнейшего изучения. Следует заметить, что ни у одного пациента проведение MARS не осложнилось кровотечениями или усилением других проявлений геморрагического синдрома.

Применение альбуминового диализа в ряде случаев позволяет больным с терминальной стадией хронического заболевания печени продлить жизнь в ожидании трансплантации (методика «bridge») [14, 15]. У наблюдавшихся нами 6 пациентов, получавших MARS-терапию, в СОКБ № 1 была успешно проведена операция по пересадке печени.

Число летальных исходов в первой группе за период наблюдения составило 32% (8 больных), во второй — 47,5% (19 больных), p<0,05. Причины смерти представлены в табл. 6.

Таким образом, летальность в исследуемых группах была достаточно высокой и, безусловно, обусловлена тяжестью поражения печени. Число больных, умерших от кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и печеночной комы, было сопоставимо в обеих группах. Гепаторенальный синдром I типа как причина смерти не был зарегистрирован ни у одного пациента из первой группы, что, вероятно, подтверждает эффективность MARS-терапии в отношении данного осложнения.

## Выводы

Альбуминовый диализ является эффективным методом лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с терминальной печеночной недостаточностью. Патогенез ПЭ — комплексный и вклю-

чает в себя действие эндогенных нейротоксинов (аммиака, в первую очередь), аминокислотного дисбаланса, изменений функционирования нейротрансмиттеров и их рецепторов [4]. Отмеченная наибольшая успешность печеночного диализа в группе пациентов с циррозом нетоксического генеза и циррозом токсической этиологии является результатом существенного снижения уровня альбуминсвязанных и водорастворимых нейротоксинов в сыворотке крови больного. В то же время менее выраженная эффективность терапии в группе пациентов с ГЦК на фоне ЦП, возможно, говорит о том, что в генезе энцефалопатии в этих случаях имеет место и другой механизм интоксикации.

В отношении изменения уровня холестаза наилучшие результаты MARS-терапии отмечены в подгруппе больных ЦП токсической этиологии. Альбуминовый диализ менее эффективен у пациентов с ГЦК и нетоксической этиологией цирроза, у которых, вероятно, в большей степени играет роль развитие выраженного холестатического процесса. Первичные аутоиммунные холестатические варианты поражения печени (ПБЦ, ПСХ, перекрестные синдромы) морфологически характеризуются хроническим негнойным деструктивным холангитом с поражением междольковых и сегментальных желчных протоков, а при ПСХ — как внутрипеченочных, так и внепеченочных. Исходом данных заболеваний является формирование облигатного синдрома холестаза [3]. При развитии ГЦК на фоне уже имеющегося цирроза, безусловно, решающее значение имеет быстрое уменьшение функционирующей массы печени в сочетании с интоксикацией и минимальной

регенераторной способностью гепатоцитов. Что касается пациентов с декомпенсацией цирроза печени токсической этиологии, то многими авторами отмечалась возможность их реабилитации при исключении этиологического фактора [7]. Вероятно, причиной этого являются сохраненная способность к регенерации и отсутствие стойкого деструктивного процесса в желчных протоках всех калибров.

Требует дальнейшего изучения причина малой эффективности альбуминового диализа в отношении изменения уровня печеночных аминотрансфераз и ГГТП.

В ходе проведенного исследования установлено, что по окончании MARS-терапии у пациентов наблюдаются снижение уровня белка сыворотки крови и повышение уровня холестерина, чему мы в настоящее время не находим объяснения; данный факт также требует дальнейшего изучения.

Проведение альбуминового диализа у больных циррозом, стоящих в листе ожидания трансплантации, позволяет продлить намечаемый срок пере-

садки печени, что является крайне важным фактором, позволяющим дожить до операции [14, 15]. В то же время применение MARS-терапии влечет за собой существенные финансовые затраты, что, в первую очередь, связано с использованием дорогостоящих расходных материалов и большого количества 20% раствора альбумина. Однако даже при использовании данной методики выживаемость остается крайне низкой. Единственным радикальным методом лечения больных с продвинутыми стадиями заболевания печени остается сегодня ее трансплантация [13].

При современном уровне развития гепатологии отказ от применения экстракорпоральных методов детоксикации невозможен.

Учитывая, что у больных с хроническими терминальными заболеваниями печени положительный результат MARS-терапии имеет временный характер и часто не решает проблему радикально, преимущество при выборе данного метода лечения следует отдавать пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации печени.

#### Список литературы

1. *Александрова И.В., Первакова Э.И.* Перспективы применения альбуминового диализа у больных с терминальной стадией печеночной недостаточности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 1 (Приложение). — С. 42.
2. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина.* — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 456 с.
3. *Бурневич Э.З., Арион Е.А.* Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени // Гепатологический форум. — 2009. — № 2. — С. 6–7.
4. *Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Краснова М.С.* Печеночная энцефалопатия при циррозе печени // Гепатологический форум. — 2008. — № 2. — С. 19–24.
5. *Иванов А.Г., Трусев В.В.* Оптимизация терапии у больных циррозом печени с энцефалопатией // Клин. мед. — 2008. — № 6. — С. 62–66.
6. *Ким Э.Ф., Бекбауов Т.М., Ашуба А.А.* Клиническо-хирургические вопросы прижизненного донорства фрагментов печени // Трансплантология. — 2009. — № 1. — С. 5–7.
7. *Краснова М.С., Бурневич Э.З.* Длительное успешное лечение печеночной энцефалопатии как ведущего проявления алкогольного цирроза печени. Резюме академика РАМН, профессора Н.А. Мухина // Гепатологический форум. — 2008. — № 2. — С. 10–11.
8. *Менделевич В.Д.* Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство, 1999. — С. 532–534.
9. *Сорокин Ю.Д.* Место молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы в гепатологии // Гепатологический форум. — 2008. — № 2. — С. 25–28.
10. *Хорошилов С.Е., Половников С.Г., Асташев В.Л.* Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточность; возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 57–62.
11. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практ. руководство: пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2002. — 864 с.
12. *Ямольский А.Ф.* Молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (MARS) — новый метод лечения печеночной недостаточности. Первый собственный опыт // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 15–20.
13. *Camus C., Lavoue S., Gacouin A. et al.* Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. Intensive // Care Med. — 2006. — Vol. 32, N 11. — P. 1817–1825.
14. *Choi J.Y., Bae S.H., Yoon S.K. et al.* Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation — a pilot study // Liver Int. — 2005. — Vol. 25, N 4. — P. 740–745.
15. *Hetz H., Faybir P., Berlakovich G. et al.* Extracorporeal albumin dialysis in primary dysfunction following orthotopic liver transplantation // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40, N 1. — P. 43.
16. *Laleman W., Nevens F. et al.* Improvement in systemic hemodynamics after MARS in associated with a decrease in vasoactive substances in patients with acute on chronic liver failure // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40, N 1. — P. 61.
17. *Mitzner S.R. et al.* Лечение гепаторенального синдрома с использованием альбуминового диализа // Liver Transpl. — 2000. — Vol. 6, N 3. — P. 277–286.
18. *Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al.* Albumin dialysis MARS. Clinical results in extracorporeal treatment of hepatorenal syndrome // Hepatology. — 1999. — Vol. 30 (suppl.). — P. 418.
19. *Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al.* Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12 (suppl. 17). — P. 75–82.
20. *Mullhaupt B., Kullak-Ublick G.A., Ambuhl P. et al.* First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure // Liver. — 2002. — Vol. 22 (suppl. 2). — P. 59–62.



УДК 616.34-053.2-072.1

## Современные возможности подготовки кишечника к эндоскопическому исследованию в педиатрической практике

С.И. Эрдес, Н.М. Леоневская, М.М. Лохматов, М.А. Ратникова, Т.Н. Будкина

*(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра детских болезней)*

### Modern potential of preparation of intestine to endoscopy in pediatric practice

S.I. Erdes, N.M. Leonevskaya, M.M. Lokhmatov, M.A. Ratnikova, T.N. Budkina

**Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность раствора фосфата натрия (Флит® Фосфо-сода) в качестве средства для подготовки кишечника перед эндоскопическим исследованием.

**Материал и методы.** В исследование вошли 28 подростков 13–17 лет (средний возраст  $14,96 \pm 1,05$  года). Критерием включения в исследование явилась необходимость подготовки кишечника перед эндоскопическим исследованием. Критериями исключения были: частичная/полная кишечная непроходимость, мегаколон (врожденный/приобретенный), острые воспалительные заболевания и нарушение целостности толстой кишки, почечная/сердечная недостаточность. Оценивались: общее состояние пациента, динамика клинических проявлений, качество подготовки кишечника (возможность визуализации, наличие каловых масс), время наступления кишечной активности (появление стула), динамика гемодинамических показателей.

**Результаты.** У 89,3% детей была достигнута хорошая визуализация кишечника. Переносимость препарата расценена как хорошая у 46,4%, как удовлетворительная у 53,6% пациентов. Побочные эффекты (тошнота, головокружение, вздутие живота и другие) носили кратковременный, быстропроходящий характер. Гемодинамические показатели не претерпели статистически значимых изменений.

**Aim of investigation.** To study efficacy and safety of sodium phosphate solution (Fleet® phospho-soda) as an agent for preparation of intestine to endoscopic investigation.

**Material and methods.** Overall 28 teenagers aged 13–17 years were enrolled to original study (mean age  $14,96 \pm 1,05$  year). Study inclusion criterion was the necessity of preparation of intestine before endoscopy. Exclusion criteria were: incomplete/complete ileus, megacolon (congenital/acquired), acute inflammatory diseases and disorder of large intestine integrity, renal/heart failure. Estimated parameters included: general state of the patient, dynamics of clinical manifestations, quality of preparation of intestine (visualization capability, presence of fecal masses), time of bowel movement (development of stool), changes of hemodynamic scores.

**Results.** In 89,3% of children good visualization of intestine has been achieved. Tolerability of agent was regarded as good in 46,4%, in 53,6% of patients – as satisfactory. Side effects (nausea, dizziness, flatulence etc.) were short-term and transient. Hemodynamic parameters did not undergo statistically significant changes.

**Conclusion.** Solution of sodium phosphate (FLEET® phospho-soda) is an efficient agent for preparation of intestine for endoscopic investigations as it provides

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

**Заключение.** Раствор фосфата натрия (Флит® Фосфо-сода) является эффективным препаратом для подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям, так как обеспечивает хорошую визуализацию слизистой оболочки и обладает малым количеством побочных эффектов. Его использование в педиатрической практике обеспечивает лучшую по сравнению с другими схемами приверженность к лечению, поскольку не требует приема большого объема жидкости.

**Ключевые слова:** эндоскопическое исследование, подготовка кишечника, дети, раствор фосфата натрия (Флит® Фосфо-сода).

good visualization of mucosa and has few side effects. Its application in pediatric practice provides the best compliance, as compared to other modes, because it does not require intake of high volume of fluid.

**Key words:** endoscopic investigation, preparation of intestine, children, solution of sodium phosphate (Fleet® phospho-soda).

Успех различных диагностических манипуляций и хирургических вмешательств в колопроктологии зависит от качества подготовки толстой кишки. Нередко причиной плохой визуализации слизистой оболочки при проведении эндоскопического исследования является плохая подготовка кишечника. Существуют различные способы такой подготовки, однако многие из них имеют побочные эффекты или сложны для применения в педиатрической практике.

В настоящее время у взрослых пациентов основным является лаважный способ, суть которого сводится к механическому вымыванию кишечного содержимого посредством приема через рот определенного количества жидкости, в состав которой вводятся различные компоненты, чтобы избежать водно-электролитных нарушений, связанных с процедурой. Идеальная схема очищения (лаважа) кишечника подразумевает отсутствие остаточных каловых масс при сохранении минимального количества жидкости, относительно быстрое опорожнение кишечника [14]. Процедура должна быть легко выполнима, хорошо переноситься пациентами, не вызывать никаких значимых сдвигов водно-электролитного баланса у лиц с высоким риском возникновения таковых [22].

Наиболее часто используемые схемы подготовки кишечника включают в себя использование препаратов, содержащих растворы солей магния (цитрат или сульфат), маннитола, *полиэтиленгликоля* (ПЭГ) и фосфата натрия [17, 21]. К данным растворам добавляются различные вещества, например симетикон (уменьшает газообразование в кишечнике), бисакодил и экстракт сенны (усиливает перистальтику толстой кишки), метоклопрамид (ускоряет опорожнение желудка и прохождение раствора по кишечнику) [15, 17, 21]. ПЭГ представляет собой неперевариваемый неабсорбируемый осмотически сбалансированный лаважный раствор [21]. К сожалению, большой объем жидкости (обычно 4 л), который необходимо принять, и солоноватый привкус могут влиять на приверженность пациентов назначенной схеме

и соответственно приводить к неадекватной подготовке кишечника [15].

Препараты, содержащие одноосновный и двухосновный фосфат натрия, являются гиперосмолярными растворами и направляют воду из плазмы крови в просвет кишечника и тем самым стимулируют эвакуацию его содержимого [21]. Раствор фосфата натрия в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для очищения кишечника с целью подготовки к колоноскопии и хирургическим вмешательствам на толстой и прямой кишке. В исследовании с участием 400 членов канадской гастроэнтерологической ассоциации было показано, что раствор фосфата натрия у амбулаторных пациентов, подвергавшихся колоноскопии, назначался чаще, чем ПЭГ (46% по сравнению с 35% опрошенных,  $p < 0,015$ ). У больных, находящихся в стационаре, препараты применялись практически с одинаковой частотой (44 и 43%) [6]. Опрос 1295 членов Американского общества колопроктологов показал, что 46% респондентов перед вмешательством на толстой кишке отдают предпочтение раствору фосфата натрия, 32% — ПЭГ и 15% избирательно чередуют эти методы [24].

В России показаниями к применению раствора фосфата натрия (Флит® Фосфо-сода) являются подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки и оперативному вмешательству на ней. За рубежом препарат применяется при редких запорах, а также как средство подготовки к хирургическому или диагностическому вмешательству на толстой кишке. В иностранных государствах он разрешен у детей с 5-летнего возраста, в нашей стране — с 15-летнего.

В России нередко в повседневной педиатрической практике остается применение клизм, которое на сегодняшний день утратило свою ведущую роль в подготовке к колоноскопии. Таким образом, разработка быстрой, эффективной и удобной для пациента методики подготовки толстой кишки к исследованиям с минимальными

Таблица 1

## Клинические проявления у детей до начала исследования

Признак	Дети наблюдаемой группы (n=28)	
	Абс. число	%
Боли в животе:	9	32,1
ноющие	6	66,7
спастические	3	33,3
Частота стула:		
ежедневно 1 раз	11	39,3
чаще 1 раза в день	11	39,3
реже 1 раза в день	6	21,4
Консистенция:		
оформленный	20	71,4
разжиженный	8	28,6
Диспептические расстройства	4	14,3

побочными эффектами является важным фактором, способствующим улучшению диагностики и результатов лечения в колопроктологии [1].

**Целью** исследования было оценить эффективность раствора фосфата натрия для очистки кишечника перед эндоскопическим исследованием в педиатрической практике.

### Материал и методы исследования

Нами изучалась эффективность и безопасность применения раствора фосфата натрия (Флит® Фосфо-сода) в качестве средства для подготовки кишечника перед эндоскопическим исследованием у детей. Группу наблюдения составили 28 подростков 13–17 лет (средний возраст  $14,96 \pm 1,05$  года). Критерием включения в нее явилась необходимость подготовки кишечника перед эндоскопическим исследованием. Критериями исключения были: частичная/полная кишечная непроходимость, мегаколон (врожденный/приобретенный), острые воспалительные заболевания толстой кишки, нарушение ее целостности, почечная/сердечная недостаточность.

Для подготовки к эндоскопическому исследованию использовался препарат натрия фосфат (Флит® Фосфо-сода, Ferring/Casen Fleet Lab, Великобритания). Во всех случаях его назначали по «утренней» схеме: первая доза после завтрака — 45 мл в 120 мл воды запить не менее 240 мл (стакан) воды, вторая доза — после ужина за день до предполагаемого исследования. До начала приема состояние у пациентов было расценено как удовлетворительное.

Из табл. 1 следует, что наиболее частой жалобой у детей наблюдаемой группы были боли в животе (32,1%), у 6 (66,7%) они носили ноющих, а у 3 (33,3%) — спастический характер. У 17 (60,7%) обследуемых отмечались нарушения

стула в виде учащения до нескольких раз в день (у 11 детей — 39,3%) или урежения (у 6 — 21,4%). У 4 детей (14,3%) был метеоризм.

При проведении исследования оценивались: общее состояние пациента, динамика клинических симптомов — болей в животе, диспептических явлений (тошноты, рвоты, метеоризма), качество подготовки кишечника — возможность визуализации, наличие каловых масс, время наступления кишечной активности (появление стула), динамика гемодинамических показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений), наличие побочных эффектов.

Для статистической компьютерной обработки данных использовался пакет программ «Statistica for Windows 6,0» (StatSoft, Inc., 2006, USA). С его помощью проводили мультивариантный анализ полученных в процессе работы показателей. Рассчитывались коэффициенты корреляции, для сравнения средних величин использовался t-тест.

### Результаты исследования

Из табл. 2 видно, что у подавляющего большинства обследуемых (22 пациента — 78,6%) кишечная активность (появление стула) возникла спустя 40 мин после приема первой дозы препарата. У всех детей стул был неоднократный: первый раз — оформленный, далее — водянистый. После приема второй дозы у половины пациентов кишечная активность возникла менее чем через 40 мин, у половины — спустя 40 мин после приема препарата. Полученные нами данные подтверждают результаты исследований Т.В. Linden, J.D. Waye [16], согласно которым среднее время до наступления кишечной активности после первой дозы препарата составляет 1,7 ч (от 0,5 до 13 ч). Это имеет важное значение, так как позволяет

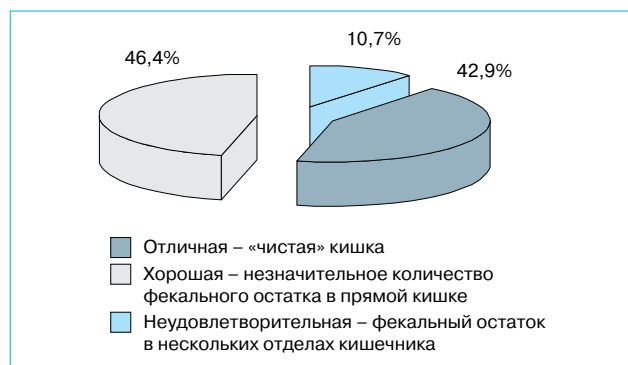


Рис. 1. Экспертная оценка визуализации слизистой оболочки кишечника

добраться до места исследования при амбулаторном наблюдении без нежелательной активности кишечника.

У 89,3% обследованных была получена адекватная визуализация слизистой оболочки кишки (рис. 1). При этом у 12 (42,9%) пациентов отмечена отличная подготовка к исследованию – кишка была абсолютно чистой, у 13 (46,4%) имелось незначительное количество фекального остатка в прямой кишке и лишь у 3 (10,7%) была констатирована неудовлетворительная подготовка к исследованию – отдельные фрагменты каловых масс находились в нескольких отделах кишечника.

У 11 (39,3%) детей зарегистрированы изменения, характерные для хронического проктосигмоидита (слизистая оболочка отечна, гиперемирована, выражен сосудистый рисунок), у 16 (57,1%) диагностирован эрозивный колит, у одного ребенка выявлены явления гипертонуса сфинктера прямой кишки (табл. 3).

Таблица 2

Время наступления кишечной активности после приема раствора фосфата натрия

Время	Дети наблюдаемой группы (n=28)			
	Первая доза		Вторая доза	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Менее 40 мин	6	21,4	14	50,0
40 мин – 1 ч	15	53,6	11	39,3
1 ч – 2 ч	5	17,9	2	7,1
Более 2 ч	2	7,1	1	3,6

Таблица 3

Результаты выполненного эндоскопического исследования

Характер поражения	Дети наблюдаемой группы (n=28)	
	Абс. число	%
Проктосигмоидит	11	39,3
Гипертонус сфинктера прямой кишки	1	3,6
Эрозивный колит	16	57,1

Таблица 4

Динамика изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений на фоне приема раствора фосфата натрия ( $M \pm m$ )

Признак	Дети наблюдаемой группы (n=28)			P
	<sup>1</sup> до начала приема	<sup>2</sup> после первой дозы	<sup>3</sup> после второй дозы	
САД	113,9±8,7	114,7±8,8	112,9±9,8	P <sub>1-2</sub> =0,76 P <sub>2-3</sub> =0,47 P <sub>1-3</sub> =0,67
ДАД	69,7±7,1	69,3±9,0	69,3±7,4	P <sub>1-2</sub> =0,85 P <sub>2-3</sub> =1,00 P <sub>1-3</sub> =0,84
ЧСС	84,0±11,9	84,3±12,2	80,5±8,4	P <sub>1-2</sub> =0,93 P <sub>2-3</sub> =0,18 P <sub>1-3</sub> =0,21



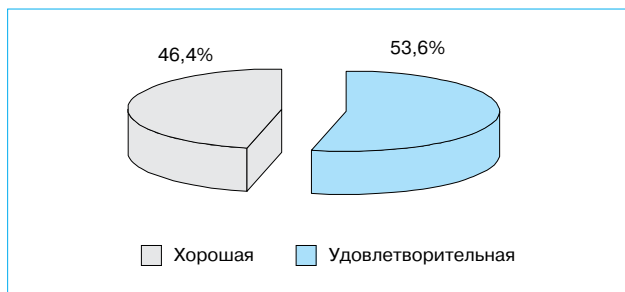


Рис. 2. Субъективная оценка переносимости раствора фосфата натрия

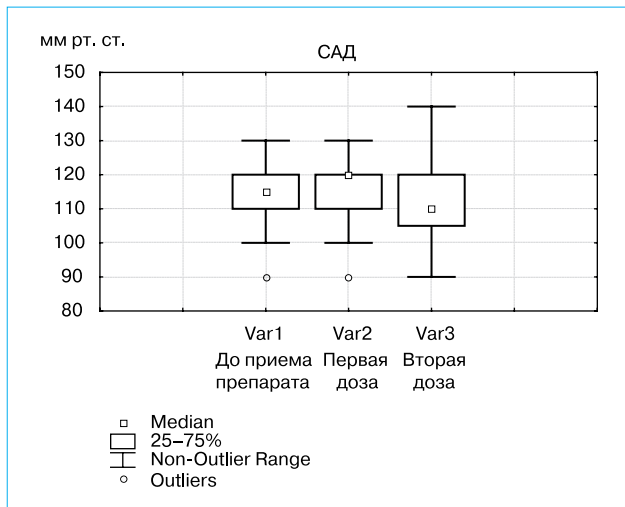


Рис. 3. Динамика систолического артериального давления

В нашем исследовании общая переносимость препарата расценена как хорошая у 13 (46,4%), как удовлетворительная у 15 (53,6%) детей (рис. 2), 8 детей (28,6%) пожаловались на головокружение, по 9 детей (32,1%) — на головную боль и слабость. Анализ динамики диспептических проявлений на фоне приема раствора фосфата натрия показал, что как болевой синдром, так и другие диспептические явления (тошнота, рвота, вздутие живота) носили кратковременный, быстропроходящий характер. Так, если до начала подготовки к исследованию боли беспокоили 9 детей, то на фоне приема первой дозы кратковременные (30 мин) спастические, прошедшие самостоятельно, боли возникли у 7 пациентов, после второй дозы — у 2. Наиболее частым побочным эффектом была кратковременная тошнота, беспокоившая детей как после первого, так и после второго приема раствора фосфата натрия (по 16 детей). Однократная рвота и метеоризм после приема первой дозы возникли соответственно у 5 (17,9%) и 4 (14,3%) детей, после второй — у 4 (14,3%) и 7 (25%).

По сведениям литературы, при приеме раствора фосфата натрия иногда отмечается изменение

систолического артериального давления — САД ( $>100$  мм рт. ст. от исходных значений). Однако эти проявления носят быстропроходящий характер и не коррелируют с какими-либо клинически значимыми симптомами [13]. По данным зарубежных авторов, наблюдаются такие побочные эффекты, как тошнота (31–32%) и рвота (24–37%) [8, 11, 18].

Как видно из табл. 4, в целом на фоне приема препарата отмечалась тенденция к незначительному повышению САД с  $113,9 \pm 8,7$  до  $114,7 \pm 8,8$  мм рт. ст. после приема первой дозы и снижение до  $112,9 \pm 9,8$  — после второй (рис. 3). Диастолическое артериальное давление (ДАД) не претерпело каких-либо статистически значимых изменений (рис. 4). Частота сердечных сокращений (ЧСС) при приеме первой дозы раствора фосфата натрия не изменилась, после второй — снизилась с  $84,3 \pm 12,2$  до  $80,5 \pm 8,4$  ударов в минуту (рис. 5).

### Обсуждение результатов исследования

Таким образом, в педиатрической практике разработка быстрой, эффективной и удобной для пациента методики подготовки толстой кишки к исследованиям с минимальными побочными эффектами остается актуальной задачей. Раствор фосфата натрия в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для очищения кишечника.

В России показаниями к применению раствора фосфата натрия (Флит® Фосфо-сода) являются подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки и к оперативному вмешательству на ней. Работы зарубежных исследователей свидетельствуют об эффективности и безопасности применения раствора фосфата натрия у детей с 1,5-летнего возраста [2, 8, 9, 11, 19, 21]. У нас препарат разрешен у детей с 15-летнего возраста.

Нами были обследованы 28 подростков 13–17 лет (средний возраст  $14,96 \pm 1,05$  года), которым было назначено проведение эндоскопического исследования толстой кишки. Всем пациентам назначалась «утренняя» схема приема препарата за день до предполагаемого исследования. Начало и длительность действия раствора фосфата натрия обычно позволяют большинству больных спокойно добираться до места проведения процедуры и избежать проблем с нежелательной активностью кишечника [16]. Среднее время до возникновения кишечной активности составляет 1,7 ч (от 0,5 до 13 ч) после приема первой дозы и приблизительно 0,7 ч (0,25–4 ч) после второй дозы. Средняя продолжительность действия препарата — 4,6 ч (от 1 до 14 ч) после приема первой дозы и 2,9 ч (0,5–6,5 ч) после второй дозы. Согласно данным

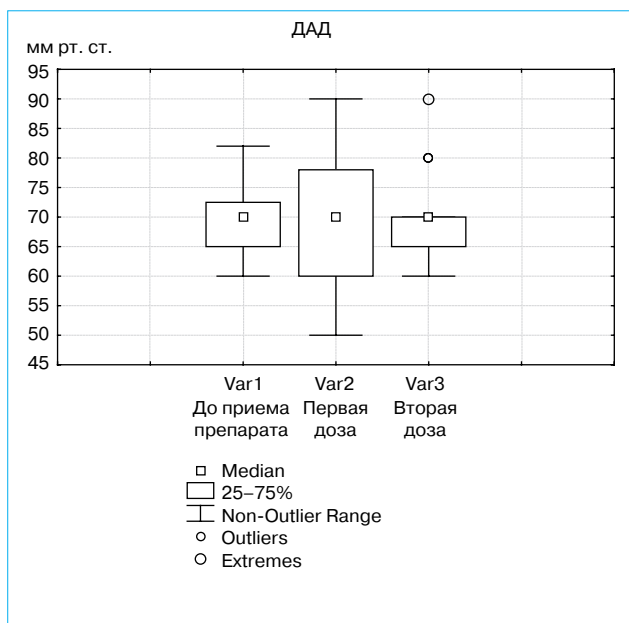


Рис. 4. Динамика диастолического артериального давления

исследования В.Д. Nelson и соавт., после приема второй дозы активность кишечника прекращалась, в последующие 4 ч это наступало у 83% обследованных (142/171), 5 ч — у 87% (148/171). Только 3 пациента сообщили о том, что им потребовалось опорожниться по дороге к месту проведения процедуры [16].

Схема назначения раствора фосфата натрия, когда первая доза препарата принимается накануне вечером перед процедурой, а вторая — утром перед колоноскопией (с интервалом 10–12 ч), в целом оказалась более эффективной в отношении качества подготовки кишечника, чем режимы на основе ПЭГ (80–90% по сравнению с 33–73%;  $p < 0,05$ ) [5, 7, 10, 23]. Напротив, прием обеих доз раствора фосфата натрия по 45 мл за день перед колоноскопией приводил к таким же результатам, что и схемы подготовки на основе ПЭГ (63–91% по сравнению с 54–92% пациентов с хорошим и отличным качеством подготовки кишечника) [3, 12].

В нашем исследовании общая подготовка к исследованию с применением раствора фосфата натрия была расценена как хорошая у 25 (89,3%) больных. У 12 (42,9%) пациентов кишка была абсолютно чистой, у 13 (46,4%) в ней имелось незначительное количество каловых масс. Полученные нами данные согласуются с результатами двух крупных исследований — J. Allaire и соавт. ( $n=627$ ) и J.M. Pou Fernandez и соавт. ( $n=638$ ) [4, 18]. Авторами была подтверждена эффективность раствора фосфата натрия в клинических условиях, причем у 71–88% пациентов получены отличные и хорошие оценки очищения кишечника, в то время как среди тех, кто принимал раствор ПЭГ, только у 63–76%. Результаты

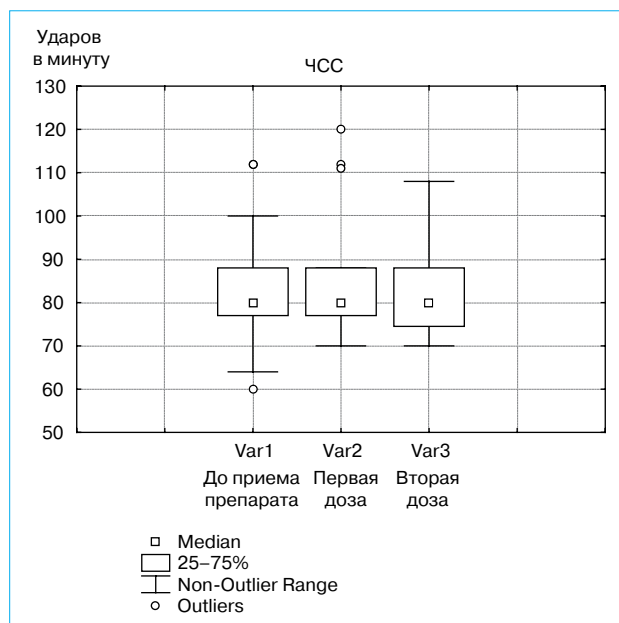


Рис. 5. Динамика частоты сердечных сокращений

очищения кишечника с помощью раствора фосфата натрия у детей определялись в небольшом количестве исследований. По сообщениям М.М. da Silva и соавт., эффективность подготовки кишечника у детей была практически аналогичной или даже значимо превосходила таковую при использовании ПЭГ [8]. R. Shaoul и соавт. в ходе обследования 98 детей (возраст от 2,5 года до 12 лет) отметили, что 95% детей из группы, где использовался бисакодил в сочетании с клизмой раствора фосфата натрия, имели отличную и хорошую подготовку кишечника к колоноскопии по сравнению с 88% в группе, где применялся раствор ПЭГ. Приверженность к подготовке в 1-й группе составила 100%, во 2-й — 88% [19].

К. Abubakar и соавт. в открытом проспективном исследовании изучили эффективность перорального приема бисакодила в сочетании с одной клизмой раствора фосфата натрия как способа подготовки перед колоноскопией у 30 детей (возраст 1,5 года–15 лет). В зависимости от качества подготовки кишечника к операции пациентов относили: в I группу — если эндоскописты не сталкивались с фекальным остатком в кишечнике, во II группу — если небольшое количество фекального остатка присутствовало в кишечнике и III группу — если фекалии препятствовали визуализации слизистой оболочки кишки. Подготовка кишечника к операции оказалась превосходной у 26 (86,6%) детей I группы и хорошей у 4 (13,3%) детей II группы. У всех пациентов получена адекватная визуализация слизистой оболочки кишки [2].

Общая переносимость препарата в проведенном нами исследовании расценена как хорошая у 13 (46,4%), как удовлетворительная — у 15 (53,6%) детей. Пациенты предъявляли жалобы

на головокружение, головную боль, слабость. Анализ динамики диспептических проявлений на фоне приема раствора фосфата натрия показал, что болевой синдром и другие симптомы (тошнота, рвота, вздутие живота) носили кратковременный, быстропроходящий характер. По данным большинства авторов, перечень побочных эффектов раствора фосфата натрия у детей был практически таким же, как у взрослых, причем наиболее часто отмечались тошнота (31–32%) и рвота (24–37%) [8, 11, 18].

А. Dahshan и соавт. в проспективном, рандомизированном, слепом исследовании подготовки перед колоноскопией (70 пациентов в возрасте от 3 до 20 лет) установили, что переносимость и приверженность к подготовке были значительно лучше у получавших дюльколакс в течение 2 дней и клизму раствора фосфата натрия без диетического ограничения, по сравнению с принимавшими ПЭГ в течение 4 ч и жидкостную диету в течение 1 дня. Пациенты первой группы пожелаали повторить подобную подготовку к колоноскопии в случае необходимости. О неблагоприятных эффектах чаще всего сообщали обследуемые второй группы ( $p < 0,01$ ) [9].

В литературе сообщается, что лекарственные формы фосфата натрия обладают свойством уси-

ливать перемещение воды из внутрисосудистого пространства и соответственно потенциальной способностью вызывать гиповолемию. Явления гиповолемии, сопровождавшиеся изменениями САД ( $>100$  мм рт. ст. от исходных значений), отмечались у 16–28% пациентов [13]. Однако эти эффекты были преходящими и не коррелировали с какими-либо клинически значимыми симптомами. М.Р. Soumou и соавт. наблюдали развитие электролитных нарушений (гиперфосфатемия, гипернатриемия, гипокальциемия) при использовании клизмы с раствором фосфата натрия у 1,5-летнего ребенка с болезнью Гиршпрунга [20]. Важно подчеркнуть, что статистически значимых изменений гемодинамических показателей в нашем исследовании не выявлено.

Таким образом, раствор фосфата натрия (Флит® Фосфо-сода) является эффективным препаратом для подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям, так как обеспечивает хорошую визуализацию слизистой оболочки и обладает быстропроходящими побочными эффектами. Применение раствора фосфата натрия у детей более предпочтительно по сравнению с другими схемами подготовки к исследованию, поскольку не требует приема большого объема жидкости.

#### Список литературы

1. Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В. Использование Дюфалака (лактолоза) для подготовки толстой кишки // Рос. мед. журн. — www.rmj.ru
2. Abubakar K., Goggin N., Gormally S. et al. Preparing the bowel for colonoscopy // Arch. Dis. Child. — 1995. — Vol. 73, N 5. — P. 459–461.
3. Affridi S.A., Barthel J.S., King P.D. et al. Prospective, randomized trial comparing a new sodium phosphate-bisacodyl regimen with conventional Peg-ES lavage for outpatient colonoscopy preparation // Gastrointest. Endosc. — 1995. — Vol. 41, N 5. — P. 485–489.
4. Allaire J., Tompson W.O., Cash B.D. et al. A quality improvement project comparing two regimens of medications for colonoscopy preparation // Gastroenterol. Nurs. — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 3–8.
5. Canard J.M., Gorge D., Napoleon B. et al. Fleet Phospho-Soda®: for greater acceptability of the colonic preparation before colonoscopy. Randomized comparative single blind study versus polyethylene glycol [in French] // Acta Endosc. — 2001. — Vol. 31, N 5. — P. 703–708.
6. Chan A., Depew W., Vanner S. Use of oral sodium phosphate colonic lavage solution by Canadian colonoscopists: pitfalls and complications // Can. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 11, N 4. — P. 334–338.
7. Cohen S.M., Wexner S.D., Binderow S.R. et al. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing pre-colonoscopy bowel cleansing methods // Dis. Colon Rectum. — 1994. — Vol. 37, N 7. — P. 689–696.
8. Da Silva M.M., Briars G.T., Patric M.K. et al. Colonoscopy preparation in children: safety, efficacy and tolerance of high-versus low-volume cleansing methods // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997. — Vol. 24, N 1. — P. 33–37.
9. Dahshan A., Lin C.H., Peters J., Thomas R., Tolia V. A randomized, prospective study to evaluate the efficacy and acceptance of three bowel preparations for colonoscopy in children // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94, N 12. — P. 3497–3501.
10. Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy // Dis. Colon Rectum. — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 100–104.
11. Germse D.A., Sacks A.L., Raines S. Comparison of oral sodium phosphate to polyethylene glycol-based solution for bowel preparation for colonoscopy in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1996. — Vol. 23, N 5. — P. 586–590.
12. Golub R.W., Kerner B.A., Wise Jr. W.E. et al. Colonoscopic bowel preparations: which one? A blinded, prospective, randomized trial // Dis. Colon Rectum. — 1995. — Vol. 38, N 6. — P. 594–599.
13. Hookey L.S., Depew W.T., Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56, N 6. — P. 895–902.
14. Huann-Sheng Wang, Jen-Kou Lin. A randomized prospective trial of bowel preparation for colonoscopy with fortrans compared with bisacodyl // Chin. Med. Assoc. — Vol. 66, N 6. — P. 364–368.
15. Keefe E.B. Colonoscopy preparation: what's best? // Gastrointest. Endosc. — 1996. — Vol. 43, N 5. — P. 524–528.
16. Linden T.B., Wayne J.D. Sodium phosphate preparation for colonoscopy: onset and duration of bowel activity // Gastrointest. Endosc. — 1999. — Vol. 50, N 6. — P. 811–813.
17. Nelson B.D., Barcun A.N., Block K.P. et al. Technology status evaluation report. Colonoscopy preparations // Gastrointest. Endosc. — 2001. — Vol. 54, N 6. — P. 829–832.
18. Pou Fernandez J.M., Rodriguez Mufioz S., Sala Felis T. Characterization of the safety, effectiveness and use of oral sodium phosphate (in Spanish.) // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2001. — Vol. 93, N 4. — P. 214–225.

19. *Shaoul R., Haloon L.* An assessment of bisacodyl-based bowel preparation for colonoscopy in children // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42, N 1. — P. 26–28.
20. *Soumoy M.P., Bachy A.* Risk of phosphate enemas in the infant // *Arch. Pediatr.* — 1998. — Vol. 5, N 11. — P. 1221–1223.
21. *Toledo T.K., DiPalma J.A.* Review article: colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15, N 5. — P. 605–611.
22. *Tooson J.D., Gates Jr.L.K.* Bowel preparation before colonoscopy. Choosing the best lavage regimen // *Postgrad. Med.* — 1996. — Vol. 100, N 2. — P. 203–214.
23. *Young C.J., Simpson R.R., King D.W.* et al. Oral sodium phosphate solution is a superior colonoscopy preparation to polyethylene glycol with bisacodyl // *Dis. Colon Rectum.* — 2000. — Vol. 43, N 11. — P. 1568–1571.
24. *Zmora O., Wexner S.D., Hajjar L.* et al. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons // *Am. Surg.* — 2003. — Vol. 69, N 2. — P. 150–154.



УДК [616.33-008.17-031:611.329]-06:616.3-008.6

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь?

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

### Gastroesophageal reflux disease and the functional diseases of gastro-intestinal tract: are there any interrelations?

A.A. Sheptulin, M.A. Vize-Khripunova

**Цель обзора.** Обсудить возможную связь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и показать, какие формы ГЭРБ можно рассматривать с позиций функциональной патологии.

**Полученные данные.** Показано, что ГЭРБ часто сочетается с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Это может быть обусловлено общностью патофизиологических механизмов данных заболеваний. В рамках неэрозивной формы ГЭРБ можно выделить 2 подгруппы больных, у которых: 1) отмечается связь клинических симптомов с эпизодами физиологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) – больные с гиперсенситивным пищеводом или 2) эти клинические симптомы вообще не связаны с ГЭР – пациенты с функциональной изжогой и которые можно трактовать в рамках функциональной патологии. Для оптимизации диагностики и лечения этих форм ГЭРБ необходимы дальнейшие исследования.

**Заключение.** В рамках ГЭРБ существуют формы заболевания, которые можно рассматривать с позиций функциональных расстройств ЖКТ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника.

**The aim of review.** To discuss possible relation of gastroesophageal reflux disease (GERD) and other functional diseases of gastro-intestinal tract (GIT) and demonstrate, which forms of GERD can be taken into account from the standpoints of functional diseases.

**Received data.** It is shown, that the GERD is frequently combined with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. It can be caused by common pathophysiological mechanisms of these diseases. Within the framework of non-erosive form of GERD it is possible to define 2 subgroups of patients, at which: 1) correlation of clinical symptoms to episodes of physiological gastroesophageal reflux (GER) is present – patients with hypersensitive esophagus or 2) clinical symptoms are not related to GER at all – patients with functional heartburn, which can be considered within the framework of functional pathology. Further studies are necessary to improve diagnostics and treatment of these forms of GERD.

**Conclusion.** Within the framework of GERD there are forms of disease which can be assessed from positions of functional disorders of GIT.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ 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 ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

В статье будут рассмотрены 3 вопроса.

1. Действительно ли часто встречается сочетание *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта?

2. Существуют ли общие патофизиологические механизмы, способствующие частому сочетанию ГЭРБ с *функциональной диспепсией* (ФД) и *синдромом раздраженного кишечника* (СРК)?

3. Какие формы ГЭРБ можно отнести к функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта?

В последние годы очень большое внимание уделяется функциональным заболеваниям органов пищеварения (в первую очередь, ФД и СРК), что объясняется прежде всего их высокой распространенностью и теми затратами, которые несет здравоохранение в связи с обследованием и лечением таких больных. Данные большого числа исследований функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта систематизируются и в дальнейшем оформляются в виде так называемых «Римских критериев», третий пересмотр которых состоялся в 2006 г. («Римские критерии III»). При изучении клинических особенностей ФД и СРК многие авторы обратили внимание на высокую частоту их сочетания с ГЭРБ.

Если говорить о взаимоотношениях между ГЭРБ и ФД, то они являются очень непростыми и неоднозначными. Можно вспомнить, что в «Римских критериях I» (1988) изжога, рассматриваемая сейчас как ведущий клинический симптом ГЭРБ, вообще считалась одним из симптомов функциональной диспепсии [24]. В дальнейшем она была изъята из синдрома диспепсии и отнесена к симптомам ГЭРБ, однако с указанием о нередкой возможности сочетания функциональной диспепсии и ГЭРБ [1, 23, 25]. Было показано, что у половины больных ГЭРБ (при эрозивных формах — даже у 65%) одновременно обнаруживаются симптомы диспепсии, а в 20% случаев ГЭРБ протекает только с симптомами диспепсии, т. е. с болями в эпигастрии, чувством тяжести и переполнения в подложечной области [13, 15].

Правда, не все авторы согласны с точкой зрения о частом сочетании ГЭРБ и ФД. Так, L. Goldkind [8] пришел к выводу, что пациенты, имеющие сочетание симптомов ГЭРБ (изжоги) и ФД, хорошо отвечают на лечение *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), тогда как больные ФД, у которых нет симптомов ГЭРБ, на терапию указанными препаратами отвечают плохо. По мнению автора, это говорит о том, что больные с сочетанием симптомов ГЭРБ и ФД в действительности страдают только ГЭРБ. Данная позиция, несмотря на то что она была озвучена на представительном симпозиуме по функциональной диспепсии, проходившем в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов

в Монреале, не нашла поддержки. В последних Римских критериях функциональных расстройств (2006) было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза ФД, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии [23].

Что же касается СРК, то он выявляется у 30–50% больных ГЭРБ, что в 2–2,5 раза превышает его распространенность в популяции (в среднем 20%). В свою очередь, около  $\frac{1}{3}$  больных с СРК имеют симптомы сопутствующей ГЭРБ [11]. Если говорить о причинно-следственных соотношениях между этими заболеваниями, то, как полагают сегодня, высокая частота ГЭРБ при обстипационном варианте СРК может быть связана с действием ректогастрального ингибиторного рефлекса, который заключается в замедлении моторики желудка в результате задержки опорожнения прямой кишки и последующем повышении вследствие этого внутрижелудочного давления. Здесь уместно вспомнить известное в свое время немецкое руководство по гастроэнтерологии, вышедшее в 1926 г. [4]. В нем отсутствуют такие понятия, как ГЭРБ, *гастроэзофагеальный рефлюкс* (ГЭР) и даже эзофагит, но фигурирует такой симптом, как изжога, причиной возникновения которой объявляются ... запоры (!).

Столь высокая частота сочетания ГЭРБ с СРК и ФД привела к изменению привычной клинической оценки симптомов ГЭРБ. Одна из последних клинических шкал оценки проявлений ГЭРБ, получившая популярность в Германии, Великобритании, Франции, Испании (шкала ReQuest<sup>™</sup>), учитывает наряду с симптомами ГЭРБ симптомы ФД (тяжесть и чувство переполнения в подложечной области) и СРК (метеоризм, запоры и др.), а также тошноту, которая в Римских критериях III была изъята из синдрома ФД и вынесена в отдельную рубрику функциональных расстройств — синдром хронической идиопатической тошноты [2, 9, 10, 15, 26]. Полная ремиссия ГЭРБ оценивается не только по купированию ее клинической симптоматики и нормализации эндоскопической картины, но и по исчезновению сопутствующих симптомов ФД и СРК.

Весьма нередкое сочетание ГЭРБ с ФД и СРК не является случайным, а может быть объяснено общностью некоторых патофизиологических механизмов, присущих данным заболеваниям (см. таблицу) [21].

Несмотря на существенные различия (прежде всего это касается конкретных нарушений моторной функции пищевода, желудка и кишечника), общность основных звеньев патогенеза ГЭРБ, ФД и СРК дает основание предполагать, что определенные формы ГЭРБ можно рассматривать в рамках функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Целый ряд исследований,

## Общность патофизиологических механизмов ГЭРБ, СРК, ФД

Патофизиологические механизмы	ГЭРБ	СРК	ФД
Нарушения моторики	Увеличение числа спонтанных расслаблений <i>нижнего пищевода сфинктера</i> (НПС), снижение тонуса НПС, снижение пищевода клиренса, повышение внутрижелудочного давления	Спазм, усиление или ослабление перистальтики толстой кишки	Нарушение аккомодации, ослабление моторики антрального отдела, нарушение антродуоденальной координации
Висцеральная гиперчувствительность	+	+	+
Нарушения защитного барьера	+	+	+
Психологические факторы	+	+	+

проведенных в последние годы, подтвердили высказанное предположение.

Очень простая и потому заслужившая популярность у практикующих врачей классификация ГЭРБ, предусматривающая выделение трех ее основных форм — эрозивной (ЭРБ), на долю которой приходится около 37% всех случаев заболевания, неэрозивной (НЭРБ), составляющей основную часть в структуре ГЭРБ (60%), и пищевода Баррета (3% больных ГЭРБ), — неожиданно дала трещину. Оказалось, что НЭРБ не является единой формой заболевания. Как было подчеркнуто в материалах известного Уистлерского соглашения диагностики и лечения ГЭРБ (2007), пациентов с НЭРБ можно разделить по меньшей мере на 3 самостоятельные подгруппы [10, 14, 18].

В первую подгруппу входят больные, у которых имеются характерные изменения показателей внутрипищеводного pH, а при гистологическом исследовании в большинстве случаев обнаруживается картина воспаления. В ряде работ показано, что при эндоскопически негативной форме ГЭРБ у части пациентов на самом деле имеются изменения слизистой оболочки пищевода (утолщение базальной мембраны, межклеточные воспалительные инфильтраты, содержащие лимфоциты и нейтрофилы, удлинение сосочков и др.), позволяющие трактовать их как «микроскопический эзофагит» [6, 12]. Н. Neumann и соавт. [16], используя электронную микроскопию, способную давать трехмерное пространственное изображение, обнаружили, что у части больных НЭРБ, как и у больных ЭРБ, отмечается увеличение объема межклеточных пространств, чего не наблюдается у здоровых лиц.

Вторую подгруппу составляют пациенты, у которых при нормальном уровне pH в пищеводе (по некоторым данным к таковым относятся почти 50% больных НЭРБ) имеется корреляция клинических симптомов с эпизодами физиологического пищевода-желудочного рефлюкса. В настоящее

время этих больных НЭРБ принято обозначать как пациентов с «гиперсенситивным пищеводом», у которых, как было установлено, отмечается более высокая чувствительность к вводимой соляной кислоте, а также к растяжению пищевода в момент рефлюкса по сравнению со здоровыми [5, 20, 22]. В возникновении данной формы НЭРБ, как и в развитии ФД и СРК, определенную роль играют нервно-психические стрессы, способные повышать чувствительность слизистой оболочки пищевода и часто выявляющиеся у больных НЭРБ, у которых регистрируются нормальные показатели суточного мониторирования pH в пищеводе [17, 19]. Применение ИПП в течение 6 мес повышает порог чувствительности слизистой оболочки пищевода к соляной кислоте у таких больных [20].

Наконец, третью подгруппу образуют больные, у которых не только отмечаются нормальные показатели pH в пищеводе, но и отсутствует какая-либо связь между появлением клинических симптомов и эпизодами рефлюкса (как кислотного, так и некислотного). Эти больные обозначаются как пациенты, страдающие функциональной изжогой. Многие гастроэнтерологи ставят под сомнение правомерность отнесения данной подгруппы больных к одной из форм ГЭРБ, поскольку они не отвечают главному признаку этого заболевания (наличие причинной связи клинических симптомов и/или морфологических изменений слизистой оболочки пищевода с эпизодами ГЭР) [18].

В настоящее время функциональная изжога рассматривается не как самостоятельная форма ГЭРБ, а включается в рамки функциональных заболеваний пищеварительной системы в соответствии с «Римскими критериями III» и представляет собой, по-видимому, наименее изученную форму функциональной патологии желудочно-кишечного тракта. Это связано главным образом с трудностью ее диагностики. Действительно, чтобы выявить пациентов, у которых отсутствует связь изжоги с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса,

требуется провести (помимо, разумеется, эзофагогастродуоденоскопии) еще и суточное мониторирование внутрипищеводного pH в комбинации с импедансометрией, чтобы исключить связь изжоги не только с кислотными, но и не кислотными рефлюксами. Если же анализировать результаты работ (обычно с ограниченным числом обследуемых), в которых применялись указанные методы, то они, как правило, преследовали цель выявления больных не с функциональной изжогой, а с не кислотными рефлюксами. Вот почему практически всем пациентам с функциональной изжогой ставится диагноз эндоскопически негативной или неэрозивной формы ГЭРБ, хотя, как уже говорилось выше, функциональная изжога представляет собой самостоятельное функциональное заболевание пищевода, отличное от ГЭРБ.

Очень скудный материал в Римских критериях III, посвященный этой нозологической форме (объемом 1,5 стр.), содержит не анализ исследований, проведенных у больных с функциональной изжогой (такие исследования просто пока отсутствуют), а в основном общие положения, характерные для всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [7]. Даже данные о распространенности функциональной изжоги, которые приводятся в этом разделе (10% больных с изжогой, обращающихся к гастроэнтерологу), следует считать явно завышенными, поскольку они были получены лишь на основании результатов суточного мониторирования pH в пищеводе без проведения импедансометрии.

Если говорить о рекомендациях по лечению больных с функциональной изжогой, содержащихся в Римских критериях III, то они опять же базируются не на накопленном опыте, которого еще нет, а на общих подходах к терапии функциональных расстройств, которые применительно к функциональной изжоге представляются по меньшей мере спорными. Так, упоминание о баклофене, повышающем тонус НПС, вряд ли уместно, поскольку, *во-первых*, этот препарат из-за побочных эффектов не вошел в широкую клиническую

практику, а, *во-вторых*, функциональная изжога, как уже отмечалось выше, причинно не связана с эпизодами ГЭР. Касаясь приводимых в рассматриваемом разделе трициклических антидепрессантов, нужно сказать, что они обладают способностью снижать тонус НПС и, назначая их больным с функциональной изжогой, мы рискуем перевести функциональную изжогу в органическую.

Что же реально можно предложить для лечения больных с гиперсенситивным пищеводом и функциональной изжогой? Опыт применения психотерапевтических методов в этом отношении пока отсутствует. Препараты, снижающие висцеральную гиперчувствительность (в частности, ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам), находятся на стадии клинических испытаний [3]. Единственный реальный способ помочь таким пациентам на сегодняшний день заключается в правильном подборе ИПП. Известный гастроэнтеролог G.N.J. Tytgat [27], говоря в ходе Уистлерского совещания об оптимизации консервативного лечения больных ГЭРБ, подчеркнул: «Я по-прежнему убежден, что лечение ГЭРБ ингибиторами протонной помпы является наиболее эффективным, но только в том случае, если эти препараты назначать в необходимых дозах и в соответствующее время... Правильное применение ИПП позволяет перевести многих пациентов из группы резистентных к ИПП в группу отвечающих на лечение этими препаратами».

Таким образом, частое сочетание ГЭРБ с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ФД и СРК) не является случайным, а обусловлено общностью патофизиологических механизмов данных заболеваний. Некоторые формы НЭРБ (гиперсенситивный пищевод и функциональную изжогу) правомерно рассматривать в рамках функциональной патологии органов пищеварения. Многие вопросы, связанные с патогенезом этих форм ГЭРБ, а также с оптимизацией их диагностики и лечения требуют дальнейших исследований.

#### Список литературы

1. Agreus L., Svardudd K., Nyren O. et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. — *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 109. — P. 671–680.
2. Armstrong D. Symptom assessment: methods and content // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 184–192.
3. Broekaert D., Fischler B., Sifrim D. et al. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor on esophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 365–370.
4. Erkrankungen der Verdauungsorgane / bearb. von G.V. Bergmann et al. — 1. Teil. — Berlin: Springer Verlag, 1926. — 1051 s.
5. Fass R., Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain and the brain. — *Gut*. — 2002. — Vol. 51. — P. 885–892.
6. Focca R., Riddell R., Takubo K. Microscopic esophagitis: interobserver consistency using consensus-based criteria // *Gut*. — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 75.
7. Galmiche J.P., Clouse R.E., Balint A. et al. Functional esophageal disorders // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1459–1465.
8. Goldkind L. Meeting expectations in FD: clinical and regulatory objectives. Regulatory viewpoint // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes*. — Abstract book. — Montreal, 2005. — P. 19.
9. Heading R.C. Complete remission in GERD: dream or reality // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 198–101.
10. Hunt R.H., Tytgat G., Malfertheiner P. et al. Whistler consensus // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 47–50.



11. *Locke G.R., Zinsmeister A.R., Fett S.L.* et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005 — Vol. 17. — P. 29–34.
12. *Malfertheiner P., Mönkemüller K., Wex T.* GERD: endoscopic assesment: a reconciliation with symptoms // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 193–197.
13. *McQuaid K.R.* Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Ed. *M. Feldman* et al. — 7<sup>th</sup> ed. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2002. — P. 102–118.
14. *Modlin I.M., Hunt R.* Whistler meeting // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 45–46.
15. *Mönnikes H., Schwan T., Sander P.* Request as a potential tool for the assesment of treatment response in functional gastrointestinal disorders // *Gut.* — 2008. — Vol. 57 (suppl. II). — P. 322.
16. *Neumann N., Mönkemüller K., Fry L.C.* Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in non-erosive and erosive reflux disease patients and appropriate controls // *Gut.* — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 206.
17. *Nunez-Rodriguez H., Miranda-Sivela A., Madrigal R.* et al. Gastroesophageal reflux disease and psychological factors // *Gut.* — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 206.
18. *Quigley E.M.M.* NERD, GERD and beyond: a consideration of the expanding spectrum of gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 175–180.
19. *Sarkar S.* et al. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 1154–1159.
20. *Sarkar S., Thompson D.G., Woolf C.J.* et al. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid supression // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1998–2006.
21. *Stanghellini V., Barbara G., Cogliandro R.* Overlap between GERD and IBS: irrefutable but subtle // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 114–117.
22. *Tack J.* What are we feeling: motility and hypersensitivity in GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 163–167.
23. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
24. *Talley N.J.* and the working team for functional gastroduodenal disorders. Functional gastroduodenal disorders // *The functional gastrointestinal disorders.* — Boston—New York—Toronto—London, 1994. — P. 71–113.
25. *Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D.* et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 1259–1268.
26. *Thomson A.B.R.* ReQuest: pain, pH, pills and promises // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 81–86.
27. *Tytgat G.N.J.* Gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 223–225.

УДК 616.33/.34-006

# Гастроинтестинальные стромальные опухоли

А.П. Серяков

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко)

## Gastrointestinal stromal tumors

A.P. Seryakov

**Цель обзора.** Представить современные данные о диагностике *гастроинтестинальных стромальных опухолей* (GIST) и опыте ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в лечении таких больных.

**Основные положения.** Гастроинтестинальные стромальные опухоли, описанные в 1983 г. M.T. Mazur и H.B. Clark, относят к группе редких опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения с характерной морфологической и иммуногистохимической картиной. Остро стояли на повестке дня вопросы лечения данной категории больных.

Хирургическая резекция являлась терапией первой линии, однако медиана выживаемости после успешного оперативного лечения составляла всего 5 лет, даже при полном удалении опухоли. В случае развития рецидива или метастазов хирургические методы были неэффективны, а химио- или лучевая терапия позволяла получать весьма ограниченный эффект (в частности, сроки выживаемости при поздних стадиях GIST не превышали 1 года).

Диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения за последние 10 лет благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли: активированные мутации KIT- и PDGFR $\alpha$ -тирозиновой киназы. Эти открытия способствовали разработке ингибитора тирозиновой киназы – иматиниба, который показал существенное преимущество по срокам выживаемости пациентов. Опыт лечения GIST в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко соответствует уровню ведущих клиник.

**Заключение.** Открытия в области биологии GIST позволили внедрить в практику новые научно-практические разработки, касающиеся лечения больных.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, иматиниб.

**The aim of review.** To present up-to-date data on diagnostics of *gastrointestinal stromal tumors* (GIST) and experience N.N. Burdenko Chief military clinical hospital in treatment of such patients.

**Original positions.** Gastrointestinal stromal tumors, that were described in 1983 by M.T. Mazur and H.B. Clark, fall into to group of rare tumors of gastro-intestinal tract of mesenchymal origin with characteristic morphological and immunohistochemical pattern. Issues of treatment of these patients were extremely actual.

Surgical resection was the first line treatment, however the mean survival rate after successful operative treatment was only 5 years, even at complete resection. In the case if relapse or metastases occurs surgical methods were ineffective, and chemo- or radiation therapy allowed to receive rather limited response (in particular, survival rate at late stages of GIST did not exceed 1 year).

Diagnostics, treatment and outcome at patients with GIST underwent significant changes for last 10 years due to discovering of molecular mechanisms, resulting in development of tumor: activated mutations of KIT- and PDGFR $\alpha$ -tyrosine kinase. These findings promoted development of tyrosine kinase inhibitor – imatinib which demonstrated essential advantage in terms of survival rate of patients. Experience of treatment GIST within N.N. Burdenko Chief military clinical hospital corresponds the level of leading clinics.

**Conclusion.** Discoveries in the area of GIST biology allowed to introduce the new scientific and practical developments in treatment of patients.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, imatinib.

Серяков Александр Павлович — доктор медицинских наук, профессор, начальник радиологического центра Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Контактная информация для переписки: alseryakov@yandex.ru; 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

**Г**астроинтестинальные стромальные опухоли (термин «gastrointestinal stromal tumors» — GIST ввели в 1983 г. М.Т. Mazur и Н.В. Clark) являются наиболее распространенными саркомами *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), составляя 1% всех злокачественных новообразований указанной локализации, но 80% от всех сарком ЖКТ. Эта опухоль имеет признаки поражения как нервной, так и гладкомышечной ткани и происходит из клеток стенки ЖКТ, известных под названием интерстициальных клеток Каяла (ICCa) — первоначально описаны Каялом в 1889 г. Это KIT-положительные фибробластоподобные клетки, принимающие участие в целом комплексе межклеточных взаимодействий между автономной нервной системой (интрамуральным нервным сплетением) и гладкомышечными клетками кишечника. Как считается, они координируют перистальтику (пейсмейкерные клетки ЖКТ) и генерируют медленно-волновую электрическую активность [1, 30].

Сходство гистологической структуры между клетками GIST и клетками Каяла, а также возможность иммуногистохимической идентификации обоих типов клеток при помощи антител к рецептору тирозиновой киназы доказывает, что GIST происходят из клеток Каяла или имеют общую клетку-предшественника.

Частота встречаемости GIST составляет 10–20 случаев на 1 000 000 населения в год. В США ежегодно регистрируется около 5000–6000 новых случаев подобных заболеваний. Расчетные данные в России — 2000–2500 случаев. Распространенность GIST одинакова в разных географических районах и этнических группах населения. Одинаково часто поражаются мужчины и женщины. Медиана возраста пациентов с GIST приходится на 55–65 лет, редко на лиц моложе 40 лет [1].

Верификация GIST должна проводиться по результатам биопсии опытным патоморфологом. Получение небольшого образца нередко затрудняет постановку диагноза, поскольку опухоль может иметь различную гистологическую картину в пределах одного образца и меняться на фоне терапии [9].

Гистологический спектр GIST выглядит следующим образом (рис. 1) [1, 13]:

- веретенноклеточный тип (70%) — с палисадообразными структурами, мономорфными ядрами округлой или сигарообразной формы;
- эпителиоидный тип (20%) — наличие клеток округлой или полигональной формы со светлой цитоплазмой и светлыми ядрами;
- илеоморфный тип (10%) — с выраженным полиморфизмом, высокой митотической активностью.

Редко:

- перстневидно-клеточный тип — крупные округлые клетки с развитой цитоплазмой (слизь-, цитокератин—);

- мезотелиомоподобный тип;
- онкоцитарный тип.

При стандартной окраске гематоксилином и эозином неопластические клетки GIST часто характеризуются светлой эозинофильной цитоплазмой с нечеткими краями, овальными ядрами и мономорфной структурой [4].

Отмечается широкий диапазон в дифференциальной диагностике GIST, которая включает в себя: истинную лейомиосаркому, лейомиому, шванному, злокачественную меланому и фиброматоз [1, 9, 23]. Многие пациенты, которым ранее был поставлен один из указанных диагнозов, на самом деле страдали GIST. От лейомиомы GIST отличаются большей клеточностью. Может наблюдаться экспрессия маркёров мышечной ткани, таких как актин и виметин, однако при GIST десмин выявляется значительно реже, чем при других опухолях гладкой мускулатуры [2].

Первоначально KIT был идентифицирован как продукт протоонкогена c-KIT и отнесен к семейству высокомолекулярных тирозинкиназных рецепторов ростовых факторов [22, 27]. Впоследствии был обнаружен стволово-клеточный фактор, являющийся лигандом KIT [37], и установлено, что взаимодействие между стволовым клеточным фактором и KIT обуславливает активацию системы внутриклеточной передачи сигналов, ответственных за пролиферацию стволовых клеток и дифференцировку клеток Каяла [19]. В опытах на мышах также было показано, что KIT играет существенную роль для перистальтики во время эмбрионального развития [18].

Мутация гена KIT, кодирующего рецептор тирозиновой киназы, которая принимает участие в важнейших клеточных механизмах, контролирующих пролиферацию и дифференцировку кле-

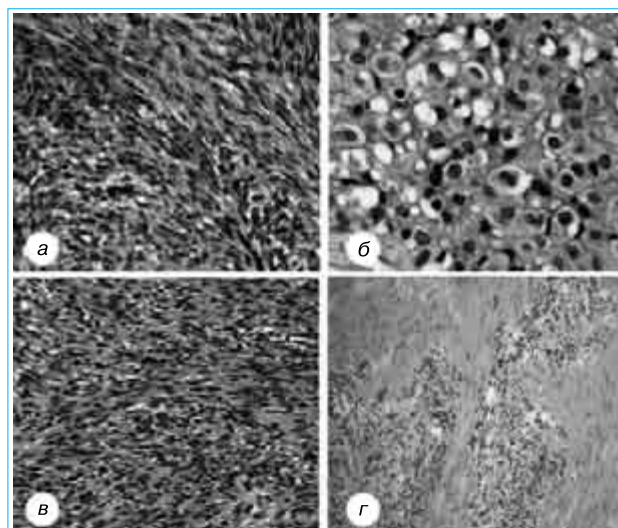


Рис. 1. Варианты гастроинтестинальных стромальных опухолей

а — веретенноклеточный; б — эпителиоидный; в — смешанный; г — злокачественная GIST, инвазия мышечного слоя стенки желудка

Таблица 1  
Иммуногистохимическое исследование GIST

Маркёр	Встречаемость
CD117	>90%
CD34 (связан с кроветворными, сосудистыми, эндотелиальными клетками)	60–70%
SMA (гладкомышечный актин)	30–40%
Десмин	Редко
S-100	5%
Ki-67	Редко
Специфический диагностический тест при GIST	DOC1 (98%)
PKC	c-KIT (90%)

ток, приводит к нарушению данных сигнальных путей. Это открытие способствовало не только улучшению методов диагностики GIST, но и, что более важно, предоставило научную базу для разработки направленной терапии на молекулярный дефект, вызывающий развитие GIST [1].

Иммуногистохимическое исследование позволяет подтвердить диагноз GIST путем исключения других опухолей ЖКТ. Примерно 95% GIST имеют положительную реакцию с антителами к экстрацеллюлярному эпитопу KIT – CD117 [16, 29]. Опухоли, с которыми дифференцируются GIST, редко экспрессируют KIT, хотя существует много других CD117-положительных новообразований, таких как мастоклеточные опухоли, злокачественные глиомы и мелкоклеточный рак легких [26]. Окраска на CD117 при GIST может быть вариабельной, фокальной или диффузной, но в большинстве случаев для GIST характерно четкое, диффузное мембранозное или цитоплазматическое распределение CD117 [13]. В некоторых случаях отмечается точечное диффузное окрашивание. Характер окраски на CD117 может варьировать как внутри самой опухоли, так и изменяться на фоне терапии. При иммуногистохимическом исследовании на CD117 не рекомендуется пользоваться методиками с выделением антигена, поскольку данная процедура может приводить к получению ложноположительных результатов. Стромальные мастоподобные клетки, которые всегда имеют

положительную окраску на CD117, могут служить в качестве положительного контроля при проведении исследования. В табл. 1 приведены иммуногистохимические маркёры, наиболее характерные для GIST, хотя по своей специфичности они несколько уступают окраске на CD117.

В табл. 2 представлены иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики GIST.

Наличие семейных синдромов, характеризующихся наследственной предрасположенностью к GIST, еще раз подтверждает, что причиной неопластической трансформации при GIST являются генные мутации [25]. Было показано, что эти опухоли, а также ненаследственные GIST экспрессируют активированные мутантные формы KIT [17, 19].

Около 70–85% мутаций выявляется в гене c-KIT, наиболее часто в экзонах 11 и 9 [20]. В 5% мутации происходят в другом гене, который кодирует тирозинкиназный рецептор тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide, – PDGFR $\alpha$ ). В 10–15% случаев мутации носят «дикий тип». Последние данные и кооперированные клинические исследования говорят о том, что сайт мутации может иметь важное клиническое значение (табл. 3).

В нескольких работах было продемонстрировано наличие взаимосвязи между анатомическим расположением первичной GIST, ее гистологическим строением и наличием специфических мутаций [35, 36]. В другом исследовании показано, что среди GIST, не экспрессирующих KIT, миксоидно-эпителиальный тип строения был ассоциирован с PDGFR $\alpha$ -мутациями [28].

Типичной локализацией GIST являются желудок (60–70%), тонкая кишка (25–35%), толстая и прямая кишка (5%). В редких случаях опухоль может выявляться в пищеводе, брыжейке тонкой или толстой кишки, сальнике, забрюшинном пространстве и нетипичных органах (поджелудочная железа, матка, предстательная железа). Однако нет четкого объяснения, почему GIST обнаруживается в нетипичных органах.

Поскольку первичная опухоль локализуется в подслизистом слое, то существуют определенные трудности в гистологической верификации диагноза на предоперационном этапе. С помощью эндоскопических методов, таких как *фиброгастро-*

Таблица 2  
Иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики GIST

Нозологическая форма	Маркёр
Шваннома	S100(+), KIT (–)
Гладкомышечные опухоли	Desmin (+), actin (+), KIT (–)
Одиночная фиброма	CD34 (+), KIT (–/+)
Меланома (Mts)	S100 (+), KIT (–/+), Tyronisase (+), Melan-A (+)
Липосаркома дифференцированная	MDM2 (+), CD4 (+), KIT (–)
Веретенноклеточная карцинома	Keratin (+), KIT (–)



Таблица 3

## Клиническое значение различных мутаций гена c-KIT

Сайт мутации	% всех мутаций	Клиническое значение
Экзон 9 (с-KIT) (внеклеточный домен)	5–15	Многие опухоли тонкой кишки чувствительны к иматинибу мезилату (Гливеку®), но меньше, чем при мутации в 11 экзоне, эффективна эскалация Гливека до 800 мг
Экзон 11 (с-KIT) (внутриклеточный домен)	60–70	Встречается при всех локализациях, хороший эффект на Гливек
Экзон 13	1	Гливек эффективен
Экзон 17	1	Гливек эффективен
PDGFR $\alpha$ , экзон 12	1	Опухоли локализуются в желудке, Гливек эффективен
PDGFR $\alpha$ , экзон 14	<1	Крайне редкие случаи
PDGFR $\alpha$ , экзон 18	5	Чаще опухоли желудка, вариант D842 не чувствителен к Гливеку
Дикий тип	10–15	Только 40% отвечают на Гливек, выражена первичная резистентность
GIST у детей	3	Мутации в генах c-KIT и PDGFR $\alpha$ отсутствуют
Триада Карнея	<1	Мутации в генах c-KIT и PDGFR $\alpha$ отсутствуют
GIST в сочетании с нейрофиброматозом	<1	Мутации чаще отсутствуют, возможна мутация в гене NF1

дуоденоскопия (ФГДС) и фиброколоноскопия (ФКС), гистологический диагноз удается установить лишь в 50% случаев. Небольшие образования чаще всего не дают клинических симптомов и вследствие других причин являются случайными находками при проведении эндоскопических исследований или лапаротомии. Нередко GIST диагностируется в ходе экстренных операций, связанных с перфорацией органа или кровотечением. На момент диагностирования заболевания у 15–50% больных уже имеются метастазы, но распространение процесса, как правило, ограничено пределами брюшной полости. При этом в 65% наблюдений выявляются метастазы в печень, в 21% встречается диссеминация по брюшине. Крайне редко поражаются регионарные лимфатические узлы, кости, легкие и головной мозг.

Бессимптомное течение GIST отмечается в 20% случаев. В 20–50% наблюдаются боли в животе без четкой локализации. Развитие острых кровотечений из различных отделов ЖКТ диагностируют в 50%, а непроходимость — в 10–30% случаев. В спектре симптомов также — увеличение в объеме живота, анемия, слабость, потеря массы тела, тошнота, рвота, пальпируемые опухолевые массы. Но перечисленные признаки не являются строго патогномоничными и могут быть присущи опухолям ЖКТ любого гистогенеза.

Рациональный диагностический алгоритм при подозрении на GIST включает:

1. Ультразвуковое исследование, в том числе эндосонографию.

2. Компьютерную томографию (КТ) с контрастированием:

- для определения стадии опухолевого процесса и планирования объема хирургического лечения;
- при метастазировании GIST в печень и брюшную полость;
- при GIST небольших размеров, выявленных эндоскопически.

3. Магнитно-резонансную томографию (МРТ):

- при подозрении на GIST, особенно локализованных в прямой кишке.

4. Эндоскопическую диагностику (ФГДС, ФКС).

5. Рентгенологическое исследование ЖКТ.

6. Позитронно-эмиссионную томографию — ПЭТ (лучше ПЭТ/КТ):

- для оценки эффекта терапии (с целью выполнения органосохраняющих операций при локализации GIST в прямой кишке, пищеводе);
- для выявления метастазов в кости, плевру, легкие, мягкие ткани, лимфатические узлы;
- при подозрении на рецидив.

Лечение GIST носит комплексный характер и включает хирургический подход и лекарственную терапию.

Хирургический подход остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. Однако его эффективность ограничена и определяется степенью локальной распространенности болезни и радикальностью вмешательства. При локальном поражении частота рецидивов после радикальной операции приближается к 35%, при местнораспространенном заболевании (с вовлечением окружающих органов и тканей)

достигает 90%. При рецидивах опухолевый процесс в основном локализован интраабдоминально. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65%.

В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании диссеминированного/неоперабельного процесса медиана выживаемости не превышает 10–20 мес. Хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению выживаемости.

Основным хирургическим принципом является полная резекция опухоли. Частичная резекция — метод выбора только при локализации GIST в пищеводе, поджелудочной железе и прямой кишке. Хирург должен быть готов к возможной резекции части органов, в том числе печени. Поскольку риск лимфогенного метастазирования низок (6–8%), то нет необходимости в лимфаденэктомии. Последняя проводится в случае увеличенных лимфатических узлов.

Установлен ряд особенностей хирургической техники при GIST различных локализаций.

- Пищевод — возможна энуклеация (крайне редкая локализация для истинной GIST).

- Желудок — при небольшой опухоли ее клиновидная резекция, более 5 см — гастрэктомия и резекция.

- Двенадцатиперстная кишка — панкреатодуоденальная резекция.

- Тонкая кишка — резекция участка кишки с участком брыжейки.

- Ободочная кишка — гемиколэктомия.

- Обязательный этап любой операции в брюшной полости — удаление большого сальника.

У значительной части пациентов даже после полного удаления опухоли отмечается прогрессирование заболевания. Основными факторами, влияющими на выживаемость при хирургическом лечении GIST, являются: размер первичной опухоли (>5 см) и митотический индекс, локализация, развитие рецидива, перфорация или разрыв опухоли во время операции.

Результаты хирургического лечения GIST:

- при полной резекции 5-летняя выживаемость 50%;

- выживаемость менее 20% если опухоль >10 см;

- в течение 2 лет рецидив в 80% наблюдений (локальный — 75%, локальный + печень — 50%).

Лечение злокачественных GIST при помощи системной химиотерапии не дает удовлетворительных результатов. Уровень ответа, по данным разных авторов, составляет от 0 до 27% [9, 21]. Медиана выживаемости пациентов, получивших цитостатическую химиотерапию, варьирует от 14 до 18 мес.

Имеются отдельные сообщения о проведении лучевой терапии, однако они весьма ограничены ввиду риска облучения окружающих тканей [8].

Данный вид терапии возможен при ректальной локализации опухоли.

Развитие молекулярно-направленной терапии иматинибом мезилатом (Гливек®) в последние 10 лет привело к значительному улучшению прогноза у больных с метастатическими или неоперабельными GIST. Иматиниб — это оральный аналог фениламинопиримидина. Механизм действия препарата заключается в конкурентном взаимодействии с АТФ-связывающим участком специфических тирозинкиназных рецепторов (RTKs), а именно KIT, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , и родственных им рецепторов киназомакрофаг-колониестимулирующего фактора (cfms), а также с внутриклеточными тирозиновыми киназами ARG, ABL и химерного белка BCR-ABL хронического миелоидного лейкоза [7, 12, 24]. Такой профиль киназ-ингибирующего действия позволил иматинибу занять достойное место в молекулярно-направленном лечении GIST в качестве терапии первой линии при метастатических или неоперабельных опухолях, а также в качестве адъювантной терапии [5, 6, 9]. Препарат отличается высокой эффективностью и безопасностью.

Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 г., произвели незабываемое впечатление на онкологов и вселили надежду пациентам, страдающим GIST. В ходе этих исследований была изучена безопасность препарата и определена эффективная терапевтическая доза.

В первом исследовании изучались дозовые режимы 400–1000 мг/сут у 40 больных с прогрессирующими саркомами, в том числе у 35 пациентов с GIST [33]. Частичная регрессия была зафиксирована у 19 (54%) из числа обследованных последней группы. Еще у 13 (37%) больных отмечена стабилизация процесса. В итоге клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных. При минимальном времени наблюдения 10 мес частичный эффект и стабилизация сохраняются соответственно у 18 (51%) и 11 (31%) пациентов. Препарат демонстрировал активность на всех дозовых уровнях. Максимальной переносимой была признана доза 800 мг/сут, но оставалось неясным, есть ли преимущество у данного дозового режима с точки зрения его эффективности в сравнении с минимальной дозой 400 мг/сут. Токсичность иматиниба оказалась невысокой и в основном не выходила за пределы III степени. В 5% случаев отмечалась нейтропения IV степени. Гематологическая токсичность III степени в виде лейкопении, нейтропении и анемии наблюдалась у 10, 12 и 12% больных соответственно. Преобладала главным образом негематологическая токсичность II–III степени, выражавшаяся в виде периорбитальных (40%) и периферических (37%) отеков, кожной сыпи (30%), слабости (30%) и тошноты/рвоты (25%). Негематологическая дозолIMITИРУЮЩАЯ токсичность не регистрировалась при приеме

дозы 400 мг/сут. Все токсические явления легко контролировались и в целом препарат обладал хорошей переносимостью. Представляло интерес наблюдение, касавшееся 2 больных с прогрессирующим заболеванием, у которых через 4 мес и 5 мес после начала терапии была проведена эскалация дозы с 400 до 800 мг/сут и зарегистрированы частичный эффект и стабилизация соответственно.

В данном исследовании эффективность терапии оценивалась согласно RECIST критериям с использованием стандартных методов (КТ и МРТ), а также ПЭТ. При этом снижение метаболической активности опухоли, определяемое на 0, 8 и 28-й день терапии с помощью радиоактивного аналога глюкозы F-фтор-2-деокси-D-глюкозы (FDG), коррелировало с объективными эффектами или стабилизациями, зарегистрированными при КТ-исследовании на 8-й неделе лечения. Причем если медиана времени до наступления полной или частичной ремиссии (по данным КТ или МРТ) составляет 13 нед, то метаболический эффект может наблюдаться уже через 24–48 ч после начала терапии иматинибом [31]. Таким образом, в проблемных случаях ПЭТ может оказать существенную помощь клиницистам в правильной оценке результатов лечения.

В другом исследовании, проведенном в рамках II фазы, 147 пациентов были рандомизированы в две группы [10]. В первой группе иматиниб использовался в дозе 400 мг/сут, во второй — 600 мг/сут. Общая частота объективных эффектов составила 54%, стабилизаций — 28%. Непосредственные результаты лечения в обеих группах статистически не отличались. Медиана выживаемости на момент публикации не была достигнута, в то время как 1-летняя выживаемость составила 88%. Не отмечено это и в отношении продолжительности ремиссии при медиане наблюдения 24 нед после регистрации эффекта. У всех больных с имеющимися КТ/МРТ данными метаболическая активность опухоли, измеряемая ПЭТ, значительно снижалась уже через 24 ч от начала терапии. Частота и степень выраженности побочных реакций на лечение не зависели от дозовых режимов. Наиболее опасными осложнениями являлись интратуморальные (2,7%) и желудочно-кишечные (2,7%) кровотечения. В этом исследовании еще раз были подтверждены безопасность иматиниба и терапевтическая эффективность дозы 400 мг/сут.

Предварительные итоги последующих многоцентровых исследований III фазы, результаты которых были впервые представлены на ASCO в 2003 г., пока также указывают на равную эффективность двух дозовых режимов — 400 и 800 мг/сут [3, 34].

На сегодняшний день иматиниб считается стандартом лечения рецидивных и метастатических опухолей. Продолжительность жизни больных с диссеминированными GIST увеличилась более чем в 2 раза. Стандартная доза составляет 400 мг

в сутки. Молекулярные характеристики мутации (экзон, в котором произошли мутации) влияют на эффективность проводимой таргетной терапии. Наилучшие результаты достигаются при мутации в 11 экзоне для с-KIT, лечение неэффективно при отсутствии мутации с-KIT и PDGFR $\beta$ .

Длительность ремиссии при применении иматиниба представлена на основании результатов II фазы исследования (Blanke и соавт., 2006). Медиана наблюдения за 147 больными с нерезектабельными или диссеминированными GIST составила 52 мес, медиана длительности эффекта — 27 мес. Следует отметить, что при мутации в 11 экзоне с-KIT медиана выживаемости не достигнута, а при мутации в 9 экзоне она была значительно меньшей — 45 мес.

Отмена препарата (окончательная либо временная) показана при явной непереносимости или при выраженном прогрессировании болезни. Считается, что в последнем случае опухоль приобретает многоклональную природу и иматиниб контролирует основную массу новообразования. Для воздействия на нечувствительные очаги требуются иные подходы: возможны повышение дозы до 800 мг/сут (эффективно при мутации в 9 экзоне), хирургическое удаление растущих узлов, применение препаратов второй линии, радиочастотная термоабляция метастазов в печени.

Интересно, что метаболический эффект при назначении иматиниба фиксируется с помощью ПЭТ уже в первые сутки от начала терапии. В 4–5% случаев наступает полная регрессия опухоли, частичная ремиссия регистрируется в 47–67%, стабилизация болезни — в 18–32% от CD117-позитивных опухолей. Медиана до ответа на лечение составляет 12–15 нед, максимальный эффект в виде уменьшения опухоли в размерах обнаруживается через 4–6 мес. Именно этот срок считается наиболее приемлемым для попытки удаления GIST, которые до лечения иматинибом считались неоперабельными. Кроме того, максимальный эффект может наблюдаться и через год от начала терапии. Особенностью ответа на лечение следует считать тот факт, что при применении иматиниба отмечают распад внутри опухоли и появление кистозного компонента внутри нее. При этом возможно даже увеличение опухоли в размерах, что ошибочно может быть принято за прогрессирование процесса. Стандартом оценки ответа на терапию считается КТ с определением плотности опухоли. Иматиниб назначается амбулаторно, переносимость контролируется врачом осмотром и мониторингом анализов. Кооперированные исследования показывают, что при мутации в 9 экзоне может быть эффективна доза в 800 мг. Медиана до прогрессирования болезни составляет 18–26 мес.

Целесообразность назначения адъювантной терапии иматинибом после резекции локализованной GIST в настоящее время доказана ран-

Таблица 4

## Первичная локализация GIST, %

Локализация	Данные ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (n=18)	Данные зарубежных авторов
Желудок	50,0	70,0
Тонкая кишка	33,3	20,0
Толстая и прямая кишка	1,1 (прямая кишка)	5,0
Пищевод	0	<5,0
Внеорганный опухоль	5,6 (забрюшинное пространство)	Редко

доминированным клиническим исследованием (Z9001/ACOSOG) [Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 1097–1104]. Одна группа больных получала препарат в дозе 400 мг/сут, другая — плацебо. Лечение проводилось в течение года после операции. В результате показано, что по сравнению с плацебо иматиниб значительно повышал безрецидивную выживаемость (через год она составила 98% в группе иматиниба и 83% в группе плацебо). Сейчас иматиниб зарегистрирован для использования в адъювантном режиме (в России с октября 2009 г.). Проводятся также исследования по оценке его эффективности в неоадъювантном режиме с последующим хирургическим лечением.

Большое внимание уделяется изучению причин исходной и приобретенной резистентности к иматинибу. J. Fletcher и соавт., анализируя данные генетических и биохимических исследований у 26 больных с прогрессирующим течением заболевания, выделили 4 механизма рефрактерности к препарату [14]: сохраняющаяся активность с-KIT рецептора вследствие мутации его АТФ-связывающего (экзон 13) и тирозинкиназного (экзон 17) доменов; гиперэкспрессия с-KIT рецептора; активация альтернативной рецепторной тирозинкиназы, сопровождающаяся потерей экспрессии с-KIT; новые приобретенные точечные мутации с-KIT или PDGFR. При этом резистентность и прогрессирование процесса могут проявляться в виде как местного рецидива, так и отдаленных метастазов, чаще всего в печень.

Параллельно изучаются факторы прогноза эффективности и токсичности терапии иматинибом. Уже выделены клинические параметры, ассоциированные с высокими показателями выживаемости без прогрессирования, к которым на сегодняшний день относят хороший общий соматический статус пациента, высокий уровень гемоглобина и локализацию первичной опухоли в желудке [32].

Требует своего решения и ряд других клинических вопросов. Какова оптимальная продолжительность терапии иматинибом? Как влияет характер мутации на вероятность развития рецидива заболевания после хирургического лечения? Должен ли использоваться иматиниб у больных

при отсутствии мутации с-KIT? Каково место неоадъювантной терапии в комплексном лечении больных GIST? Вероятно, проводимые клинические исследования в скором будущем ответят на поставленные вопросы. Но уже сейчас можно с уверенностью сказать, что это один из первых позитивных примеров рационального использования в онкологии препарата с молекулярно-направленным действием, который открыл дорогу интенсивному клиническому изучению ингибиторов внутриклеточной передачи сигнала при других злокачественных новообразованиях.

Опыт лечения GIST в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко соответствует уровню ведущих клиник. Анализ общей выживаемости пациентов с GIST проведен за 8-летний период (2002–2010 гг.). Из 52 200 госпитальных случаев онкологических заболеваний, выявленных в исследуемые годы, на долю GIST пришлось 0,034 (n=18). Мужчин было 11 (61%), женщин — 7 (39%). У 3 пациентов (17%) диагностирована II стадия, у 14 (83%) — IV стадия заболевания. Медиана возраста пациентов — 64,5 года (от 54 до 73 лет). Первичная локализация GIST по данным ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и зарубежных авторов представлена в табл. 4.

Высокий уровень экспрессии тирозинкиназы с-KIT (CD117) отмечен в 61,1% случаев (+++), умеренный — в 38,9% (++). Оперативное лечение проведено у 94,4% больных (релапаротомии — 50%). Химиотерапия (доксорубин, дакарбазин) назначалась 3 пациентам — эффекта не отмечено ни в одном случае. Двое пациентов (11,1%) находятся под динамическим наблюдением. Таргетная терапия иматинибом проводится (или ранее проводилась) 16 из 18 больных (88,9%). Начальная суточная доза у всех пациентов составляла 400 мг. При прогрессировании болезни доза была увеличена до 800 мг/сут у 5 (27,8%) больных, до 600 мг/сут — у 2 (11,1%). Средняя длительность лечения — 19,9 мес (от 2 до 76 мес). Эффективность его оценивалась по состоянию на 28.02.2010 г. На фоне терапии достигнуто 16,7% полных и 16,7% — частичных ремиссий. Стабилизация заболевания отмечена также у 16,7% больных. Прогрессирование опухолевого процесса с летальным исходом — 33,3%,



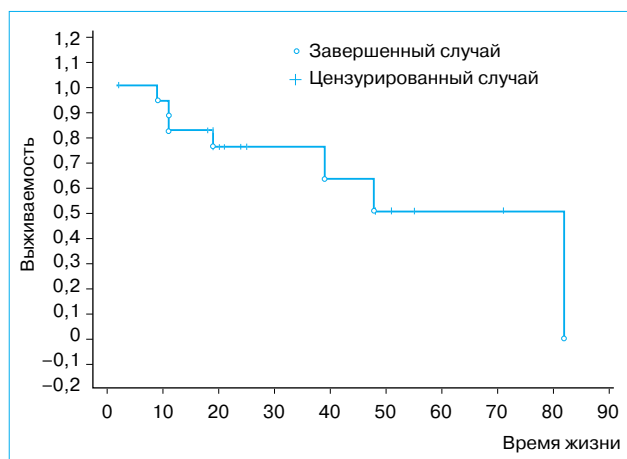


Рис. 2. Общая выживаемость больных GIST ( $n = 18$ )

без летального исхода — 16,7%. Таким образом, общий объективный ответ составил 50%, медиана общей выживаемости — 82 мес (рис. 2).

Побочные эффекты (редко миелосупрессия, диарея, усталость, судороги мышц, отеки периорбитальных областей, раздражение глаз, кашель) купировались временной отменой препарата, назначением диуретиков, глюкокортикостероидов и других препаратов симптоматической терапии. Госпитальное когортное исследование продолжается.

В настоящее время зарегистрирован новый таргетный препарат сунитиниб (Сутент®) для второй линии лечения GIST после развития резистентности к иматинибу. Сунитиниб, как и иматиниб, является низкомолекулярным селективным ингибитором активности рецепторов с тирозинкиназной активностью. Препарат ингибирует около 80 тирозинкиназных рецепторов, в том числе с-KIT и PDGFR $\alpha$ . Проведенные исследования показали, что применение сунитиниба после иматиниба при GIST существенно увеличивало время до прогрессирования процесса (27 нед против 6 нед), объективная регрессия отмечена у 7–9% больных [11]. Причем, по данным другого исследования [15], клинический эффект сунитиниба (частичная регрессия или стабилизация заболевания минимум на 6 мес) наблюдается при трех наиболее распространенных первичных генотипах GIST: мутации в экзоне 9 KIT (58%), экзоне 11 KIT (34%), и

диком KIT/ PDGFR $\alpha$  (56%). Продолжительность жизни без прогрессирования статистически значимо больше у больных с первичной мутацией в экзоне 9 KIT или с диким генотипом по сравнению с теми, у кого обнаружена мутация в экзоне 11 KIT. Такая же картина наблюдалась и в отношении общей продолжительности жизни. Продолжительность жизни без прогрессирования и общая продолжительность жизни были больше при вторичных мутациях в экзонах 13 и 14 KIT.

Планируется применение новых таргетных препаратов (AMG 706, витайксин, нилотиниб, сорафениб, IPI-504, дазатиниб, AZD2171, XL820), эффективных при повторных мутациях генов у пациентов с GIST.

Таким образом, диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения за последние 10 лет благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли. Таковыми являются конституционные активированные мутации KIT- и PDGFR $\alpha$ -тирозиновой киназы. Новые открытия в области клиники, молекулярной биологии, иммуногистохимии, изучение морфологических особенностей с верификацией стадий болезни, а также разработка адекватной тактики хирургического лечения GIST позволили внедрить в практику новые подходы в дифференциальной диагностике данной группы опухолей и их лечении. Эти открытия способствовали разработке ингибитора тирозинкиназы, иматиниба, который доказал правомерность концепции о молекулярно-направленной терапии при опухолях. Несмотря на то, что полный ответ на иматиниб удается получить достаточно редко, в большинстве случаев был достигнут частичный ответ или стабилизация заболевания. На фоне терапии иматинибом показано преимущество в сроках выживаемости пациентов с GIST. Новый таргетный препарат сунитиниб, зарегистрированный во второй линии лечения GIST после развития резистентности к иматинибу, позволил увеличить выживаемость этой категории больных. Разработка новых препаратов откроет еще большие горизонты с целью улучшения прогноза жизни при GIST.

#### Список литературы

1. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение)/ Практические рекомендации. — М., 2008. — 53 с.
2. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST): Клиническая монография. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. — 40 с.
3. Benjamin R., Rankin C., Fletcher C. et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 22. — P. 3271.
4. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. Конференция по подходам к терапии гастроинтестинальных стромальных
- опухолей, 20–21 марта 2004 г. при поддержке ESMO. Отчет по результатам конференции // Ann. Oncol. — 2005. — Vol. 16. — P. 566–578.
5. Cohen M.H., Johnson J.R., Pazdur R. Заключение, принятое управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США: полное подтверждение применения таблетированной формы иматиниба мезилата (STI571; Gleevec) // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — P. 12–19.
6. Dagher R., Cohen M., Williams G. et al. Заключение: терапия иматинибом мезилатом у пациентов с метастатическими и/или нерезектабельными злокачественными стромальными опухолями // Clin. Cancer Res. — 2002. — Vol. 8. — P. 3034–3038.

7. D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C. Новые данные о структуре и терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Cancer Control*. — 2005. — Vol. 12. — P. 44–56.
8. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al. 200 клинических случаев гастроинтестинальных стромальных опухолей: рецидивы и прогностические факторы, влияющие на выживаемость // *Ann. Surg.* — 2000. — Vol. 231. — P. 51–58.
9. Demetri G., Benjamin R., Blanke C.D. et al. NCCN доклад: оптимальная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST) — расширение и усовершенствование NCCN клинических рекомендаций // *JNCCN*. — 2004. — Vol. 2 (suppl. 1). — P. 1–26.
10. Demetri G., von Mehren M., Blanke C. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 472–480.
11. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1329–1338.
12. Dewar A.L., Cambareri A.C., Zannettino A.C. et al. Рецептор c-fms макрофагального колониестимулирующего фактора — новая цель для применения иматиниба // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — P. 3127–3132.
13. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Постановка диагноза гастроинтестинальных стромальных опухолей: общность подходов // *Hum. Pathol.* — 2002. — Vol. 33. — P. 459–465.
14. Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S. et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 3275.
15. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 5352–5359.
16. Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J., Fletcher J.A. Биологические и генетические аспекты гастроинтестинальных стромальных опухолей: KIT активация и цитогенетические изменения // *Hum. Pathol.* — 2002. — Vol. 33. — P. 484–495.
17. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Мутация C-KIT гена с экспрессией функции при гастроинтестинальных стромальных опухолях человека // *Science*. — 1998. — Vol. 279. — P. 577–580.
18. Huizinga J.D., Thuneberg L., Kluppel M. et al. Связь W/KIT гена, интерстициальных клеток Кахаля и интестинальной пейсмейкерной активности // *Nature*. — 1995. — Vol. 373. — P. 347–349.
19. Isozaki K., Terris B., Belghiti J. et al. Мутация киназного домена KIT гена при наследственных формах гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 157. — P. 1581–1585.
20. Joensuu H. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17 (suppl. 10). — P. 280–286.
21. Joensuu H., Fletcher C., Dimitrijevic S. et al. Терапия злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Lancet Oncol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 655–664.
22. Majumder S., Brown K., Qiu F.H., Besmer P. C-KIT белок, трансмембранная киназа: способы выявления и характеристика // *Mol. Cell Biol.* — 1988. — Vol. 8. — P. 4896–4903.
23. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: последние данные об их биологии // *Hum. Pathol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1213–1220.
24. Mol C.D., Dougan D.R., Schneider T.R. et al. Структурное обоснование аутоингибирования и STI-571 ингибирование c-KIT тирозинкиназы // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 31655–31663.
25. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M. et al. Наследственные формы гастроинтестинальных стромальных опухолей с мутацией KIT гена // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 19. — P. 323–324.
26. Orosz Z., Tornoczky T., Sapi Z. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клиническая картина и иммуногистохимическое исследование у 136 пациентов // *Pathol. Oncol. Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 11–21.
27. Pawson T. Регуляция и мишени тирозинкиназных рецепторов // *Eur. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 38 (suppl. 5). — P. 3–10.
28. Sakurai S., Hasegawa T., Sakuma Y. et al. Миксоидная эпителиоидная гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) с инфильтрацией тучными клетками: тип гастроинтестинальной стромальной опухоли с мутациями гена альфа рецептора тромбоцитарного фактора роста // *Hum. Pathol.* — 2004. — Vol. 35. — P. 1223–1230.
29. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. CD117: чувствительный маркер гастроинтестинальных стромальных опухолей является более специфичным, чем CD34 // *Mod. Pathol.* — 1998. — Vol. 11. — P. 728–734.
30. Sommer G., Agosti V., Ehlers I. et al. Исследование гастроинтестинальных стромальных опухолей на моделях мышей с использованием прицельной мутации KIT рецептора тирозинкиназы // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100. — P. 6706–6711.
31. Van den Abbeele A.D. for the GIST Collaborative PET Study group at OHSU; F18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 20. — P. 362.
32. Van Glabbeke M., Verweij J., Casali P. et al. Prognostic factors of toxicity and efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib: a study of the EORTC-STBSG, ISG and AGITG // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 3286.
33. Van Oosterom A.T., Judson I.R., Verweij J. et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 38 (suppl. 5). — P. 83–87.
34. Verweij J., Casali P., Zalcberg J. et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors: interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 3272.
35. Wardelmann E., Hrychyk A., Merkelbach-Bruse S. et al. Взаимосвязь между мутацией гена рецептора альфа тромбоцитарного фактора роста и первичной желудочной локализацией и эпителиоидной или смешанной клеточной морфологией гастроинтестинальных стромальных опухолей // *J. Mol. Diagn.* — 2004. — Vol. 6. — P. 197–204.
36. Wasag B., Debiec-Rychter M., Pauwels P. et al. Оценка различия экспрессии мутантных изоформ KIT/PDGFR при эпителиоидных или смешанных формах при гастроинтестинальных стромальных опухолях зависит преимущественно от размера опухоли // *Mod. Pathol.* — 2004. — Vol. 17. — P. 889–894.
37. Williams D.E., Eisenman J., Baird A. et al. Определение лиганда для c-KIT протоонкогена // *Cell*. — 1990. — Vol. 63. — P. 167–174.

В представленной статье использованы фотографии из коллекции И.А. Казанцевой и О.А. Ануровой.

УДК 616.34-009.11-053.9

## Особенности диагностики и лечения запоров у лиц пожилого возраста

А.В. Калинин, Л.И. Буторова

(Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

### Features of diagnostics and treatment of constipation at patients of elderly age

A.V. Kalinin, L.I. Butorova

**Цель обзора.** Показать особенности диагностики и лечения запоров у лиц пожилого возраста.

**Основные положения.** Запоры встречаются у 40% лиц старше 60 лет. К факторам риска развития запоров у лиц пожилого возраста относят: изменение характера питания (уменьшение в рационе пищевых волокон); малоподвижный образ жизни (вынужденное соблюдение постельного режима); сопутствующие заболевания (эндокринные, неврологические, психические нарушения – депрессия, деменция); лекарственно-индуцированные запоры; возрастные изменения толстой кишки. В основе диагностической концепции лежит положение, что запор – не болезнь, а лишь симптом. Диагностические мероприятия должны быть направлены на распознавание этиологии и типа запора. Лечение следует строить исходя из основного заболевания, а также с учетом возраста пациента. Основные направления лечения: диета, расширение режима двигательной активности, слабительные. В обзоре дана характеристика основных типов слабительных препаратов, которые используются у лиц пожилого возраста при запорах различного происхождения.

**Заключение.** Запоры у больных пожилого возраста встречаются достаточно часто и могут отягощать состояние пациента. Комплексное лечение запоров существенно улучшает качество жизни больных.

**Ключевые слова:** запор, пожилой возраст.

**The aim of review.** To demonstrate features of diagnostics and treatment of constipation at patients of elderly age.

**Original positions.** Constipation is present at 40% of persons at the age of 60 years and older. Risk factors of constipation at people of elderly age include: change of pattern of nutrition (decrease of alimentary fibers content in ration); still lifestyle (compelled bed rest); presence of concomitant diseases (endocrine, neurologic, mental disorders – depression, dementia); drug-induced constipations; age-related changes of the large intestine. Diagnostic concept is based on the position, that constipation is not a disease, but is just a symptom. Diagnostic actions should be aimed to recognition of etiology and type of constipation. Treatment should be provided according to the basic disease, and the age of patient. Main components of treatment are: diet, broadening of physical activity regimen, purging. Review presents characteristics of basic types of laxatives that are used at patients of elderly age at constipations of various origin.

**Conclusion.** Constipation at patients of elderly age is quite frequent and can aggravate general state of the patient. Complex treatment of constipation essentially improves quality of life of patients.

**Key words:** constipation, elderly age.

Запор рассматривают как болезнь века, как болезнь цивилизации. Запоры, встречающиеся у 40% лиц старше 60 лет, существенно влияют на качество жизни, снижают производительность труда, что делает эту патологию и соответственно выбор оптимальной терапии с позиций ее эффективности и безопасности весьма важной социально-экономической проблемой [3, 6, 10].

Страдают запорами более 25% взрослого населения, чаще женщины. Около 50% населения старше 65 лет используют слабительные [6, 21]. Этот синдром настолько часто встречается и настолько отягощает состояние миллионов людей во всем мире, что вопросы изучения причин развития и лечения запоров остаются постоянно актуальными. Особенно актуальна эта проблема для специалистов геронтологического и гериатрического профиля, но работ по изучению и лечению запоров у больных пожилого возраста в современной литературе очень мало. В то же время хорошо известно, что плохое качество жизни пожилых и стариков во многом определяется именно частыми упорными запорами [4, 9, 16].

Запор определяется как нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации (по сравнению с индивидуальной физиологической нормой) или в систематическом, недостаточном опорожнении кишечника.

Анализируя жалобы больных с запорами, целесообразно давать клиническую оценку симптомов, по мере возможности их объективизируя.

**Консистенция кала.** В настоящее время имеются возможности получения цифровых величин с помощью пенетрометра. Твердый кал содержит 40–60% жидкости, нормальный — около 70%, жидкий — около 95%. Таким образом, содержание воды определяет консистенцию кала.

**Масса кала** индивидуальна и широко варьирует у разных людей в разных странах. Средняя ежедневная масса кала у здоровых лиц в Великобритании и США составляет 100–200 г, в сельских местностях Уганды — 470 г, у здоровых индийцев — 311 г.

**Затруднения при дефекации.** Этот термин обозначает наличие каловых масс в прямой кишке и невозможность их изгнать, несмотря на длительные повторные натуживания. Некоторые больные применяют ручное пособие для осуществления дефекации. Эти проблемы усугубляются при наличии мелкого твердого кала. Трудности в эвакуации каловых масс из прямой кишки могут быть связаны с ощущением неполного опорожнения, например при синдроме опущения промежности.

**Нерегулярная дефекация.** В разных популяциях ритм дефекации разный, и поэтому понятие нормы определить трудно. Наблюдения показывают, что в западных странах у большинства людей акт дефекации происходит каждый день.

В клиническом отношении рационально констатировать акты дефекации в неделю и считать нижним пределом нормы 2 испражнения в этот срок.

Чаще запор бывает хроническим. О хроническом запоре говорят, если эти симптомы продолжают более 6 нед. Запоры могут развиваться остро. Острый запор — отсутствие стула в течение нескольких суток вследствие механической или динамической непроходимости. Кроме того, выделяют временные запоры (продолжаются менее 3 мес), связанные с изменением условий быта и характера пищи, эмоциональным стрессом, депрессией, беременностью, длительным постельным режимом, приемом различных лекарственных препаратов [18].

### Причины запоров

Запор как симптом встречается при многих патологических состояниях, приводящих к нарушениям продвижения химуса по толстой кишке, чрезмерному уплотнению каловых масс, ослаблению позывов к дефекации.

Причиной запора прежде всего являются болезни и повреждения ободочной и прямой кишки, а также многочисленные заболевания других органов и систем, метаболические нарушения, приводящие к расстройству моторной функции кишечника (табл. 1).

К факторам риска развития запоров у лиц пожилого возраста относят:

- изменение характера питания;
- малоподвижный образ жизни;
- сопутствующие заболевания;
- лекарственно-индуцированная патология;
- возрастные изменения толстой кишки.

**Алиментарные факторы.** К запору приводит уменьшение объема кала. У пожилых это чаще всего связано с сокращением объема потребляемой пищи, особенно уменьшением в рационе пищевых волокон, а также со снижением потребления воды и вследствие этого дегидратацией, уменьшением содержания воды в кале.

**Малоподвижный образ жизни.** В пожилом возрасте существенно снижается объем физической нагрузки, необходимой для нормального функционирования кишечника. Вынужденное соблюдение постельного режима практически всегда сопровождается запорами.

**Сопутствующие заболевания.** Снижению двигательной активности способствуют сопутствующие заболевания: эндокринные сдвиги, неврологические нарушения — инсульт, психические расстройства — депрессия, деменция.

**Лекарственно-индуцированные запоры.** С наличием сопутствующих заболеваний связан необходимый прием лекарственных препаратов, которые могут способствовать развитию запоров. К таким препаратам, наиболее часто назначаемым пожилым



Таблица 1

## Основные причины запоров

Запоры при колоректальных заболеваниях	Запоры, вызванные внекишечными заболеваниями
<p>I. <i>Функциональные расстройства</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• функциональные запоры</li> <li>• <i>синдром раздраженного кишечника</i> (СРК) с преобладанием запоров</li> <li>• инертная ободочная и прямая кишка</li> </ul> <p>II. <i>Органический запор</i> (развивается при структурных поражениях кишечника):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• заболевания аноректальной зоны <ul style="list-style-type: none"> <li>— пролапс прямой кишки</li> <li>— ректоцеле</li> <li>— мегаколон</li> <li>— анизм (диссинергия тазового дна)</li> </ul> </li> <li>• аганглиоз (нарушения мышечно-кишечного сплетения) <ul style="list-style-type: none"> <li>— врожденный — болезнь Гиршпрунга</li> <li>— приобретенный — болезнь Чагаса</li> </ul> </li> <li>• заболевания ободочной кишки <ul style="list-style-type: none"> <li>— стриктуры толстой кишки</li> <li>— рак и доброкачественные опухоли толстой кишки</li> <li>— удлиненная толстая кишка</li> <li>— мегаколон и другие заболевания</li> </ul> </li> </ul>	<p>I. <i>Рефлекторные</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• язвенная болезнь,</li> <li>• холецистит и др.</li> </ul> <p>II. <i>Эндокринные и метаболические</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• микседема</li> <li>• сахарный диабет</li> <li>• порфирия</li> </ul> <p>III. <i>Нейрогенные</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• заболевания спинного мозга</li> <li>• паркинсонизм</li> </ul> <p>IV. <i>Системные заболевания</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• миопатия</li> <li>• склеродермия</li> </ul> <p>V. <i>Психогенные</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• психопатии</li> <li>• шизофрения</li> </ul> <p>VI. <i>Лекарственные</i> (холинолитики, ганглиоблокаторы, препараты железа, мочегонные, седативные и др.)</p>

пациентам, относят опиаты, наркотические анальгетики, нейролептики, транквилизаторы, спазмолитики, цефалоспорины, диуретики, противопаркинсонические, антигипертензивные средства, препараты железа, антациды, содержащие гидроокись алюминия или карбонат кальция, и др.

*Возрастные изменения толстой кишки и заболевания аноректальной области.* В их числе: уменьшение нейронов в миоэнтеральных сплетениях, изменение продукции кишечных пептидов, склероз и увеличение соединительной ткани во внутреннем сфинктере прямой кишки, снижение давления в просвете кишки в покое и вследствие этого замедление скорости транзита более 68 ч. С возрастом учащаются заболевания аноректальной области: геморрой, анальные трещины, прокталгии, механическое сдавление прямой кишки извне. Аноректальные расстройства (обструкция дефекации) — частые причины запоров у лиц пожилого возраста [2, 25].

Еще один важный механизм развития запора — привычка подавлять позыв к дефекации, что может привести к хроническому перерастяжению прямой кишки, снижению эфферентных сигналов и развитию так называемых привычных запоров. Вследствие нарушения афферентной фазы дефекационного рефлекса развивается атония прямой кишки, так как позыв к дефекации возникает лишь при ее перерастяжении. При утрате афферентной фазы рефлекса происходит увеличение объема прямой кишки, атония ее стенки. В результате позыв появляется только при перерастяжении кишки большим количеством кала. Это состояние получило название «мегаректум» или «инертная прямая кишка». При запоре часто усилены непро-

пульсивные сегментирующие движения толстой кишки, которые не способствуют продвижению кала, а лишь его перемешивают [6, 24].

В зависимости от ведущего патофизиологического механизма развития обстипационного синдрома всех пациентов, страдающих запорами, можно разделить на две группы: с медленным транзитом по толстой кишке и с нарушенным актом дефекации. Кроме того, различают функциональный и органический запоры, кишечные и внекишечные обстипации, первичные, вторичные, идиопатические запоры [2, 12, 19].

### Диагностика

В основе диагностической концепции должно лежать положение о том, что запор — не болезнь, а лишь симптом. В клинической практике постановка диагноза базируется на двух или нескольких основных признаках, к которым относятся:

- снижение частоты дефекации (задержка опорожнения кишечника более чем на 2–3 сут);
- ощущение неполного опорожнения после дефекации;

- изменение консистенции и формы стула (отдельные твердые комочки, напоминающие орехи, или формирующие «колбаску» с неровной как бы потрескавшейся поверхностью);

- выделение при дефекации небольшого количества (менее 35 г/день) плотных сухих каловых масс, травмирующих область анального отверстия;

- необходимость натуживания во время акта дефекации (более 25% продолжительности опорожнения).

Таблица 2

## Этапы диагностического процесса при синдроме запора

I этап	II этап
<p>Оценка жалоб, анамнеза (длительность запоров, частота и характер дефекации с/без натуживания, скорость — время опорожнения, боли в заднем проходе, чувство неполного опорожнения, патологические выделения с испражнениями). Стандартные исследования по органам и системам с целью исключения вторичных запоров:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• осмотр перианальной области;</li> <li>• пальцевое исследование прямой кишки с оценкой тонуса анального сфинктера в покое, при сжатии, попытке эвакуации. При пальцевом исследовании следует исключить анальную трещину, опухоль в пределах достижимой пальцем зоны, геморроидальные узлы, стриктуру ануса;</li> <li>• общеклинические, биохимические исследования крови, кала, мочи;</li> <li>• ректосигмоскопия;</li> <li>• обзорный снимок брюшной полости в вертикальной проекции (при остром запоре);</li> <li>• ирригоскопия и/или колоноскопия (обязательно в возрасте старше 40 лет, при отягощенном семейном анамнезе)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование электролитов, кальция, гормонов щитовидной железы</li> <li>• Оценка кишечного транзита с использованием рентгенопозитивных маркёров</li> <li>• Аноректальная манометрия</li> <li>• Рентгеноскопия дефекации (дефекационная проктография)</li> <li>• Биопсия прямой кишки для диагностики аганглиоза</li> <li>• Исследование промежностной чувствительности</li> <li>• УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы</li> <li>• ЯМР позвоночника</li> <li>• Консультации специалистов: <ul style="list-style-type: none"> <li>— эндокринолога,</li> <li>— гинеколога,</li> <li>— уролога,</li> <li>— психиатра,</li> <li>— невропатолога</li> </ul> </li> </ul>

Диагностические мероприятия должны быть направлены на распознавание этиологии и типа запора. Полиэтиологичность симптома иногда делает крайне сложной постановку диагноза на нозологическом уровне. В связи с этим процесс диагностики принято условно делить на два этапа (табл. 2).

На *I этапе* диагностический поиск направлен на выявление наиболее частых причин запора (употребление недостаточного количества пищи и воды, гиподинамия, длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на перистальтику) и на исключение органической патологии (опухолевой или воспалительной этиологии), аномалий развития и положения толстой кишки.

На *II этапе* проводится окончательное разграничение запоров на первичные и вторичные, оценивается топография стаза — колостаз, проктостаз, устанавливается преобладающий тип моторных нарушений — гипер- или гипокинетический, продолжается дифференциальная диагностика. В случае возникновения запоров у пожилых пациентов прежде всего необходимо исключить колоректальный рак.

При отсутствии данных за органическое заболевание кишечника и исключении других причин запор чаще всего связывают с синдромом раздраженного кишечника или расценивают как функциональный запор (Римские критерии III: Международный консенсус по функциональным гастроинтестинальным расстройствам, 2005) [7, 11, 20, 24].

### Особенности лечения запоров у лиц пожилого возраста

Лечение запора должно строиться исходя из основной патологии, устранения по возможности причины его развития, а также с учетом возраста пациента. Если этиологическое лечение недостаточно эффективно, для улучшения качества жизни и предотвращения возможных осложнений проводится симптоматическая терапия, включающая назначение слабительных препаратов. Следует учитывать, хронический это запор или эпизодический.

### Лечение хронического запора

Лечение запора представляет собой непростую задачу. Ее усложняет привыкание к систематическому употреблению слабительных средств, нередко наблюдающееся у этих больных. Особенно часто с данной проблемой врачи сталкиваются при лечении лиц пожилого возраста. Необходимо убедить больного отказаться от вредной привычки систематически делать себе клизмы и научить регулировать стул с помощью питания, правильного пережевывания пищи, а также рекомендовать более подвижный образ жизни [22].

Перед назначением медикаментозной терапии пациентам с хроническим запором обязательно предлагается попытаться наладить опорожнение кишечника, используя «традиционные, физиологические» способы стимуляции дефекации: обогащение рациона пищевыми волокнами, увеличение количества принимаемой жидкости до 1,5–2 л

в день, расширение двигательной активности. По возможности надо отменить (или заменить другими) препараты, способные вызывать или усиливать запоры [12, 13].

При подборе диетического режима необходимо включать в рацион питания молоко, творог, кефир, йогурты, супы-пюре, каши из овсяной, гречневой, манной круп, продукты, богатые растительными пищевыми волокнами. Следует ежедневно потреблять не менее 7 порций (~500 г) овощей, фруктов, ягод, зелени, бобовых, орехов в сыром и обработанном виде. Содержание пищевых волокон на 100 г продукта: бобы, горох — 17,0; овсяные хлопья — 10,0; миндаль — 10,0; соя — 12,0; отруби — 48,0. Пища должна приниматься равными порциями каждые 3 ч — с 8 ч утра до 8 ч вечера. Количество соли должно быть ограничено до 2 г.

Использование одного диетического лечения может оказаться безрезультатным при запоре, обусловленном подавлением позывов на опорожнение кишечника. В подобных случаях терапия должна быть направлена на восстановление рефлекса на дефекацию.

Наиболее эффективной является методика, основывающаяся на том факте, что прием пищи служит главным физиологическим стимулятором моторной активности ободочной кишки (форсированная перистальтика толстой кишки, обеспечивающая продвижение содержимого по направлению к прямой кишке возникает после приема пищи и длится 30 мин).

Пациенту рекомендуют по утрам натощак выпивать 1–1,5 стакана прохладной воды (с сахаром, лимоном, солью, медом, вареньем) или минеральной воды (Ессентуки № 4, № 17, баталинская, славяновская), можно выпить фруктовый или овощной сок, лимонад. Через 30 мин после завтрака больной идет в туалет и пытается, натуживаясь, вызвать дефекацию (в течение 5–10 мин). Для лучшего участия в натуживании мышц брюшного пресса целесообразно, чтобы бедра были притянуты к животу (можно поставить под ноги скамеечку), или сесть на корточки. Дефекация облегчается в положении больного сидя на унитазе наклонившись вперед, чтобы можно было сильнее согнуть ноги в коленях.

Перед каждым запланированным актом дефекации целесообразно выполнять (в течение 5–10 мин) физические упражнения, способствующие стимуляции опорожнения толстой кишки: массаж брюшной стенки по часовой стрелке, сжатие и расслабление сфинктера прямой кишки, ритмичное втягивание заднего прохода и передней брюшной стенки при вдохе с быстрым выталкиванием при выдохе и др.

Если вызвать стул после первого приема пищи не удастся, больной должен отказаться от попытки еще раз в течение дня опорожнить кишку.

А на следующий день он вновь выполняет все вышеперечисленные рекомендации, дополняя их введением в прямую кишку суппозитория (дुльколакс или свеча с глицерином). Эти препараты оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку прямой кишки и рефлекторным путем стимулируют дефекацию. Через 3–5 дней свечи отменяют, далее пациент продолжает лечение по восстановлению рефлекса на дефекацию. Даже у пожилых пациентов эта методика дает положительный результат более чем в 85% случаев в течение 8 дней.

К немедикаментозным методам терапии относят и «биофидбэк-терапию» (biofeedback), нацеленную на выработку и поддержание эффективного натуживания при позыве на дефекацию. В этих целях в задний проход вводят баллон, соединенный с устройством для записи создаваемого в нем давления, больной видит на мониторе давление, которое создается при сжимании и расслаблении сфинктера [15].

Общие советы пациенту, страдающему запорами:

- не игнорировать позывы на дефекацию;
- стараться осуществлять дефекацию каждый день в одно и то же время;
- избегать чрезмерного натуживания — это усугубляет расстройства дефекации;
- избегать длительного пребывания в туалете;
- стремиться к испражнению мягкого, легко выделяющегося кала 1 раз в 1–2 дня.

Основным критерием эффективности терапии является достижение нормальной консистенции кала и частоты дефекаций 1 раз в 1–2 дня без затруднений [13]. Если немедикаментозная терапия оказывается неэффективной, прибегают к назначению слабительных средств. Эффективность различных групп слабительных препаратов целесообразно оценивать с учетом данных о степени ее доказательности [3, 14].

**Слабительные средства.** Назначение слабительных препаратов традиционно рассматривается как вынужденная мера. Однако есть категории больных и при том довольно многочисленные, особенно среди лиц пожилого возраста, которые решительно не могут обходиться без приема послабляющих средств [21, 23].

Слабительные показаны для облегчения болезненной дефекации, когда напряжение при испражнении отягощает состояние пациента (например, при геморрое, трещинах заднего прохода, крупных грыжах, после инсульта, недавно прооперированным больным), при запорах лекарственного происхождения, перед операцией или исследованием кишечника, лицам пожилого и старческого возраста.

По основной направленности действия слабительные средства разделяются на несколько групп.

- Балластные — диетические отруби, метилцеллюлоза, плоды подорожника (псиллиум — мукофальк).

- Осмотические:

- осмотические соли — магнезии сульфат, магнезии гидроокись, магнезии цитрат, натрия фосфат, натрия сульфат (глауберова соль);

- осмотические сахара — сорбитол, маннитол, лактитол;

- макроголи — полиэтиленгликоль;

- плохо абсорбируемые ди- и олигосахариды (пребиотики) — лактулоза.

- Стимулирующие секрецию и действующие непосредственно на эпителий, нервные окончания или мышечный аппарат кишки:

- поверхностно-активные вещества: соли желчных кислот, докүзаты (дикотилсульфосукцинат), пикосульфат натрия (гутталакс);

- производные дифенолэтана — фенолфталеин, бисакодил (дульколакс);

- антраквіноиды — препараты алкалоидов сенны (сенаде, агиолак и др.).

- Смягчающие (любриканы) — минеральные масла (жидкий парафин).

**Балластные слабительные.** Выполняют функцию пищевых волокон: увеличивают чувство насыщаемости и наполнения *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) при низкой калорийности, способствуют усилению перистальтики, увеличивают массу стула, размягчают его, нормализуют транзит кала по кишечнику, характеризуются как источник витаминов, минеральных веществ, антиоксидантов, биологически активных компонентов пищи, уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний, способствуя выведению холестерина, уменьшают риск рака органов пищеварения.

К балластным слабительным относится псиллиум — мукофальк. Мукофальк — препарат гидрофильных пищевых волокон из наружной оболочки семян подорожника овального, содержащий стандартизированную дозу высококачественных пищевых волокон сбалансированного состава. Кроме того, псиллиум на 80% состоит из гелеобразующей и быстро-ферментируемой фракции, которая в ЖКТ образует защитную слизь и обладает пребиотическим действием [4, 13, 16].

**Осмотические слабительные.** Способствуют замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого, не всасываются, не метаболизируются, не вызывают привыкания, помогают восстановлению естественных позывов на дефекацию. К группе осмотических слабительных относятся лактулоза (дюфалак) и макрогол (полиэтиленгликоль — форлак).

Лактулоза — синтетический дисахарид (производное галактозы и фруктозы), не существующий в природе, поэтому к нему нет специфических ферментов у человека. В толстой кишке под воздействием микрофлоры превращается в моноса-

хариды, затем в молочную и уксусную кислоты, понижая pH внутри кишки. Стимулирует рост лакто- и бифидобактерий, т. е. является пребиотиком. Подавление абсорбции жидкости ведет к увеличению объема стула и ускорению транзита. Доза индивидуальна — 35–40 мл в день. Не требует приема дополнительного объема жидкости. Препарат не противопоказан при сахарном диабете [1, 4, 13].

Макрогол (полиэтиленгликоль — форлак) — инертный, водорастворимый гидрофильный, линейный полимер оксида этилена. Макроголи с молекулярной массой 3000 и 4000 с 1989 г. используются как слабительные. Высокая гидрофильность диктует необходимость приема с водой и вместе с пищей. Способствует увеличению объема стула. Обеспечивает физиологический акт дефекации. Может применяться беременными, больными ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом.

*Слабительные, стимулирующие секрецию и действующие непосредственно на эпителий, нервные окончания или мышечный аппарат кишки.* Первое место среди них занимает бисакодил (дульколакс). Дульколакс — пролекарство: взаимодействие ацетилаз микрофлоры кишечника со специальной pH-чувствительной оболочкой препарата обеспечивает высвобождение действующего вещества — бифенола в толстой кишке. Это единственное стимулирующее слабительное из группы бифенолов, обладающее местным действием, что обеспечивает минимальные потери жидкости, электролитов и способствует нормализации стула. Препарат раздражает рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливает перистальтику. Стимулирует выделение воды и электролитов в просвет кишечника и блокирует их реабсорбцию. Практически не всасывается в ЖКТ.

Преимущество дульколакса в предсказуемости эффекта, в точном и быстром действии, удобстве употребления. Эффективность и безопасность доказана многочисленными клиническими исследованиями и длительным опытом применения [3, 9, 10].

Бисакодил (дульколакс) выпускается в драже и свечах. Начало действия определяется высвобождением активной субстанции в толстой кишке. При приеме внутрь действие начинается через 6–12 мин, при ректальной форме введения — примерно через 30 мин.

*Антраквіноиды* — препараты алкалоидов сенны (сенаде, агиолак и др.). Антрахиноны действуют преимущественно в толстой кишке, они усиливают перистальтику за счет химического раздражения рецепторов интрамуральных ганглиев стенки толстой кишки, а также способствуют умеренной секреции солей в просвет кишки и ингибируют всасывание воды. Препараты этой группы являются контактными слабительными,



их активные субстанции высвобождаются преимущественно в толстой кишке под влиянием бактериальных ферментов. Длительный прием больными пожилого возраста препаратов этой группы может привести к нежелательным эффектам — дистрофическим и некробиотическим изменениям слизистой оболочки, скоплению макрофагов, нагруженных пигментом (включающим метаболиты слабительного), и развитию меланоза толстой кишки. Клиника диареи, гипогликемии и других электролитных нарушений. При заполнении барием кишка расширена, расплывчата, без характерной гаустрации, с псевдостриктурами (катартическая кишка). В ряде стран, в частности в США, такие слабительные полностью изъяты из аптечной сети [7–9, 27].

**Лечение временных, эпизодических запоров.** У лиц пожилого возраста при наличии сопутствующих заболеваний, требующих постельного режима и приема лекарственных препаратов, снижающих моторику кишки, закономерно развивается запор.

Больные с тяжелыми заболеваниями центральной и периферической нервной системы нуждаются в особом подходе, наблюдении и уходе с постоянным контролем за деятельностью кишечника. В качестве иллюстрации приводим наше наблюдение.

Больная Ф., 62 лет, поступила в районную больницу по поводу геморрагического инсульта. Не контактна, речь отсутствует. На 19-й день пребывания в стационаре возникло кишечное кровотечение. При ректороманоскопии обнаружен язвенный дефект прямой кишки диаметром до 4 см. Хотя биопсия не проводилась, диагностирован рак прямой кишки. Больная переведена в Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко. При подготовке к эндоскопическому исследованию из прямой кишки удален крупный, размером 4×5 см, каловый камень. При осмотре наличие язвенного дефекта подтверждено (пролежень вследствие давления каловым камнем), по данным биопсии опухоль не выявлена. Через 2 нед проведено контрольное ректороманоскопическое исследование, обнаружены только рубцовые изменения на месте бывшей язвы. В данном случае отсутствие контроля за деятельностью кишечника у неконтактной больной привело к серьезному осложнению — образованию трофической язвы прямой кишки с кровотечением.

Одним из лучших препаратов для быстрого опорожнения кишечника является дульколак (бисакодил) в форме свечей. Наш опыт применения свечей дульколак (10 мг) при запорах у пациентов с заболеваниями центральной и периферической нервной системы включал 101 наблюдение. В исследовании участвовали две группы больных: 1-я группа — 55 пациентов с заболеванием

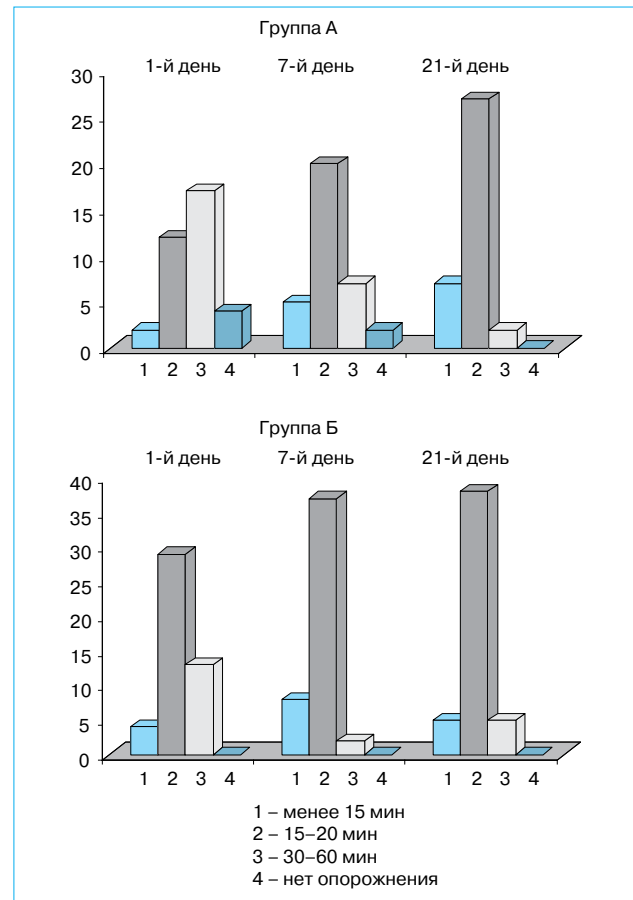


Рис. 1. Опорожнение кишечника после введения суппозитория (дульколак 10 мг)

ями центральной нервной системы (ишемический инсульт — 15, геморрагический инсульт — 15, болезнь Паркинсона — 10, опухоль головного мозга — 5, травма — 10), средний возраст 67 лет; 2-я группа — 46 пациентов с заболеваниями спинного мозга (ущемленная грыжа диска — 33, травма позвоночника — 8, сдавление спинного мозга экстрамедуллярными опухолями — 5), средний возраст 61 год. В исследование не включались: пациенты с органическими заболеваниями толстой и прямой кишки в анамнезе (колоректальный рак, дивертикулит с кровотечением, язвенный колит и болезнь Крона, ишемический колит).

По характеру нарушений опорожнения кишечника выделены две группы больных: группа А — отсутствие позывов на дефекацию — 43 человека и группа Б — сохранение позывов на дефекацию с затрудненным опорожнением кишечника — 58 человек.

Время опорожнения кишечника после введения суппозитория (дульколак 10 мг) на 1–7–21-й день от начала лечения представлено на рис. 1.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что введение ректальных свечей дульколак обеспечивает акт дефекации при гипокинетическом типе запора в течение первых 30 мин у 82,2%

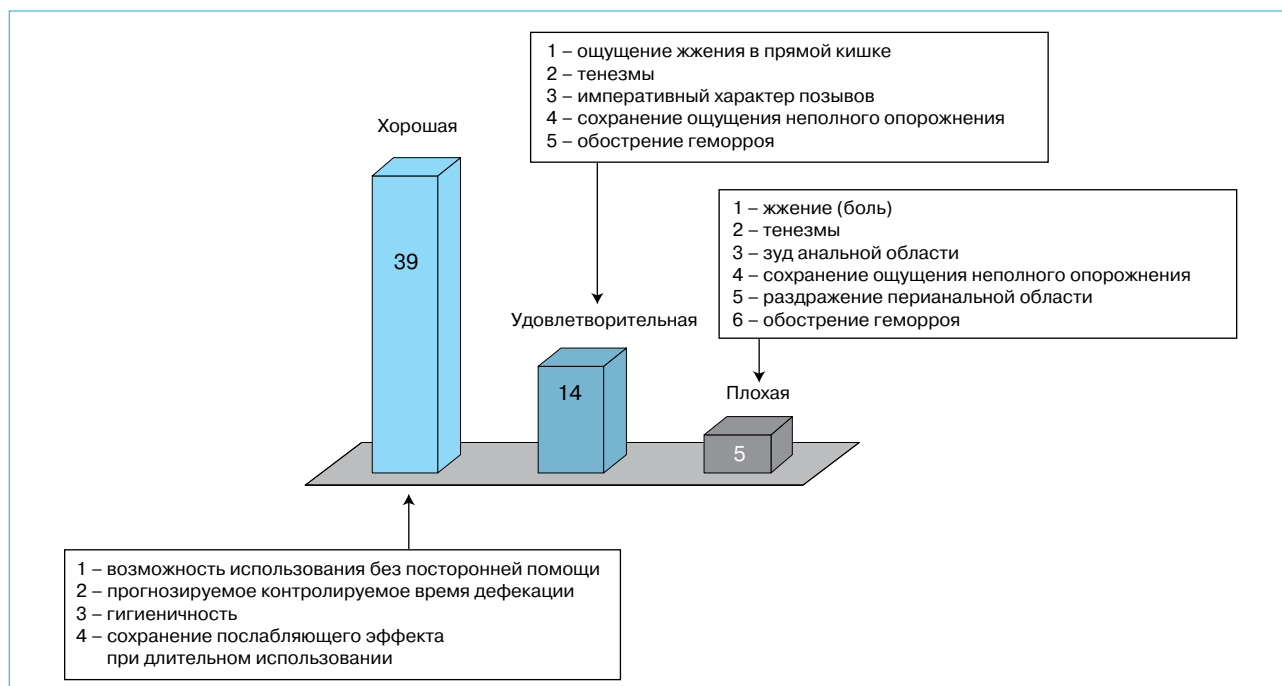


Рис. 2. Оценка переносимости использования суппозитория дульколакс

пациентов в период всего времени наблюдения (ежедневное применение в течение 21 дня). Эффективность слабительного действия суппозитория существенно не изменяется при длительном применении.

У 58 больных с сохраненным позывом на дефекацию, но затрудненным опорожнением кишечника (группа Б) оценивалась переносимость использования суппозитория дульколакс на протяжении трехнедельного курса лечения (рис. 2).

Средний и младший медицинский персонал неврологических отделений сталкивается с большими трудностями ухода за постельными больными и, в частности, контроля за регулярностью стула, особенно при отсутствии контакта с больным.

Мы провели анкетирование сотрудников неврологического отделения с вопросом: «Насколько эффективны свечи дульколакс и как они облегчают труд медперсонала?». В анкету входили следующие пункты:

- эффективность предотвращения «калового завала»;
- сокращение времени гигиенического ухода;
- облегчение медицинского ухода;
- экономия белья (памперсов, прокладок);
- сохранение доверительных отношений с родственниками пациентов и с больными.

Результаты анкетирования показали, что 72% участников опроса дали хорошую и 28% – удовлетворительную оценку использования суппозитория дульколакс при медицинском уходе за больными; отрицательных отзывов не было.

**Выбор слабительного средства.** Выбор слабительного средства должен определяться инди-

видуально в зависимости от типа запора, причин, его вызвавших, и поставленной цели. Проводя симптоматическую терапию запоров, следует всегда исходить из того, что лечение должно быть направлено прежде всего на коррекцию основного заболевания и устранение причины обстипации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация предложила следующий алгоритм выбора слабительных средств (рис. 3).

Если требуется срочно очистить кишечник для подготовки к рентгенологическому исследованию толстой кишки либо колоноскопии, лучшим средством являются свечи дульколакс или очистительная клизма [5, 18].

При временной задержке стула или усилении хронического запора, когда немедикаментозная терапия оказывается неэффективной, назначается дульколакс в виде таблеток по 5 мг курсовым лечением на 1–2 нед. В дальнейшем, если для нормализации стула необходим длительный прием слабительных средств, лучше всего использовать балластные и осмотические слабительные.

При назначении слабительных средств необходимо придерживаться следующих положений.

- Если слабительные используются эпизодически, то при отсутствии противопоказаний применение их безопасно.
- Общими противопоказаниями для применения слабительных служат воспалительные процессы в брюшной полости, кишечная непроходимость и острые лихорадочные заболевания.
- Хроническое употребление стимулирующих слабительных вызывает раздражение кишки. Длительный прием сенны может привести к неже-



Рис. 3. Алгоритм выбора слабительного средства

лательным эффектам — развитию меланоза толстой кишки и лаксативной болезни.

- Кроме того, длительный бесконтрольный прием слабительных средств приводит к довольно быстрому привыканию. В связи с этим больные вынуждены постепенно увеличивать дозу, доводя ее нередко до сверхвысокой. В результате моторика кишки еще более нарушается, развивается инертная толстая кишка.

- Систематическое длительное применение слабительных средств недопустимо. Поэтому для успешного лечения запоров необходимо сначала определить причину их возникновения, т. е. установить точный диагноз, и только после этого выработать методику терапии.

Соблюдение этих правил особенно важно при лечении запоров у больных пожилого возраста, у которых они развиваются на фоне изменения характера питания, а также малоподвижного образа жизни, сопутствующих заболеваний, воз-

растных изменений толстой кишки и, наконец, приема лекарственных препаратов, которые могут способствовать развитию патологии.

## Заключение

При лечении запоров у пожилых следует прежде всего попытаться наладить опорожнение кишечника, используя «традиционные, физиологические» способы стимуляции дефекации: обогащение рациона пищевыми волокнами, увеличение количества принимаемой жидкости до 1,5–2 л в день, расширение двигательной активности. Следует по возможности отменить (или заменить другими) препараты, способные вызывать или усиливать запоры. Комплексное лечение в большинстве случаев позволяет нормализовать стул, что существенно улучшает качество жизни пациентов.

## Список литературы

1. Буторова Л.И., Калинин А.В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2002. — № 6. — С. 21–28.
2. Дюкро Ф. Запор: диагностика и тактика ведения больных // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2002. — № 1. — С. 35–37.
3. Ливзан М.А. Современные принципы лечения запоров // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 7. — С. 70–74.
4. Маев И.В. Хронический запор // Лечащий врач. — 2001. — № 7. — С. 53–59.
5. Никифоров П.А., Ляпунова В.Н., Мореев И.И., Тарасова А.Ю. Применение дульколакса в подготовке к колоноскопии // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 6. — С. 31–34.
6. Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 880 с.
7. Полуэктова Е.А., Курбатова А.А. Синдром раздраженного кишечника с запорами: клиника, диагностика, подходы к лечению // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 3. — С. 34–38.
8. Badiali D., Marcheggiano A., Pallone F. et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation // Dis. Colon Rectum. — 1985. — Vol. 28, N 4. — P. 241–245.
9. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation // Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — N 2. — P. 736–749.
10. Dennison C., Prasad M., Lloyd A. et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation // Pharmacoeconomics. — 2005. — Vol. 23. — P. 461–476.
11. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New

- standard for functional gastrointestinal disorders // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2006. — Vol. 15, N 3. — P. 237–241.
12. *Ghoshal U.C.* Review of pathogenesis and management of constipation // Trop. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 28, N 3. — P. 91–95.
  13. *Graham M.G., Mokrynski G.* Evidence based management of chronic constipation. — Patient Care. — 2007. — Vol. 41, N 7. — P. 22–27.
  14. *Green L.* Using evidence-based medicine in clinical practice // Prim. Care. — 1998 — Vol. 25. — P. 391–400.
  15. *Heyman S., Jones R., Scarlett Y.* et al. Biofeedback treatment of constipation: a critical review // Dis. Colon Rectum. — 2003. — Vol. 46. — P. 1208–1217.
  16. *Hsieh C.* Treatment of constipation in older adults // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72. — P. 2277–2285.
  17. *Keinzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C.* et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment, of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, N 10. — P. 1479–1488.
  18. *Keinzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C.* et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 691–699.
  19. *Lennard-Jones J.E.* Clinical classification of constipation // Constipation / Eds. *M.A. Camm, J.E. Lennard-Jones.* — Wrightson Biomedical Publishing, 1994. — P. 3–10.
  20. *Longstreth G., Thompson W., Chey W.* et al. Functional bowel disorders // Gastro- entcrology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
  21. *Mihaylov S., Stark C., McColl E.* et al. Stepped treatment of older adults on laxatives The STOOL trial // Health Technol. Assess. — 2008. — Vol. 12, N 13. — P. 1–160.
  22. *Müller-Lissner S.* The difficult patient with constipation // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21, N 3. — P. 473–484.
  23. *Müller-Lissner S., Kamm M., Scarpignato C., Wald A.* Myths and misconceptions about chronic constipation // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 232–242.
  24. *Pare P., Bridges R., Champion M.* et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment // Can. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21 (suppl. B). — P. 3–22.
  25. *Rao S.S.* Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2007. — Vol. 36, N 3. — P. 687–711.
  26. *Tonia M., Young-Fadok M.D., Pemberton J.H.* Severe Persistent Constipation // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94, N 3. — P. 562–563.
  27. *Xing J.H., Suffer E.* Adverse effects of laxatives // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44. — P. 1201–1209.



УДК 616.345-006.5-07

## Роль регистра больных в ранней диагностике семейного аденоматоза толстой кишки

А.М. Кузьминов, А.В. Карпухин, Ю.Ю. Чубаров, И.Ю. Сачков, Т.А. Савельева  
(ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий» Минздравсоцразвития РФ)

### The role of the patients register in early diagnostics of familial adenomatosis coli

A.M. Kuzminov, A.V. Karpuhin, Yu.Yu. Chubarov, I.Yu. Sachkov, T.A. Savel'yeva

**Цель исследования.** Оценить эффективность Регистра больных семейным аденоматозом толстой кишки.

**Материал и методы.** Наблюдали 1036 больных семейным аденоматозом толстой кишки. Из них 117 человек, являющихся пробандами с подробно собранным к настоящему времени наследственным анамнезом, и 118 их кровных родственников, активно привлеченных к обследованию, включены в Регистр семейного аденоматоза.

**Результаты.** Наличие Регистра больных семейным аденоматозом с последующим вызовом и обследованием родственников пробандов позволило снизить возраст больных на момент установления диагноза с 30 до 18 лет, уменьшить число пациентов с развившимся раком толстой кишки с 43,6 до 4,9%, сократить случаи тотального поражения толстой кишки полипами с 72 до 5%.

Генетическое тестирование выявило заболевание на доклинической стадии у 18 (56%) из 32 активно обследованных родственников пробандов, позволило составить группу риска из членов APC-негативных семей и снять с дальнейшего наблюдения лиц, не унаследовавших мутацию в APC (Adenomatous Polyposis Coli) гене.

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of the Register of patients with familial adenomatosis coli.

**Material and methods.** Overall 1036 patients with familial adenomatosis coli were observed. Of them 117 probanduses with detailed hereditary history taken to the present time, and 118 their natural relatives actively involved in investigation, were included in the Register of family adenomatosis.

**Results.** Presence of the Register of patients with familial adenomatosis coli with subsequent summons and investigation of relatives of probanduses allowed to decrease age of patients at the moment of diagnosis from 30 to 18 years, to reduce number of patients with developed colorectal cancer from 43,6 to 4,9%, to reduce cases of total involvement of the large intestine by polyps from 72 to 5%.

Genetic testing detected disease at preclinical stage in 18 (56%) of 32 actively investigated relatives of probanduses, allowed to form the risk group of patients from APC-negative families and to remove patients who have not inherited APC (Adenomatous Polyposis Coli) mutation from further observation.

**Conclusion.** Presence of the Register of patients with familial adenomatosis coli promotes early diag-

**Кузьминов Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-м хирургическим отделением ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий. Контактная информация для переписки: altair54@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2, ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий, 1-е клиническое отделение

**Карпухин Александр Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической генетики Медико-генетического научного центра РАМН

**Чубаров Юрий Юрьевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий

**Сачков Игорь Юрьевич** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий

**Савельева Татьяна Александровна** — врач 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий

**Заключение.** Наличие Регистра больных семейным аденоматозом способствует ранней диагностике, улучшению результатов лечения и оптимизации мониторинга этой категории больных.

**Ключевые слова:** семейный аденоматоз толстой кишки, полипы толстой кишки, Регистр семейного аденоматоза, APC ген, генетическое тестирование.

nostics, improves of results of treatment and optimize monitoring of this category of patients.

**Key words:** familial adenomatosis coli, polyps of the large intestine, the Register of familial adenomatosis coli, APC gene, genetic testing.

**С**емейный аденоматоз толстой кишки (САТК) является наследственным заболеванием, обусловленным мутациями в APC (Adenomatous Polyposis Coli) гене, и характеризуется развитием в кишке более ста полипов с неизбежной их злокачественной трансформацией [5, 10]. Это заболевание является только одним из известных полипозных синдромов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), представленных в табл. 1.

Относительная редкость семейного аденоматоза (1 случай на 10 000 родов) [11] и сходство его клинических проявлений с другими колопроктологическими заболеваниями, несмотря на большое число публикаций, посвященных этой проблеме, сопровождается запоздалой диагностикой и развитием рака толстой кишки на момент установления диагноза у 50–70% больных [1, 3, 4]. Это обстоятельство ухудшает прогноз для последующей жизни оперированных больных, так как основной причиной летальных исходов в отдаленные сроки является генерализация злокачественного процесса [2, 8, 14, 19, 20].

Способом улучшения результатов лечения семейного аденоматоза является ранняя диагностика заболевания, которая облегчается наследственным характером болезни и возможностью активного обследования родственников больных путем создания национальных Регистров семейного аденоматоза [15, 16]. Наличие таких Регистров позволяет уменьшить число больных раком толстой кишки на момент установления диагноза в среднем с 60–70 до 4–9% [13, 17, 18].

При создании Регистра, наряду с понятием «пробанд», т. е. первый член семьи с установленным и гистологически подтвержденным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки, перечисляются все его кровные родственни-

ки, активно привлеченные к обследованию — «call-up». Следующим этапом выделяют родственников пробандов с выявленным заболеванием — «verified patients». Группу риска составляют родственники пробанда с отсутствием колоректальных полипов.

«Изолированные» случаи семейного аденоматоза, т. е. пациенты с верифицированным диагнозом заболевания, но без родственных связей с больными аденоматозом, что встречается в 25–30% наблюдений, также вносятся в Регистр [9].

Впервые такой Регистр был создан в 1928 г. в Англии в госпитале Святого Марка [17]. Подобные Регистры, включающие сведения о нескольких сотнях пациентов и их родственниках, существуют в Швеции с 1959 г. [6], в Италии с 1988 г. [7], в Дании с 1977 г. [12] и других странах.

Очевидная целесообразность существования полипозных Регистров за рубежом послужила поводом к оценке эффективности аналогичного Регистра, созданного в ГНЦ колопроктологии МЗ РФ.

## Материал и методы исследования

Сегодня ГНЦ колопроктологии обладает опытом наблюдения за 1036 больными семейным аденоматозом толстой кишки, из которых 117 человек, являющихся пробандами с подробно собранным к настоящему времени наследственным анамнезом, и 118 их кровных родственников, активно привлеченных к обследованию, включены в Регистр семейного аденоматоза. Схема построения базы данных Регистра семейного аденоматоза ГНЦ колопроктологии представлена на рис. 1.

Установлено, что 117 пробандов имели 1683 родственника, из которых на момент опроса были живы 1449. Характерные жалобы предъявляли 229 родственников, не имели жалоб — 1220.

Таблица 1

Полипозные синдромы желудочно-кишечного тракта

Название	Преимущественная локализация полипов	Возраст проявления симптоматики, лет	Склонность полипов к малигнизации
Семейный аденоматоз толстой кишки	Толстая кишка	14–16	Высокая
Ювенильный полипоз	Толстая кишка и желудок	3–5	Низкая
Гамартонный полипоз ЖКТ (синдром Пейтца–Егерса)	Любые отделы ЖКТ	7–10	Низкая

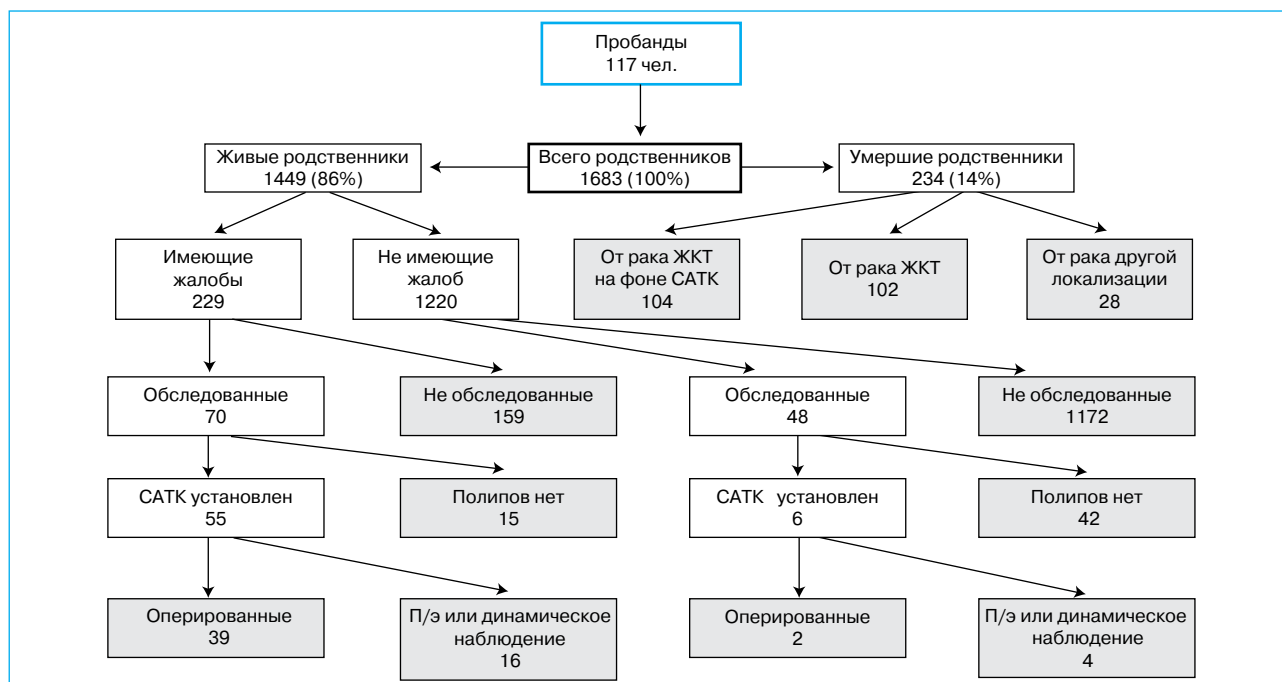


Рис. 1. Схема построения Регистра семейного аденоматоза в ГНЦ колопроктологии

Из имеющих жалобы были вызваны и обследованы 70 человек, из которых у 55 выявлен аденоматоз толстой кишки, у 15 полипы отсутствовали. Хирургическое лечение осуществлено у 39 пациентов этой группы, 16 больным выполняется *эндоскопическая полипэктомия* (п/э) либо проводится динамическое наблюдение. Не обследованными остались 159 человек.

Среди не имеющих жалоб 1220 родственников группы риска вызваны и обследованы 48: у 42 полипы отсутствовали, у 6 диагностирован аденоматоз. Из этих пациентов двое оперированы, 4 больным выполнялась *эндоскопическая п/э*, 1172 остаются необследованными.

Таким образом, из 118 активно вызванных родственников заболевание диагностировано у 61 (52%), а у 57 (48%) на момент обследования полипы отсутствовали.

Результаты обследования и лечения 117 пробандов, составивших контрольную группу, и 61 активно вызванного родственника с диагностированным аденоматозом, рассматриваемых как основная группа, позволили нам провести оценку эффективности создания Регистра больных семейным аденоматозом. При этом в двух группах пациентов на момент установления диагноза изучены следующие показатели:

- распределение больных по полу и возрасту;
- длительность клинических проявлений семейного аденоматоза до момента установления диагноза;
- характер поражения полипами различных отделов толстой кишки;
- частота развития рака толстой кишки;

— сравнительное число вынужденных операций с формированием постоянной илеостомы.

Однако наличие Регистра позволяет лишь констатировать развитие или отсутствие полипов в толстой кишке при эндоскопическом исследовании, но не дает возможности исключить из дальнейшего наблюдения родственников больных, не унаследовавших заболевание, и, следовательно, являющихся здоровыми людьми.

Вот почему, наряду с инструментальным обследованием у пациентов, включенных в Регистр, необходимо проводить генетическое тестирование, позволяющее немедленно дифференцировать носителей и неносителей мутации в APC гене и диагностировать аденоматоз до возникновения полипов в толстой кишке, а также исключить из дальнейшего мониторинга людей, не унаследовавших это заболевание.

Генетическое исследование проведено у 112 пациентов в возрасте от 12 до 72 лет, включенных в систему нашего Регистра.

Обследование больных осуществлялось на базе 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии МЗ РФ и в Медико-генетическом научном центре РАМН.

Проводился активный вызов, опрос и анкетирование родственников больных с заведомо установленным диагнозом. При этом изучались жалобы, история жизни и анамнез развития заболевания. Проводилось физикальное обследование, изучались биохимические показатели крови, выполнялось пальцевое исследование прямой кишки. Последнее в обязательном порядке дополнялось рентгенологическим и эндоскопическим

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту на момент установления диагноза, абс. число (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
0–9	3 (4,9)	3 (4,9)	6 (9,8)
10–14	8 (13,1)	4 (6,6)	12 (19,7)
15–19	14 (22,9)	10 (16,4)	24 (39,3)
20–24	7 (11,5)	5 (8,2)	12 (19,7)
25–29	2 (3,3)	2 (3,3)	4 (6,6)
30–34	1 (1,6)	2 (3,3)	3 (4,9)
35–39	—	—	—
40–44	—	—	—
45–49	—	—	—
50 и старше	—	—	—
Итого ...	35 (57,3)	26 (42,7)	61 (100,0)

Таблица 3

Распределение больных контрольной группы (пробандов) по полу и возрасту на момент установления диагноза, абс. число (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
0–9	—	2 (1,8)	2 (1,8)
10–14	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,8)
15–19	4 (3,4)	8 (6,7)	12 (10,1)
20–24	14 (11,9)	14 (11,9)	28 (23,8)
25–29	11 (9,4)	16 (13,7)	27 (23,1)
30–34	11 (9,4)	13 (11,0)	24 (20,4)
35–39	5 (4,3)	5 (4,3)	10 (8,6)
40–44	3 (2,5)	2 (1,8)	5 (4,3)
45–49	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,8)
50 и старше	5 (4,3)	—	5 (4,3)
Итого ...	55 (47,0)	62 (53,0)	117 (100,0)

исследованием, позволяющим оценить характер поражения кишки полипами и получить материал для гистологического анализа.

Для выяснения потенциальных возможностей генетических исследований в ранней диагностике заболевания, а также уточнения принципов мониторинга за больными семейным аденоматозом проводилось генетическое тестирование образцов крови методом электрофоретической миграции фрагментов здоровой и мутантной ДНК — SSCA с последующим автоматическим ДНК-сиквенированием, обладающим 90% достоверностью.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основную группу пациентов, активно привлеченных к обследованию, составили 35 (57,3%)

Таблица 4

Проявления семейного аденоматоза до момента установления диагноза в исследуемых группах больных, абс. число (%)

Срок	Количество пациентов в группах	
	контрольная	основная
Жалоб не было	—	29 (47,5)
До 1 года	26 (22,2)	23 (37,8)
От 1 до 2 лет	34 (29,1)	6 (9,8)
От 2 до 5 лет	28 (23,9)	3 (4,9)
От 5 до 10 лет	15 (12,8)	—
Более 10 лет	14 (12,0)	—
Всего ...	117 (100,0)	61 (100,0)

мужчин и 26 (42,7%) женщин в возрасте от 6 лет до 31 года, контрольную — 55 (47%) мужчин и 62 (53%) женщины в возрасте от 9 до 72 лет. Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту на момент установления диагноза показано в табл. 2.

При активном вызове родственников пробандов, наибольшее число больных на момент установления диагноза находилось в возрасте от 10 до 24 лет — 78,7%. Средний возраст составил 17,8 года. Больных старше 35 лет в этой группе не было.

Распределение пробандов по полу и возрасту на момент установления диагноза представлено в табл. 3.

При самостоятельном обращении к врачам наибольшее число больных на момент установления диагноза находилось в более старшем возрасте (от 20 до 39 лет) — 75,9%. Средний возраст пациентов этой группы составил 29,9 года.

Для оценки роли Регистра в сокращении сроков между появлением первых жалоб и установлением диагноза проведен сравнительный анализ этого периода у пробандов (контрольная группа) и у активно вызванных для обследования их родственников (основная группа) — табл. 4.

При самостоятельном обращении у 29 (24,8%) больных прошло от 5 до 10 и более лет между началом клинических проявлений заболевания и установлением правильного диагноза.

При активном вызове родственников пробандов на обследование половина из них на момент установления диагноза жалоб не предъявляла, а диагноз аденоматоза был поставлен на доклинической стадии. Более трети пациентов — 23 (37,8%) — имели жалобы на протяжении 1 года. У 9 (14,7%) человек жалобы до установления диагноза отмечались в течение от 2 до 5 лет. Больных с жалобами на протяжении 5 и более лет в отличие от первой группы не было.

Таким образом, наличие Регистра позволило значительно уменьшить число больных, длительно



Таблица 5

Интенсивность поражения полипами толстой кишки в группе пробандов и их родственников на момент установление диагноза, абс. число (%)

Интенсивность поражения кишки полипами	Пробанды	Активно вызванные родственники
Тотальное	85 (72,7)	3 (5,0)
Свободные от полипов один или несколько отделов	32 (27,3)	34 (55,7)
Единичные полипы	—	24 (39,3)
Всего обследованных ...	117 (100,0)	61 (100,0)

Таблица 6

Частота развития рака толстой кишки на момент установления диагноза в группе пробандов и активно привлеченных к обследованию членов их семей, абс. число (%)

Характер злокачественного процесса	Пробанды	Активно вызванные родственники
Солидарный рак	46 (39,3)	3 (4,9)
Первично-множественный рак	5 (4,3)	—
Генерализация злокачественного процесса	3 (2,6)	—
Всего обследованных ...	117 (100,0)	61 (100,0)

Таблица 7

Характер лечебных мероприятий на момент установления диагноза в группе пробандов и активно привлеченных к обследованию родственников, абс. число (%)

Характер лечебных мероприятий	Пробанды	Активно вызванные родственники
Формирование противоестественного заднего прохода	35 (29,9)	2 (3,3)
Операции с сохранением естественного пассажа	65 (55,6)	26 (42,7)
Полипэктомия	17 (14,5)	22 (36,0)
Динамическое наблюдение	—	11 (18,0)
Всего обследованных ...	117 (100,0)	61 (100,0)

тельно не получающих специального лечения, несмотря на наличие характерного для семейного аденоматоза симптомокомплекса.

Характер поражения полипами различных отделов толстой кишки в группе самостоятельно обратившихся и активно привлеченных к обследованию родственников представлен в табл. 5. Очевидно, что ранняя диагностика семейного аденоматоза, по данным колоноскопии, позволила снизить число больных с тотальным и субтотальным поражением толстой кишки полипами с 72,2 до 5,0%.

Создание Регистра с активным привлечением родственников к обследованию способствовало решению одной из важнейших задач лечения семейного аденоматоза — уменьшению числа больных с развившимся на момент установления диагноза раком толстой кишки и выраженными нарушениями гомеостаза с 43,6 до 4,9% (табл. 6).

Благодаря активному вызову родственников пробандов, внесенных в Регистр, уменьшилось число «вынужденных» операций с формированием противоестественного заднего прохода с 29,9 до 3,3%, увеличилось число сфинктеросохраня-

ющих операций у больных с отсутствием рака и метаболических нарушений, а в ряде случаев позволило ограничиться эндоскопической п/э либо динамическим наблюдением у 36 и 18% пациентов соответственно (табл. 7).

Однако, как уже было отмечено, работа по программе Регистра позволяет лишь констатировать развитие или отсутствие полипов в толстой кишке при эндоскопическом исследовании, но не обеспечивает возможность исключения из дальнейшего наблюдения здоровых родственников.

Ответы на эти вопросы дает молекулярно-генетическое обследование больных семейным аденоматозом и их родственников, позволяющее немедленно дифференцировать «носителей» и «не носителей» мутации в APC гене, диагностировать заболевание до возникновения полипов в толстой кишке, исключить из дальнейшего мониторинга людей, не унаследовавших ген аденоматоза.

Базируясь на данных Регистра, генетическое тестирование проведено у 112 человек, при этом 80 из них были пробандами, 32 — их кровными родственниками без клинических проявлений забо-

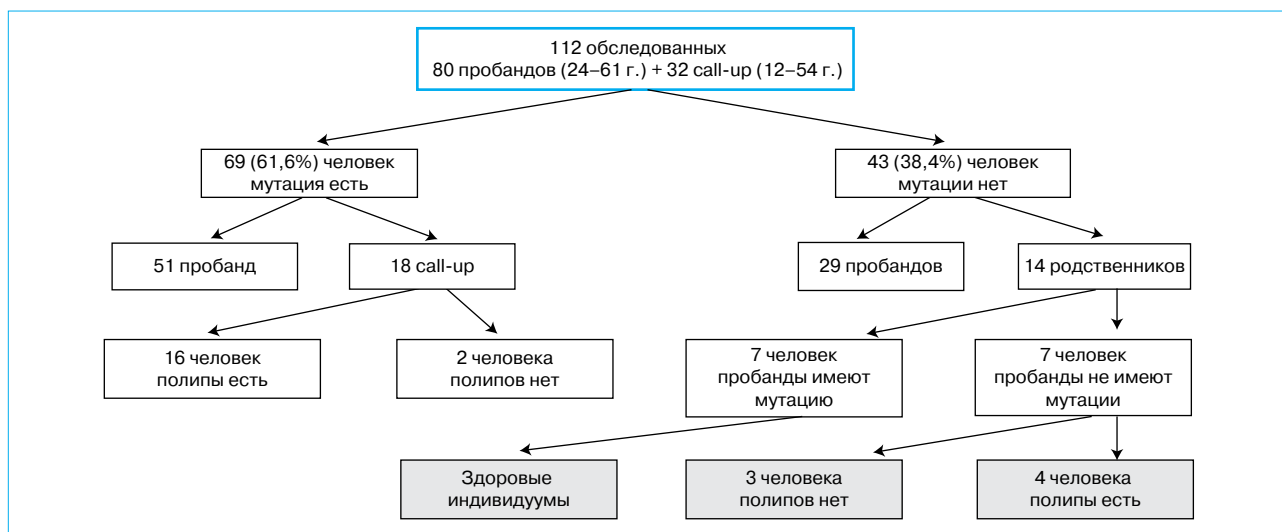


Рис. 2. Результаты генетического тестирования семей больных САТК

левания. Результаты представлены на рис. 2. При этом мутации были выявлены у 69 (61,6%) обследованных, а у 43 (38,4%) они отсутствовали.

Среди 69 пациентов с мутациями был 51 пробанд и 18 родственников. Наличие мутации явилось поводом для проведения колоноскопии, при которой у 16 человек обнаружены полипы, а у 2 пациентов в возрасте до 15 лет они отсутствовали. В связи с наличием мутации эти 2 пациента включены в систему дальнейшего мониторинга и в последующем у них отмечено развитие полипов в толстой кишке.

Среди 43 пациентов с отсутствием мутации 29 являлись пробандами, 14 — их родственниками. Генетическое тестирование показало, что 7 активно вызванных родственников не унаследовали мутацию, имевшуюся у пробандов. По законам генетики они отнесены к группе здоровых людей и были исключены из дальнейшего мониторинга. Другие 7 родственников с отсутствием мутации явились потомками пробандов без мутации. У 4 из них выявлены полипы, у 3 они отсутствовали. Все эти больные составляют группу риска и должны быть включены в систему мониторинга.

Следовательно, генетическое обследование семей дало возможность исключить заболевания у 7 (22%) из 32 активно вызванных родственников, тогда как наличие только Регистра не позволяло снять их с учета, а у 18 (56%) заболевание выявлено на доклинической стадии.

Составлена группа риска из 7 человек APC-негативных семей, включенных в дальнейший мониторинг.

## Заключение

Активный вызов с последующим обследованием родственников пробандов, включенных в Регистр, позволил снизить возраст больных на

момент установления диагноза с 30 лет в контрольной группе до 18 лет в основной группе.

Создание Регистра семейного аденоматоза толстой кишки с активным привлечением к обследованию родственников пробандов способствовало уменьшению числа пациентов с развившимся раком толстой кишки и метаболическими нарушениями на момент установления диагноза с 43,6 до 4,9%. При этом период между появлением первых жалоб и установлением диагноза аденоматоза у подавляющего числа больных уменьшился с 5–10 до 1–2 лет.

Наличие Регистра позволило уменьшить число пациентов с тотальным поражением толстой кишки полипами с 72,2% в контрольной группе до 5% в основной группе.

Однако работа по программе Регистра позволяет лишь констатировать развитие или отсутствие полипов в толстой кишке при эндоскопическом исследовании, но не дает возможности исключить из дальнейшего наблюдения родственников больных, не унаследовавших заболевание, и, следовательно, являющихся здоровыми людьми.

Благодаря генетическому тестированию больных и их родственников, включенных в Регистр, удалось установить отсутствие заболевания у 7 из 32 активно вызванных членов семей пробандов, тогда как наличие только Регистра не позволяло снять их с учета.

У 16 человек при отсутствии жалоб наличие мутации послужило настоятельным поводом для проведения колоноскопии, при которой были обнаружены полипы в толстой кишке. Два человека, 10 и 12 лет, несмотря на отсутствие полипов в момент первичного осмотра, признаны больными аденоматозом, что подтвердилось при дальнейшем наблюдении. Таким образом, из 32 активно обследованных у 18 (56%) заболевание выявлено на доклинической стадии.

Генетическое исследование позволило сформировать группу из 7 человек, не имеющих ни мутации, ни родственников с мутациями, из которых у 4 имелись толстокишечные полипы, а у 3 они отсутствовали. Тем не менее последние не были исключены из дальнейшего мониторинга как лица, составляющие группу риска, у которых, возможно, причина заболевания заключается в генетической поломке вне гена APC.

Таким образом, наличие Регистра больных семейным аденоматозом толстой кишки способствует ранней диагностике, улучшению результатов лечения и оптимизации мониторинга этой категории пациентов на основании данных как клинико-инструментального, так и генетического обследования больных и их кровных родственников, внесенных в Регистр.

# Список литературы

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии: Учебное пособие. — Ростов-н/Д: Из-во «Феникс», 2001. — 414 с.
2. Никитин А.М., Михайлянц Г.С., Ким С.Д. Анализ осложнений и летальных исходов при хирургическом лечении диффузного полипоза толстой кишки // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. — 1984. — Т. 132, № 4. — С. 46–50.
3. Никитин А.М., Михайлянц Г.С., Кузьминов А.М. Диффузный полипоз толстой кишки — проблема клинической онкологии: Тез. докл. IV Всесоюз. съезда онкологов. — Л., 1986. — С. 327–328.
4. Федоров В.Д. Лечебная тактика при диффузном полипозе толстой кишки // Хирургия. — 1983. — № 2. — С. 76–80.
5. Федоров В.Д., Никитин А.М. Диффузный полипоз толстой кишки. — М.: Медицина, 1985. — 192 с.
6. Aly A., Nordenskjold M., Alm T. The Swedish Polyposis Register // Eurofap, Symposium, 1990. — P. 1.
7. Bertario L., Rosetti C. FAP: activity of the Italian Register // Eurofap, Symposium, 1990. — P. 2.
8. Bess M.A. Rectal cancer following colectomy for polyposis // AMA. Archives Surgery. — 1980. — Vol. 115, N 4. — P. 460–467.
9. Brensinger J.D. et al. Variable phenotype familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3 mutation in the APS gene // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 548–552.
10. Bulov S. Diagnosis of familial adenomatous polyposis // World J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 41–46.
11. Bulov S. Familial polyposis // Dan. Med. Bull. — 1987. — Vol. 34. — P. 1–15.
12. Bulov S., Sondorgaard J.O. The Danish Polyposis Register // Eurofap, Symposium, 1990. — P. 3.
13. Campbell W.J., Spence R. Parks T.G. Screening of familial polyposis coli in Northern Ireland // Coloproctology. — 1995. — Vol. 17, N 1. — P. 6–9.
14. Heiman T.M. Results of surgical treatment for familial polyposis coli // Am. J. Surg. — 1986. — Vol. 152, N 3. — P. 276–278.
15. Jarvinen H.J. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Finland: impact of family screening on the colorectal cancer rate and survival // Gut. — 1992. — Vol. 25. — P. 792–800.
16. Landis S.H., Murray T., Bolden S. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. — 1998. — Vol. 48. — P. 6–29.
17. Phodes M., Brackburn D.M. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis // Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 125–31.
18. Phodes M., Charman P.D. Role of regional register for FAP. Experience of the Northern region // Br. J. Surg. — 1991. — N 8. — P. 451–452.
19. Presciuttini S., Bertario On the distribution of mortality in familial polyposis coli // Symposium EuroFAP. — Copenhagen, 1990. — P. 23.
20. Yong-Seon Jang, Steinhagen R.M., Heiman T.M. Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis // Dis. Colon Rectum. — 1997. — Vol. 40. — P. 312–316.

УДК 616.351-089.86

## Отдаленные результаты хирургического лечения местнораспространенного рака прямой кишки с использованием экстрафасциального принципа выделения

П.В. Царьков<sup>1</sup>, И.А. Тулина<sup>1</sup>, Д.Н. Федоров<sup>2</sup>, А.Ю. Кравченко<sup>1</sup>,  
О.Ю. Самофалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН,  
отделение колопроктологии и хирургии тазового дна,

<sup>2</sup>Отделение патологической анатомии)

### Long-term results of surgical treatment of a locally advanced rectal cancer using extrafascial principle of dissection

P.V. Tsarkov, I.A. Tulina, D.N. Fedorov, A.Yu. Kravchenko, O.Yu. Samofalova

**Цель исследования.** Оценить эффективность экстрафасциальных хирургических вмешательств у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки.

**Материал и методы.** Из проспективной базы данных больных, пролеченных в отделении колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН за период с июня 2006 г. по декабрь 2009 г., выбраны последовательно поступившие пациенты, которым были выполнены резекционные хирургические вмешательства по поводу рака прямой кишки T1-4N0-2M0. Первую группу составили больные, которым выполнена операция в стандартном объеме (нервосохранивающая мезоректумэктомия), во вторую группу включены пациенты, которым проводились комбинированные вмешательства в связи с выявленной в предоперационном и/или интраоперационном периодах опухолевой фиксации к соседним структурам и органам.

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of extrafascial surgical interventions in patients with locally advanced cancer of rectum.

**Material and methods.** From a prospective database of the patients treated in department of coloproctology and surgery of pelvic floor of B.V.Petrovsky Russian scientific center of surgery of Russian Academy of Medical Science from June, 2006 to December, 2009, serially admitted patients, who underwent surgical resection for cancer of rectum T1-4N0-2M0 were chosen for investigation. The first group included patients, with standard volume of operation (nerve-preserving mesorectumectomy), the second group included patients with extended resections for locally advanced tumors adherent to neighbouring structures and organs, that was revealed in preoperative and/or intraoperative periods.

**Results.** Original investigation evaluated results of treatment of 159 patients (87 men, mean age – 62

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

**Тулина Инна Андреевна** — врач-хирург отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация для переписки: Tulina@proctosite.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

**Федоров Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН

**Кравченко А.Ю.** — научный сотрудник отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН

**Самофалова О.Ю.** — аспирант отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН



**Результаты.** В исследовании оценены результаты лечения 159 пациентов (87 мужчин, средний возраст 62 года), из которых комбинированные хирургические вмешательства на прямой кишке были выполнены в 68 наблюдениях (43%). Местнораспространенные опухоли чаще располагались в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки. Истинное прорастание опухоли в резецированные структуры и органы выявлено в 22% случаев. Как у мужчин, так и у женщин чаще всего выполнялась резекция органов мочеполовой системы, а также структур боковой стенки таза. Общая летальность в исследуемой когорте пациентов составила 1,9%. Двухлетняя общая выживаемость была незначимо выше у больных после стандартных операций (93,9%), чем у пациентов, перенесших экстрафасциальные вмешательства (85,9%,  $p=0,18$ ). Двухлетняя кумулятивная безрецидивная выживаемость в группе стандартных операций (97,6%) оказалась значительно выше, чем в группе экстрафасциальных резекций – 92,4 и 88,2% соответственно ( $p=0,02$ ). Двухлетняя кумулятивная канцерспецифичная выживаемость между группами сравнения достоверно не различалась – после стандартных резекций этот показатель составил 96,0%, после экстрафасциальных операций – 93,4% ( $p=0,37$ ).

**Выводы.** Выполнение экстрафасциальных операций у больных с местнораспространенным раком прямой кишки не сопровождается ухудшением общей и канцерспецифичной выживаемости по сравнению со стандартными операциями.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, хирургическое лечение, экстрафасциальный принцип.

years), of them combined rectal surgery have been executed in 68 cases (43%). Locally advanced tumors were localized in low- and mid-ampullary regions of the rectum most often. The true tumor progression to resected structures and organs was revealed in 22% of the cases. Both in males and females resection of organs of genitourinary system, as well as the structures of a lateral pelvic wall was carried out most often. The overall mortality in studied cohort of patients was 1,9%. The two-year-old overall survival rate was nonsignificantly higher in patients after standard surgery (93,9%), than in the patients after extrafascial interventions (85,9%,  $p=0,18$ ). The two-year cumulative relapse-free survival rate in group of standard operations (97,6%) appeared significantly higher, than in group of extrafascial resections: 92,4 and 88,2% respectively ( $p=0,02$ ). Two-year cumulative cancer-specific survival rate did not differ significantly between groups of comparison - after standard resections this rate was 96,0%, after extrafascial surgery – 93,4% ( $p=0,37$ ).

**Conclusions.** Extrafascial resections for locally advanced rectal cancer doesn't lead to decrease of overall and cancer-specific and cancer-specific survival rates in comparison to standard operations.

**Key words:** cancer of the rectum, surgical treatment, extrafascial approach.

Пациенты с местнораспространенным раком прямой кишки представляют собой наиболее сложную для лечения категорию больных. Эффективность комбинированных вмешательств в достижении длительного безрецидивного периода у большей части больных была подтверждена опытом многих исследовательских групп, тем не менее выполнение подобных обширных операций остается прерогативой крупных специализированных центров.

Среди всех злокачественных опухолей прямой кишки доля местнораспространенных форм составляет от 5 до 22% [3, 10, 11, 16]. В России около трети больных раком прямой кишки имеют местнораспространенные новообразования, инфильтрирующие соседние органы и структуры [2].

При локализованных формах рака прямой кишки во многих странах мира принята в качестве стандартной методика тотальной мезоректумэктомии [8, 14, 15, 27]. Это связано с тем, что при использовании данного хирургического подхода обеспечиваются «чистота» циркулярной границы резекции и радикальность хирургического вмешательства. У пациентов с местнораспространенным

раком прямой кишки возможность выполнения радикальной операции становится особенно важной, так как только в этом случае удастся существенно снизить риск местного рецидивирования и значительно продлить жизнь больного. Несмотря на то, что общепринято представление о невозможности радикального удаления таких опухолей, во многих случаях местнораспространенные и местноинвазивные раковые опухоли прямой кишки являются резектабельными [23].

Расширение границ резекции и перемещение ее плоскости латерально от опухолевой инфильтрации позволяет проводить радикальное удаление прямой кишки с резекцией вовлеченных в опухолевый процесс образований. Это могут быть расширенные хирургические вмешательства, при которых выполняется резекция нервных сплетений, сосудов или париетальной внутритазовой фасции, а также мультивисцеральные резекции с удалением или частичной резекцией пораженных органов малого таза. В настоящее время единой классификации хирургических вмешательств в зависимости от объема резецированных образований не существует. Если за рубежом экстенсивные

резекции при местнораспространенном раке прямой кишки обозначаются как «мультивисцеральные» или «расширенные», то в нашей стране для таких операций используют название «комбинированные вмешательства», которые имеют также и другое значение — удаление одновременно с первичной опухолью отдаленных метастатических очагов.

Опытom успешного хирургического лечения местнораспространенных форм рака прямой кишки обладают лишь отдельные многопрофильные отечественные и зарубежные клиники. При использовании только хирургического подхода у данной категории больных уровень 5-летней выживаемости составляет в среднем 48%, колеблясь по сообщениям разных исследователей от 23 до 76% [1, 6, 7, 9, 12, 13, 17–20, 22, 24–26]. Широкий разброс результатов свидетельствует об отсутствии унифицированного подхода к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки. Анализ публикаций, посвященных различным аспектам указанной проблемы, демонстрирует неоднородность в анатомической терминологии, классификации хирургических подходов, вариантах химиолучевого воздействия, а также значительные различия в эффективности терапии и онкологической результативности.

**Целью исследования** была оценка эффективности экстрафасциальных хирургических вмешательств у больных с различными вариантами местнораспространенного рака прямой кишки и сопоставление результатов со стандартными хирургическими вмешательствами.

### Материал и методы исследования

В работе были использованы материалы проспективной базы данных историй болезней больных, пролеченных в отделении колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. В исследование были включены пациенты, которым были выполнены резекционные хирургические вмешательства по поводу рака прямой кишки T1-4N0-2M0. Диагноз устанавливали на основании обнаружения у больного гистологически подтвержденной аденоматозной опухоли, нижний полюс которой располагался на 1–18 см от края анального канала по тубусу ректоскопа. Критерием исключения было предоперационное или интраоперационное подтверждение отдаленных метастазов.

Из материалов проспективной базы данных и архивных историй болезни была получена следующая информация, касающаяся предоперационного периода: демографические показатели, дополнительные методы лечения перед операцией — *лучевая терапия* (ЛТ), *химиотерапия* (ХТ), *химиолучевая терапия* (ХЛТ), оценка физического статуса пациентов в предоперацион-

ном периоде по шкале ASA, высота расположения опухоли. Из протоколов патологоанатомического исследования удаленных препаратов получены сведения о наличии или отсутствии раковых клеток в границах резекции препарата (индексы R0 или R1), свидетельствовавшие о радикальности выполненной операции.

Для изучения онкологической эффективности хирургических вмешательств было оценено несколько показателей отдаленного послеоперационного периода. Под местным рецидивом опухоли понималось обнаружение признаков опухолевого роста в полости малого таза в месте выполненной операции или в проекции лимфатических узлов с помощью визуализационных, эндоскопических или инвазивных методов исследования либо по данным интраоперационной ревизии и гистологического анализа биоптатов новообразования. Были рассчитаны общая выживаемость, а также безрецидивная выживаемость (доля пациентов, оставшихся в живых без признаков местного рецидива опухоли по прошествии заданного периода времени со дня операции) и канцерспецифичная выживаемость (доля пациентов, оставшихся в живых без признаков местного рецидива опухоли и/или отдаленных метастазов по прошествии заданного периода времени со дня операции).

Статистический анализ материала был проведен с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., Оклахома, США). Для сравнения параметров между группами применялись тест  $\chi^2$ -квадрат или точный тест Фишера для категориальных значений, t-критерий Стьюдента для количественных показателей. Расчеты показателей выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости выполняли с использованием *логарифмически рангового критерия* (log-rank). Статистически достоверными считали результаты при  $p \leq 0,05$ .

Все пациенты были разделены на две группы согласно объему выполненного оперативного вмешательства. Первую группу составили больные, которым выполнена стандартная резекция/экстирпация прямой кишки согласно принципам нервосохраняющей мезоректумэктомии. Во вторую группу включены пациенты, которым проведены экстрафасциальные вмешательства в связи с выявленной в предоперационном и/или интраоперационном периодах опухолевой фиксацией к соседним структурам и органам.

Ввиду отсутствия единой терминологии для обозначения подобных экстенсивных резекций нами был предложен термин «экстрафасциальные резекции», который может занять место в принятой в России классификации колоректальных операций как один из видов комбинированных вмешательств. Экстрафасциальный подход заключается в проведении плоскости резекции с непора-

женной стороны как при мезоректумэктомии, а с пораженной стороны (зоне фиксации к опухолевому узлу окружающих структур или органов) — в перенесении плоскости резекции в следующее по удаленности межслоеое пространство или при невозможности это сделать — в проведении плоскости резекции в толще или за пределами фиксированного образования на безопасном расстоянии от пальпируемого края опухолевой инфильтрации. Это сопровождается частичным или полным удалением вовлеченных в опухолевый процесс структур или органов единым блоком с мезоректальной клетчаткой. Целью такого подхода является достижение негативного циркулярного края резекции и соответственно — радикальное удаление опухоли.

### Результаты исследования

В период с июня 2006 г. по декабрь 2009 г. в отделении колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН было выполнено 229 резекционных радикальных с точки зрения хирурга оперативных вмешательств у последовательно поступивших и пролеченных больных раком прямой кишки. Из них отдаленные метастазы (в печени, легких, костях таза) или канцероматоз брюшины на предоперационном и интраоперационном этапах выявлены у 54 пациентов, которые были исключены из исследования. Кроме того, у 15 человек диагностирован первично-множественный синхронный и метакронный рак прямой кишки. Таким образом, в данном исследовании были оценены 159 больных

(87 мужчин 28–89 лет, средний возраст  $62,0 \pm 10,8$  года). Из них комбинированные хирургические вмешательства на прямой кишке выполнены у 68 (43%) пациентов, стандартные операции — у 91 (57%) пациента. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по всем основным показателям предоперационного периода — полу, возрасту, тяжести сопутствующих заболеваний, оцениваемой по индексу ASA (см. табл. 1). Стоит отметить, что в нашей когорте пациентов доля больных с местнораспространенным раком прямой кишки, которым перед операцией проводилась ЛТ или ХТ, была относительно небольшой (23%). Это объясняется наличием у значительного числа этих больных (34%) осложнений опухолевого процесса, явившихся противопоказанием для проведения такого лечения. Между группами не отмечено достоверных различий по высоте расположения опухоли в прямой кишке. Доля сфинктеросохраняющих вмешательств при экстрафасциальном подходе хотя и была меньше (73%), чем при стандартных резекциях (88%), тем не менее этот показатель является высоким для подобных экстенсивных вмешательств.

Из данных табл. 2 видно, что, как у мужчин, так и у женщин чаще всего выполнялась резекция органов мочеполовой системы, а также структур боковой стенки таза. Изолированная фиксация к опухолевому конгломерату нервных сплетений с одной или другой стороны, потребовавшая их частичного удаления, имела место у 15 мужчин. Оценивая в структуре экстрафасциальных резек-

Таблица 1  
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, абс. число (%)

Показатель	Операции		Р	Всего n=159
	стандартные n=91	комбинированные n=68		
Средний возраст, лет	63,1 $\pm$ 12,1	61,3 $\pm$ 11,4	0,60	62,0 $\pm$ 10,8
Пол:				
мужской	44 (48)	43 (63)	0,06	87 (55)
женский	47 (52)	25 (37)	—	72 (45)
Статус до операции по классификации ASA:				
Р1–3	89 (70)	68 (100)	0,01	157 (99)
Р4	2 (98)	0	—	2 (1)
Локализация опухоли, см от края анального канала:				
0–6	34 (37)	32 (47)	0,22	66 (42)
7–12	36 (40)	29 (43)	0,70	65 (41)
13–18	21 (23)	7 (10)	0,04	28 (18)
Осложнения опухоли	17 (19)	23 (34)	0,03	40 (25)
Предоперационная терапия: ЛТ, ХТ, ХЛТ	3 (3)	16 (23)	<0,001	8 (5)
Сфинктеросохраняющее вмешательство	80 (88)	50 (73)	0,02	130 (82)

Таблица 2

**Характеристика резецированных органов и структур  
при экстрафасциальных резекциях у мужчин и женщин**

Резецированные образования у мужчин	Абс. число	Резецированные образования у женщин	Абс. число
Предстательная железа/семенные пузырьки	19	Придатки матки	10
Мочевой пузырь	6	Шейка/тело матки	10
Гипогастральные нервы/тазовые нервные сплетения	32	Влагалище	10
Подвздошные сосуды	5	Мочевой пузырь	1
Мочеточники	2	Гипогастральные нервы/тазовые нервные сплетения	10
Пресакральная фасция	2	Подвздошные сосуды	6
Копчик, леваторы	2	Мочеточники	4
		Пресакральная фасция	2
		Крестец	1

**Примечание.** У одного пациента возможно сочетание из нескольких резецированных образований.

ций прямой кишки варианты удаления образований малого таза у женщин, следует отметить, что в большинстве наблюдений резекция органов мочеполовой системы носила не изолированный характер, а сопровождалась одномоментным частичным удалением структур боковой стенки таза — нервов и сосудов. Резекция мочеточников также обычно являлась частью сложного комбинированного вмешательства, затрагивающего структуры, расположенные сбоку и сзади от прямой кишки. В единственном наблюдении фиксация к опухоли дна мочевого пузыря у женщины с сохраненной маткой явилась следствием высокоинвазивного роста опухоли, имеющей большие размеры и занимавшей практически весь вход в малый таз.

Среди всех пациентов, которым были выполнены экстрафасциальные резекции, истинное прорастание опухолью резецированных единым блоком с прямой кишкой фиксированных образований отмечено у 15 больных. Таким образом, частота истинного опухолевого прорастания (стадия T<sub>4</sub>) в этой группе составила 22%. У остальных 53 пациентов данной группы фиксация резецированных структур и органов носила характер перитуморального воспаления в виде выраженного фиброза или склероза тканей вокруг опухоли. Радикальность выполненного хирургического вмешательства оценивалась на основании «чистоты» всех границ резекции в удаленном препарате, т. е. отсутствия опухолевых клеток по проксимальному, дистальному и циркулярным краям резекции. Общая частота R1 резекций составила 3,1%, а доля радикальных вмешательств (R0) в группах стандартных и экстрафасциальных операций достоверно не различалась — 96 и 93% соответственно (p=0,32). Кроме того, у 70% больных, перенесших экстрафасциальную резекцию прямой кишки, циркулярная плоскость резекции была проведена на расстоянии

более 5 мм от края опухолевого роста, то есть на безопасном расстоянии.

Общая 30-дневная летальность в исследуемой когорте пациентов составила 1,9%. После выполнения экстрафасциальных резекций смерть одного пациента наступила вследствие тромбоэмболии ветвей легочной артерии на 7-е сутки после операции. В группе стандартных резекций один больной умер в результате профузного кровотечения из общей подвздошной артерии, у другой больной летальный исход наступил на фоне мезентериального тромбоза.

Для оценки отдаленных результатов вмешательств в обеих группах были доступны данные о состоянии всех пациентов после операции в различные промежутки времени. Больные, умершие в ранний послеоперационный период, в анализ отдаленных результатов включены не были. Медиана прослеженности составила 19,7±11,3 мес. Исходя из величины медианы проведен анализ двухлетней выживаемости.

За исследуемый отдаленный послеоперационный период среди всех больных общей группы отмечено 15 летальных исходов — 7 в группе стандартных и 8 в группе экстрафасциальных резекций. Чаще всего это было связано с неконтролируемым прогрессированием опухолевого роста. Так, 4 пациента, перенесшие стандартное хирургическое вмешательство, умерли из-за метастатического поражения легких и/или печени и только одна женщина — вследствие развития местного рецидива опухоли через 4 мес после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Еще у 2 пациентов, перенесших стандартные хирургические вмешательства, причиной смерти явились острый коронарный синдром и острая сердечная недостаточность спустя 20 и 33 мес после операции.



В группе больных, которым были выполнены экстрафасциальные резекции, смерть 2 пациентов наступила в результате развития рецидивной опухоли в малом тазу и брюшной полости (через 7 и 8 мес после операции), у 3 больных причиной летального исхода стало прогрессирование метастатических очагов в печени, легких и головном мозге (через 16, 27 и 35 мес). Смерть от острой сердечно-сосудистой недостаточности и от тромбоэмболии легочной артерии наступила у 3 пациентов после экстрафасциальных резекций через 7, 12 и 18 мес соответственно. У 7 больных, перенесших такую операцию (10%), развился местный рецидив опухоли, при выполнении стандартных операций на прямой кишке подобный исход отмечен только у 2 пациентов (2%,  $p=0,03$ ). Более частое развитие местного рецидива опухоли в этой группе больных может объясняться более инвазивным характером опухолевого роста при местнораспространенных опухолях. Косвенным свидетельством тому может быть обнаружение лимфогенного рецидива у 2 больных из группы экстрафасциальных резекций. Несмотря на то, что во время операции у обоих пациентов была выполнена латеральная лимфодиссекция со стороны наибольшего опухолевого роста и при исследовании удаленных лимфоузлов из запирательных пространств опухолевые клетки не были найдены, у одного больного спустя 27 мес после операции выявлены признаки опухолевого поражения запирательных лимфатических узлов с противоположной стороны, у второй пациентки через 19 мес установлено поражение паховых лимфоузлов с обеих сторон.

Двухлетняя общая выживаемость была значительно выше у больных после выполнения стандартных операций (93,9%) по сравнению с пациентами, перенесшими экстрафасциальные вмешательства (85,9%,  $p=0,18$ ). Двухлетняя кумулятивная безрецидивная выживаемость в группе стандартных операций оказалась значительно выше (97,6%), чем в группе экстрафасциальных резекций (92,4 и 88,2%,  $p=0,02$ ). Двухлетняя кумулятивная канцерспецифичная выживаемость между группами сравнения достоверно не различалась: после стандартных резекций этот показатель составил 96,0%, после экстрафасциальных – 93,4% ( $p=0,37$ ). Полученные в ходе исследования данные представлены на рис. 1 и 2.

### Обсуждение результатов исследования

В проведенном сравнительном исследовании был проанализирован опыт лечения достаточно большой группы больных раком прямой кишки, у которых в связи с выявленной дооперационно и интраоперационно фиксацией к опухоли соседних структур и органов была выполнена комбиниро-

ванная резекция или экстирпация прямой кишки единым блоком с подлежащей структурой. Число таких пациентов в общей когорте изученных больных раком прямой кишки без отдаленных метастазов достаточно велико и составляет 43%. Это связано с тем, что наша клиника является одним из небольшого числа центров в регионе, специализирующихся на лечении сложных форм рака толстой кишки.

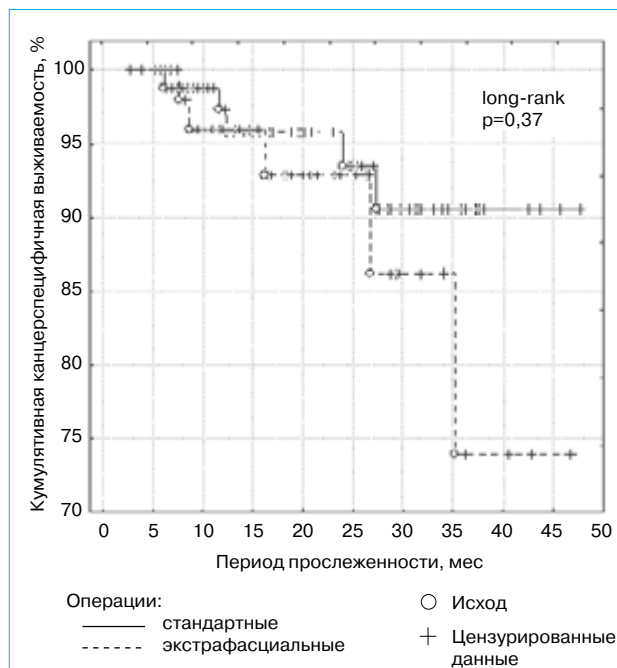


Рис. 1. Канцерспецифичная кумулятивная выживаемость

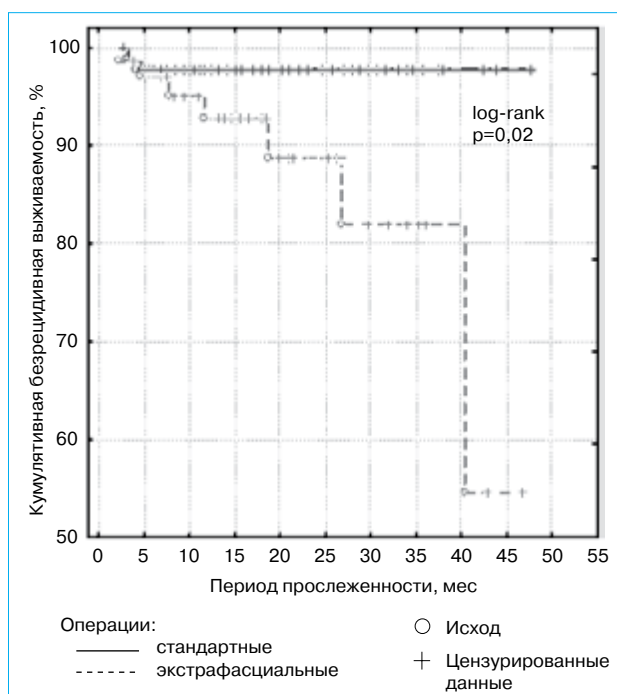


Рис. 2. Безрецидивная кумулятивная выживаемость

По данным зарубежных исследователей, в структуре всех злокачественных опухолей прямой кишки доля местнораспространенных раков, инфильтрирующих соседние органы и структуры, составляет от 5 до 22% [7, 10, 12, 14]. До сих пор среди колоректальных хирургов нет единого представления относительно того, какие опухоли называть местнораспространенными. Согласно классификации опухолей TNM 6-го издания, местнораспространенными следует считать такие формы рака прямой кишки, при которых имеется гистологическое подтверждение распространения роста опухоли за пределы висцеральной фасции, окружающей мезоректальную клетчатку, с прямой инвазией в соседние с кишкой структуры или органы. Однако патоморфологический диагноз местнораспространенного рака можно поставить только после удаления операционного препарата. Несмотря на то, что характер сращения структур (истинное прорастание или воспалительная инфильтрация) до и во время операции достоверно установить нельзя, термин «местнораспространенный рак прямой кишки» часто используется в случаях, когда только предполагается непосредственное прорастание опухолью соседнего образования в малом тазу. К сожалению, в понимании большинства хирургов указанные формы злокачественных опухолей являются первично неректабельными. Между тем существуют данные, что при радикальном удалении таких опухолей возможно достижение длительного периода безрецидивной выживаемости. Если при гистологическом исследовании удаленного препарата в краях резекции опухолевые клетки не обнаружены (R0 резекция), средняя продолжительность жизни после операции составляет 37–55 мес [5, 18], а 5-летняя выживаемость при R0 резекциях значительно выше (49–60%), чем при R1 и R2 вмешательствах (23–31 и 0% соответственно). Таким образом, для достижения наилучших результатов хирургического лечения местнораспространенных опухолей прямой кишки необходимо радикальное иссечение опухолевого конгломерата единым блоком с микроскопически «чистыми» краями резекции.

Поскольку в настоящее время нет единства в терминологическом определении подобных вмешательств, нами был предложен термин «экстрафасциальные» резекции. При местнораспространенном раке прямой кишки при таких операциях плоскость выделения органа располагается снаружи от собственной фасции кишки, т. е. экстрафасциально. Предлагаемое изменение существующей на сегодняшний день терминологической градации хирургических операций при раке рассматриваемой локализации будет способствовать более ясному и детальному пониманию объема операции, заложенного в ее название. Кроме того, благодаря тому, что этот термин составлен из

международных латинских морфемных единиц, он может с легкостью применяться для обозначения экстенсивных операций не только в России, но и за рубежом, что позволит проводить единый анализ опубликованных в разных странах результатов лечения местнораспространенного рака прямой кишки.

Согласно нашему опыту, выполнение экстрафасциальных резекций сопровождалось развитием местного рецидива опухоли у 10% больных, что достоверно чаще, чем в группе пациентов, которым были выполнены стандартные вмешательства (2%,  $p=0,03$ ). Между тем выявленные нами показатели значительно ниже, чем в других исследованиях [4, 21], где величина этого параметра может достигать 14–30% за 5-летний срок наблюдения при условии радикально выполненной операции. Однако учитывая тот факт, что в настоящей работе средний срок прослеженности пациентов приближается к 2 годам, мы не можем однозначно сравнивать с опубликованными результатами полученные нами данные относительно уровня местного рецидивирования при выполнении экстрафасциальных резекций. Следует также отметить, что не во всех наших наблюдениях развитие местного рецидива явилось следствием нерадикально выполненного первоначального вмешательства на прямой кишке. Среди 7 больных, у которых первичная резекция была проведена в пределах неизмененных тканей с негативными краями резекции, причинами развития местного рецидива стали: поражение лимфоузлов запирательных пространств или мезоректальных лимфоузлов в результате интрамезоректального выделения прямой кишки, а также обсеменение операционного поля раковыми клетками из зоны прорастания опухолью брюшинного покрова кишки или полностенного прорастания полых органов при их выделении единым блоком с опухолью.

В ходе проведенного анализа выживаемости пациентов при различных причинах смерти нами было установлено, что по сравнению со стандартными операциями выполнение экстрафасциальной резекции сопровождается значительным ухудшением 2-летней безрецидивной выживаемости, но не приводит к достоверному уменьшению канцерспецифичной выживаемости. Это свидетельствует о том, что не во всех наблюдениях в группе экстрафасциальных резекций летальный исход является следствием местного рецидива опухоли. Как при стандартных, так и при экстрафасциальных операциях чаще всего причинами смерти пациентов были прогрессирование метастатических очагов и острая сердечно-сосудистая недостаточность. Такой подробный анализ выживаемости пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки проводится впервые, и в существующих публикациях оценка

канцерспецифичной и безрецидивной выживаемости не представлена.

## Выводы

Экстрафасциальные резекции позволяют осуществлять радикальное удаление местнораспространенной опухоли прямой кишки за счет пол-

ного или частичного удаления фиксированных структур с достижением негативных границ резекции. Выполнение экстрафасциальных резекций не сопровождается возрастанием послеоперационной летальности и ухудшением 2-летней канцерспецифичной выживаемости при приемлемом (10%) уровне местного рецидивирования.

## Список литературы

1. Бердов Б.А., Невольских А.А., Ерыгин Д.В., Титова Л.Н. Лечение местнораспространенного рака прямой кишки // *Вопр. онкол.* — 2007. — Т. 53, № 5. — С. 578–583.
2. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая оперативная колопроктология: Руководство для врачей. — М.: ГНЦ проктологии, 1994. — 432 с.
3. Шельцын Ю.А. Хирургическое лечение распространенных форм рака прямой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 41 с.
4. Adam I.J., Mohamdee M.O., Martin I.G. et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344, N 8924. — P. 707–711.
5. Aleksic M., Hennes N., Ulrich B. Surgical treatment of locally advanced rectal cancer. Options and strategies // *Dig. Surg.* — 1998. — Vol. 15, N 4. — P. 342–346.
6. Derici H., Unalp H.R., Kamer E. et al. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer // *Colorectal Dis.* — 2008. — Vol. 10, N 5. — P. 453–459.
7. Eisenberg S.B., Kraybill W.G., Lopez M.J. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma // *Surgery.* — 1990. — Vol. 108, N 4. — P. 779–785.
8. Engstrom P.F. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. — v.2.2010. 2010 [cited 2010 May 1st, 2010]; [Available from: <http://www.nccn.org>].
9. Eriksen M.T., Wibe A., Hestvik U.E. et al. Surgical treatment of primary locally advanced rectal cancer in Norway // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32, N 2. — P. 174–180.
10. Fedorov V.D., Odaryuk T.S., Shelygin Y.A. Results of radical surgery for advanced rectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 1989. — Vol. 32, N 7. — P. 567–571.
11. Gall F.P., Tonak J., Altendorf A. Multivisceral resections in colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 1987. — Vol. 30, N 5. — P. 337–341.
12. Gao F., Cao Y.F., Chen L.S. et al. Outcome of surgical management of the bladder in advanced colorectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2007. — Vol. 22, N 1. — P. 21–24.
13. Gebhardt C., Meyer W., Ruckriegel S., Meier U. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1999. — Vol. 384, N 2. — P. 194–199.
14. Group E.G.W. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18 (suppl. 2). — P. 23–24.
15. Heald R.J. Total mesorectal excision. The new European gold standard // *G. Chir.* — 1998. — Vol. 19, N 6/7. — P. 253–255.
16. Heslov S.F., Frost D.B. Extended resection for primary colorectal carcinoma involving adjacent organs or structures // *Cancer.* — 1988. — Vol. 62, N 8. — P. 1637–1640.
17. Hohenberger W., Thom N., Hermanek P., Sr. Gall F.P. Pelvic multivisceral resection from the viewpoint of surgery // *Langenbecks Arch. Surg. Suppl. Kongressbd.* — 1992. — Vol. 377. — P. 83–88.
18. Izbicki J.R., Hosch S.B., Knoefel W.T. et al. Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 1995. — Vol. 38, N 12. — P. 1251–1256.
19. Jurgens C., Peitgen K., Walz M.K. et al. Extended resection of locally advanced primary and recurrent rectal carcinomas by interdisciplinary cooperation of various surgical specialties // *Langenbecks Arch. Surg. Suppl. Kongressbd.* — 1998. — Vol. 383. — P. 338–341.
20. Law W.L., Chu K.W., Choi H.K. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer // *J. Am. Coll. Surg.* — 2000. — Vol. 190, N 1. — P. 78–83.
21. Lehnert T., Methner M., Pollok A. et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235, N 2. — P. 217–225.
22. Liu S.Y., Wang Y.N., Zhu W.Q. et al. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal carcinoma // *Dis. Colon Rectum.* — 1994. — Vol. 37, N 2. — P. 172–174.
23. Lopez M.J. Multivisceral resections for colorectal cancer // *J. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 76, N 1. — P. 1–5.
24. Montesani C., Ribotta G., de Mito R. et al. Extended resection in the treatment of colorectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* — 1991. — Vol. 6, N 3. — P. 161–164.
25. Nagy A., Marton J., Bende J., Kovacs T. Results of extended resection of tumors of the colon and rectum // *Orv. Hetil.* — 1992. — Vol. 133, N 23. — P. 1419–1423.
26. Ruo L., Paty P.B., Minsky B.D. et al. Results after rectal cancer resection with incontinuity partial vaginectomy and total mesorectal excision // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10, N 6. — P. 664–668.
27. Tjandra J.J., Kilkenny J.W., Buie W.D. et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised) // *Dis. Colon Rectum.* — 2005. — Vol. 48, N 3. — P. 411–423.

Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

## Приказ

2 июня 2010 г. № 415н

### Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля

В соответствии со статьей 37.1 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, № 33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2007, № 1, ст. 21; № 43, ст. 5084) п р и к а з ы в а ю :

Утвердить Порядок оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля согласно приложению.

Министр **Т. Голикова**

Приложение  
к приказу Министерства здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации  
от 2 июня 2010 г. № 415н

## Порядок оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля

1. Настоящий Порядок регулирует вопросы оказания медицинской помощи населению с гастроэнтерологическими заболеваниями в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения (далее — медицинские организации).

2. Больные с гастроэнтерологическими заболеваниями получают:

в рамках первичной медико-санитарной помощи — терапевтическую (педиатрическую) и гастроэнтерологическую медицинскую помощь;

в рамках специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи — специализированную гастроэнтерологическую медицинскую помощь.

3. Оказание терапевтической (педиатрической) помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями в рамках первичной медико-санитарной

помощи организуется в амбулаторно-поликлинических, больничных учреждениях, центрах специализированных видов помощи муниципальной и государственной систем здравоохранения.

4. Специализированная гастроэнтерологическая помощь осуществляется врачами-гастроэнтерологами в соответствии с положением об организации деятельности кабинета врача-гастроэнтеролога поликлиники и положением об организации деятельности гастроэнтерологического отделения медицинской организации (приложения № 1—5 к настоящему Порядку).

5. Плановая гастроэнтерологическая помощь в рамках первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях осуществляется на основе взаимодействия врачей первичного звена здравоохранения: врачей-терапев-



тов участковых, врачей-педиатров, врачей общей практики (семейных врачей) и врачей-гастроэнтерологов.

6. В амбулаторно-поликлинических учреждениях врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) осуществляют амбулаторное лечение больных с гастроэнтерологическими заболеваниями в соответствии с установленными стандартами медицинской помощи и с учетом рекомендаций врачей-гастроэнтерологов.

7. Врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) осуществляют наблюдение и лечение пациентов:

- с неосложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- с неосложненным течением язвенной болезни и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки;
- с хроническим гастритом и синдромом функциональной диспепсии;
- с дискинезиями желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- с неосложненным течением хронического панкреатита;
- с жировой инфильтрацией печени;
- с компенсированным циррозом печени;
- с синдромом раздраженного кишечника.

8. В амбулаторно-поликлинических учреждениях врачами-гастроэнтерологами помощь больным с гастроэнтерологическими заболеваниями оказывается в кабинете врача-гастроэнтеролога в соответствии с Положением об организации деятельности кабинета врача-гастроэнтеролога (приложение № 1 к настоящему Порядку).

9. Плановое стационарное обследование и лечение больных с гастроэнтерологическими заболеваниями в рамках первичной медико-санитарной помощи осуществляется:

в терапевтических (педиатрических) отделениях медицинских организаций муниципального района (дневной стационар поликлиники, участковая больница, районная больница), городского округа (дневной стационар поликлиники, центр, медико-санитарная часть, городская больница, в том числе детская, больница скорой медицинской помощи);

в гастроэнтерологических отделениях медицинских организаций муниципального района, городского округа (центр, медико-санитарная часть, городская больница, в том числе детская).

10. В терапевтических (педиатрических) отделениях медицинских организаций оказывается медицинская помощь больным с обострением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, обследование и лечение которых в амбулаторно-поликлинических условиях не представляется возможным или оказывается неэффективным, а также иным группам больных

в соответствии с законодательством Российской Федерации, нормативными правовыми актами субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления.

11. В гастроэнтерологических отделениях медицинских организаций оказывается медицинская помощь больным, страдающим гастроэнтерологическими заболеваниями, указанными в Положении об организации деятельности гастроэнтерологического отделения учреждения здравоохранения (приложение № 3 к настоящему Порядку).

12. При выявлении у больного в кабинете врача-гастроэнтеролога поликлиники или гастроэнтерологическом отделении медицинских учреждений показаний к эндоскопическим или хирургическим вмешательствам он направляется в эндоскопическое или хирургическое отделение для проведения указанных вмешательств.

При отсутствии в медицинском учреждении эндоскопического или хирургического отделения больного направляют в медицинские организации субъекта Российской Федерации или федерального подчинения, имеющие в своем составе указанные специализированные подразделения.

13. При выявлении у больного медицинских показаний к высокотехнологичным методам лечения помощь оказывается в соответствии с установленным порядком оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

14. В организации гастроэнтерологической помощи больным сочетаются лечебные, реабилитационные и профилактические мероприятия.

После курса основного лечения восстановительные мероприятия проводятся в условиях амбулаторно-поликлинического звена и в условиях санатория.

15. Проведение первичной профилактики гастроэнтерологических заболеваний и их осложнений (развития злокачественных опухолей пищевода, желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы) осуществляется гастроэнтерологическими отделениями и кабинетами врача-гастроэнтеролога поликлиник в сотрудничестве с республиканскими, краевыми, областными, окружными и городскими центрами медицинской профилактики, отделениями (кабинетами) медицинской профилактики лечебно-профилактических учреждений и специалистами по профилактической медицине, врачами-инфекционистами, врачами-онкологами, врачами-колопроктологами, врачами-диетологами, а также врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами).

16. В случае если проведение медицинских манипуляций, связанных с оказанием помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями, может повлечь возникновение болевых ощущений у пациента, такие манипуляции должны проводиться с обезболиванием.

Приложение № 1  
к Порядку оказания медицинской помощи населению  
при заболеваниях гастроэнтерологического профиля,  
утвержденному приказом Министерства здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации  
от 2 июня 2010 г. № 415н

### **Положение об организации деятельности кабинета врача-гастроэнтеролога поликлиники**

1. Настоящее Положение определяет организацию деятельности кабинета врача-гастроэнтеролога поликлиники (далее — Кабинет).

2. Структура Кабинета и штатная численность медицинского персонала устанавливаются руководителем медицинской организации, в составе которого создан Кабинет, исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы, численности обслуживаемого населения и рекомендуемых штатных нормативов (приложение № 2 к Порядку оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, утвержденному настоящим Приказом).

3. На должность врача Кабинета назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в системе здравоохранения, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г. № 14292), по специальности «гастроэнтерология».

4. Для организации деятельности врача-гастроэнтеролога, медицинская организация, в структуре которой создан Кабинет, оснащается в соответствии со стандартом оснащения (приложение № 4 к Порядку оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, утвержденному настоящим Приказом).

5. Основными функциями Кабинета являются: оказание консультативной, диагностической и лечебной помощи больным гастроэнтерологического профиля, направляемым врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами, врачами общей практики (семейными врачами);

диспансерное наблюдение и реабилитация больных гастроэнтерологического профиля:

— в первые 12 месяцев после хирургического и интервенционного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острого и хронического панкреатита, неспецифического язвенного колита и болезни Крона;

— с хроническими вирусными гепатитами;  
— с циррозами печени;  
— с осложненными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;  
— с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона;

отбор и направление больных гастроэнтерологического профиля на стационарное лечение в гастроэнтерологические отделения (в том числе в учреждения здравоохранения других муниципальных образований в соответствии с межмуниципальными соглашениями);

участие в отборе больных для оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи в соответствии с установленным порядком оказания высокотехнологичной медицинской помощи, а также учет лиц, ожидающих и получивших высокотехнологичную медицинскую помощь по поводу заболеваний гастроэнтерологического профиля;

осуществление экспертизы временной нетрудоспособности;

разработка и проведение мероприятий по санитарно-гигиеническому просвещению, участие в организации и проведении школ для больных с различными гастроэнтерологическими заболеваниями (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, вирусными гепатитами);

внедрение в практику новых методов профилактики, диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения;

участие в мероприятиях по повышению квалификации врачей общей практики, по вопросам практической гастроэнтерологии (индивидуальное консультирование, совместные осмотры и разборы больных, лекции и занятия по внутреннему плану повышения квалификации врачебного состава учреждения, участие в работе научно-практических конференций);

ведение учетной и отчетной документации, предоставление отчетов о деятельности в установленном порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством.

Приложение № 2  
к Порядку оказания медицинской помощи населению  
при заболеваниях гастроэнтерологического профиля,  
утвержденному приказом Министерства здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации  
2 июня 2010 г. № 415н

### Рекомендуемые штатные нормативы медицинского персонала кабинета врача-гастроэнтеролога

1. Врачебный персонал	
Врач-гастроэнтеролог	1 должность на 50 000 взрослого населения
2. Средний медицинский персонал	
Медицинская сестра	1 должность на каждую должность врача-гастроэнтеролога
3. Младший медицинский персонал	
Санитарка	1 должность на 3 кабинета

Приложение № 3  
к Порядку оказания медицинской помощи населению  
при заболеваниях гастроэнтерологического профиля,  
утвержденному приказом Министерства здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации  
от 2 июня 2010 г. № 415н

### Положение об организации деятельности гастроэнтерологического отделения

1. Настоящее Положение определяет организацию деятельности гастроэнтерологического отделения (далее - Отделение) в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения (далее — медицинские организации).

2. Отделение возглавляет заведующий, назначаемый на должность и освобождаемый от должности руководителем учреждения, в составе которого оно создано.

На должность заведующего Отделением назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г. № 14292), по специальности «гастроэнтерология».

3. Структура, оснащение и штатная численность медицинского и другого персонала Отделения устанавливается руководителем лечебно-профилактического учреждения, в составе которого создано Отделение, исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы и численности обслуживаемого населения, с учетом рекомендуемых штатных нормативов и стандарта оснащения Отделения (приложения № 4, 5 к Порядку

оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, утвержденному настоящим Приказом).

4. Отделение осуществляет следующие функции: госпитализация и оказание на основании рекомендованных стандартов медицинской помощи больным со следующими заболеваниями:

- резистентные к лечению формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- ахалазия кардии;
- резистентная к лечению язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелые обострения хронического панкреатита;
- активное течение хронических вирусных гепатитов В, С и D, алкогольного гепатита, аутоиммунного гепатита, криптогенного гепатита;
- циррозы печени в стадии декомпенсации;
- жировая болезнь печени на стадии стеатогепатита и цирроза печени;
- метаболические заболевания печени (гемохроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова);
- заболевания желудочно-кишечного тракта, протекающие с синдромом мальабсорбции и синдромом избыточного бактериального роста;
- активное течение неспецифического язвенного колита и болезни Крона;

— неосложненные формы дивертикулярной болезни кишечника;

— резистентные формы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, синдрома функциональной абдоминальной боли);

осуществление госпитального этапа реабилитации больных с заболеваниями органов пищеварения;

оказание консультативной помощи врачам других отделений стационара в вопросах профилактики, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения;

разработка и проведение мероприятий по повышению качества лечебно-диагностической работы в Отделении и снижению больничной летальности от заболеваний гастроэнтерологического профиля;

участие в процессе повышения профессиональной квалификации персонала лечебно-профилактического учреждения по вопросам диагностики и

оказания медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения;

систематическое освоение и внедрение в практику новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных гастроэнтерологического профиля;

проведение санитарно-гигиенической просветительной работы с пациентами и их родственниками;

осуществление экспертизы временной нетрудоспособности;

ведение учетной и отчетной документации, предоставление отчетов о деятельности в установленном порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством.

5. Отделение может использоваться в качестве клинической базы образовательных учреждений среднего, высшего и дополнительного профессионального образования, а также научных организаций.

Приложение № 4  
к Порядку оказания медицинской помощи населению  
при заболеваниях гастроэнтерологического профиля,  
утвержденному приказом Министерства здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации  
от 2 июня 2010 г. № 415н

### Стандарт оснащения гастроэнтерологического отделения, медицинской организации, имеющей в своей структуре кабинет врача-гастроэнтеролога

№ п/п	Наименование медицинского оборудования и инструментария	Требуемое количество, шт.
1	Прибор для проведения дыхательного теста*	1
2	Прибор для проведения внутрижелудочной рН-метрии	1
3	Гастроскоп с набором для биопсии	2
4	Колоноскоп с набором для биопсии	2
5	Ректосигмоскоп с набором для биопсии	1
6	Аппарат для ультразвуковой диагностики	1
7	Набор для слепой пункционной биопсии печени	1

**Примечание.** Указанное оснащение может быть предусмотрено в иных структурных подразделениях медицинских организаций, имеющих в своей структуре гастроэнтерологические отделения, кабинеты врача-гастроэнтеролога при условии обеспечения возможности его использования для нужд гастроэнтерологического отделения (кабинета).

\* При общей численности обслуживаемого населения не менее 100 000–250 000 человек



Приложение № 5  
к Порядку оказания медицинской помощи населению  
при заболеваниях гастроэнтерологического профиля,  
утвержденному приказом Министерства здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации  
от 2 июня 2010 г. № 415н

### Рекомендуемые штатные нормативы медицинского персонала гастроэнтерологического отделения

1. Врачебный персонал	
Заведующий отделением*	1 должность на 30 коек
Врач-гастроэнтеролог	1 должность на 15 коек
2. Средний медицинский персонал	
Медицинская сестра палатная	1 круглосуточный пост на 15 коек
Медицинская сестра процедурной	1 должность на 30 коек
Старшая медицинская сестра	1 должность на 30 коек
3. Младший медицинский персонал	
Санитарка палатная	1 круглосуточный пост на 30 коек
Санитарка-буфетчица	2 должности на отделение
Санитарка-уборщица	1 должность на отделение
Санитарка-ваннщица	1 должность на отделение
Сестра-хозяйка	1 должность на отделение

\* Из количества должностей врачей-гастроэнтерологов

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

О.И. Маломуж — **Хронические заболевания печени: показания и оптимальные сроки трансплантации.**

O.I. Malomuzh — **Chronic liver diseases: indications and optimal terms for transplantation**

(The theses for MD degree)

**Цель исследования** — оптимизация результатов лечения больных с терминальными стадиями хронических заболеваний печени (ХЗП).

В основу настоящего исследования положен анализ 74 клинических наблюдений больных ХЗП, которым была проведена операция *орто-топической трансплантации печени* (ОТП) с использованием фрагментов органа от живого родственного донора. Среди обследованных больных 41% составили мужчины, 59% — женщины, возраст варьировал от 13 до 58 лет.

Наибольшее число составили пациенты с холестатическими заболеваниями печени (суммарно 37,8%): болезнью Кароли — 4%, первичным склерозирующим холангитом — 20,2%, первичным билиарным циррозом — 12,2%, вторичным билиарным циррозом — 1,4%. Болезнь Вильсона—Коновалова диагностирована в 33,9% случаев. У 8,1% пациентов верифицирован *цирроз печени* (ЦП) в исходе аутоиммунного гепатита; ЦП вирусной этиологии — 5,4%, ЦП смешанной этиологии — 4%, ЦП неуточненной этиологии имел место у 4,0% больных. Продолжительность наблюдения за оперированными больными составила от 2 до 9 лет.

Отбор потенциальных реципиентов основывался на данных анамнеза, физического и клинико-лабораторного исследований.

Лабораторное исследование включало: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, иммунологическое исследование с определением в сыворотке крови концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, аутоантител — *антинуклеарный фактор* (АНФ), *антител* (АТ) к ДНК и к *гладкой мускулатуре* (АГМА), АТ к *почечно-печеночному антигену* (антиLKM), ревматоидный фактор (РФ). Определяли маркё-

ры вирусов *hepatitis B* (HBsAg), С (АТ к HCV), АТ к ВИЧ.

У всех больных ЦП вирусной этиологии на момент проведения ОТП отсутствовали маркёры вирусной репликации (ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV).

У пациентов с подозрением на болезнь Вильсона—Коновалова исследовали уровень церулоплазмينا и меди в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой, проводили осмотр в свете щелевой лампы для выявления кольца Кайзера—Флейшера.

У больных с подозрением на ЦП в исходе недостаточности альфа1антитрипсина проводили определение электрофореза белков сыворотки крови и генетическое обследование на предмет наличия мутации PiMZ, PiZZ в сыворотке крови. Выполнялись УЗИ, эзофагогастродуоденоскопия.

Всем больным проводились рентгенологическое исследование органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания, электро, фоно и эхокардиография.

По показаниям выполнялись компьютерная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, колоноскопия.

Для верификации диагноза ХЗП использовали морфологическое исследование (изучение биоптатов, полученных при чрескожной пункционной биопсии, лапароскопии). Данные морфологического исследования получены у 21 пациента.

Для оценки тяжести состояния пациентов применялись классификация Child—Pugh, шкала оценки MELD, синдромный подход.

Основные синдромные проявления ХЗП у обследованных потенциальных реципиентов — это синдром портальной гипертензии (диагностирован в 100% случаев), синдром печеночноклеточной

недостаточности (77%), холестатический синдром (95%), синдром аутоиммунной цитопении (77%), активность печеночного процесса (66%), гепаторенальный синдром (5,4%).

При наличии у больных ЦП показаний к ОТП ее необходимо проводить до развития угрожающих жизни осложнений заболевания. В состав симптомокомплекса, определяющего жизненный прогноз у потенциальных реципиентов донорского органа, входят выраженность портальной гипертензии и печеночноклеточной недостаточности (варикозное расширение вен пищевода III–IV степени, энцефалопатия, отечно-асцитический синдром), холестатического синдрома, степень активности печеночного процесса, гепаторенального синдрома.

Основными критериями отбора пациентов для ОТП являются: наличие одного или сочетания нескольких синдромов, угрожающих жизни потенциального реципиента (выраженная печеночноклеточная недостаточность, портальная гипертензия, выраженный синдром холестаза и др.), наличие клинически значимых проявлений синдрома портальной гипертензии (угроза кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода III–IV степени, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и кардии в анамнезе, диурети-

корезистентный асцит, «шунтовая» энцефалопатия), выраженная тромбоцитопения ( $<80 \times 10^9/\text{л}$ ), отсутствие эффекта от проведения консервативной терапии и паллиативных хирургических вмешательств, благоприятный прогноз после пересадки печени.

В результате проведенной ОТП от живого родственного донора выживание больных в ранний послеоперационный период составило 96%, в поздний послеоперационный период — 86,5%.

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».

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор **П.Е. Крель**; член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор **С.В. Готье**.

**Дата защиты:** 09.02.2009 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».

Е.В. Степанова — **Клинико-генетические аспекты болезни Крона.**

Ye.V. Stepanova — **Clinical and genetic aspects of a Crohn's disease**

(The theses for MD degree)

**Цель работы** — изучить клинические аспекты *болезни Крона* (БК) во взаимосвязи с носительством основных четырех полиморфных вариантов (P268S, R702W, G908R и с.3020insC) гена NOD2/CARD15.

Изложены результаты обследований 122 пациентов с БК. В качестве группы популяционного контроля использовалась ДНК 54 человек из банка ДНК лаборатории ДНК-диагностики ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН».

Диагноз БК основывался на данных анамнеза, характерных клинико-лабораторных, рентгенологических, эндоскопических критериях, в большинстве случаев подтверждался результатами морфологического исследования, УЗИ органов брюшной полости, тонкой и толстой кишки. Локализацию воспалительного процесса определяли по классификации М.Х. Левитана и В.Д. Федорова (1982). По ней БК подразделяется на илеит, илеоколит и колит. Форма заболевания устанавливалась согласно Венской классификации 1998 г.: стенозирующая (с образованием стриктур), пенетрирующая (перфоративная), не стенозирующая и не пенетрирующая. Тяжесть течения определялась по индексу активности БК-CDA1, называемому индексом Беста, включающему ряд клинических проявлений в течение 7 дней, данные объективного осмотра и показатели гематокрита, оценивающиеся в зависимости от выраженности количеством баллов.

Использовались критерии достоверного диагноза, предложенные J. Lennard-Jones в 1989 г: 1) поражение от полости рта до анального канала; 2) прерывистый характер поражения; 3) трансмуральный характер поражения: язвы, трещины, абсцессы, свищи; 4) фиброз: стриктуры; 5) лимфоидная ткань (гистология): афтозные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления; 6) муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки; 7) гранулемы.

Достоверный диагноз БК устанавливался при наличии, как минимум, 3 относительных критериев (от 1 до 6), а при выявлении гранулемы — еще одного относительного критерия (от 1 до 6).

Пациентам исследуемой группы после сбора жалоб, анамнеза, физикального обследования, проктологического осмотра с пальцевым исследованием per rectum проводились клинические ана-

лизы крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, исследование кала. Колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (при левостороннем колите — сигмоскопия, ректороманоскопия) и биопсия выполнялись по общепринятым методикам. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась с целью исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Рентгенологическое исследование (обзорное исследование брюшной полости, ирригоскопия, рентгенография пищевода, желудка и тонкой кишки), ультразвуковое исследование тонкой и толстой кишки, печени, желчного пузыря, почек выполнялись всем пациентам на разных стадиях заболевания.

В группе из 122 пациентов с диагностированной БК проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, выделенных из цельной крови (забор которой производился с информированного согласия больного) и парафиновых блоков (биоптаты слизистой оболочки толстой кишки и операционный материал), на наличие полиморфных аллелей 268S, 702W, 908R и с.3020insC гена NOD2/CARD15. Следующим этапом проведения ДНК-диагностики была полимеразная цепная реакция фрагментов изучаемого гена с анализом полиморфизма длины амплифицированных/рестрикционных фрагментов (ПДАФ/ПДРФ-анализ). ПДАФ-анализ выполнялся для идентификации полиморфного варианта с.3020insC. ПДРФ-анализ использовался для идентификации полиморфных вариантов P268S, R702W, G908R гена NOD2/CARD15. Для оценки результатов амплификации, рестрикции проводили электрофорез с использованием полиакриламидного геля Манна—Уитни (для количественных признаков).

По результатам исследования, для пациентов с БК, проживающих на территории РФ, характерны: начало болезни в молодом возрасте (до 40 лет), у большинства (74%) больных ассоциация ее с носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15, преобладание колита у 43% больных (с аноректальными проявлениями) над другими формами локализации и среднетяжелой формы БК (у 54% больных), высокая частота развития осложнений (у 74% больных).

Полиморфные варианты гена NOD2/CARD15 достоверно ассоциированы с БК: аллели 268S, 702W, с.3020insC гена при БК встречались досто-



верно чаще ( $p=0,02$ ;  $0,00015$  и  $10^{-7}$  соответственно) по сравнению с группой популяционного контроля.

Наличие одного полиморфного аллеля гена NOD2/CARD15 в генотипе не оказывает значительного влияния на риск развития БК, а двух полиморфных аллелей повышает риск БК в 2 раза. Носительство трех и более полиморфных аллелей гена NOD2/CARD15 увеличивает риск развития БК в 38 раз.

Развитие илеита при БК ассоциировано с выявлением инсерции с.3020insC в гомозиготном состоянии или сочетания с.3020insC в гетерозиготном состоянии с другими полиморфными вариантами. Аноректальные проявления, развитие колита имеют отрицательную корреляцию с носительством полиморфного варианта с.3020insC.

Хроническое непрерывное течение БК в отличие от рецидивирующего достоверно ассоциировано с носительством полиморфных вариантов R702W, с.3020insC в гомозиготном состоянии или сочетания их гетерозиготного состояния с другими полиморфными вариантами.

С носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 (преимущественно с.3020insC, G908R) ассоциирован повышенный риск хирургического лечения БК и ее осложнений.

Исследование основных полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 необходимо для определения прогноза течения заболевания и тактики лечения пациентов.

Исследовать основные полиморфные варианты NOD2/CARD15 рекомендуется с целью дифференциальной диагностики БК с язвенным колитом, недифференцируемым неспецифическим колитом.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава».

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор **И.Д. Лоранская**, доктор биологических наук, профессор **А.В. Поляков**.

**Дата защиты:** 26.02.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 при ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава».