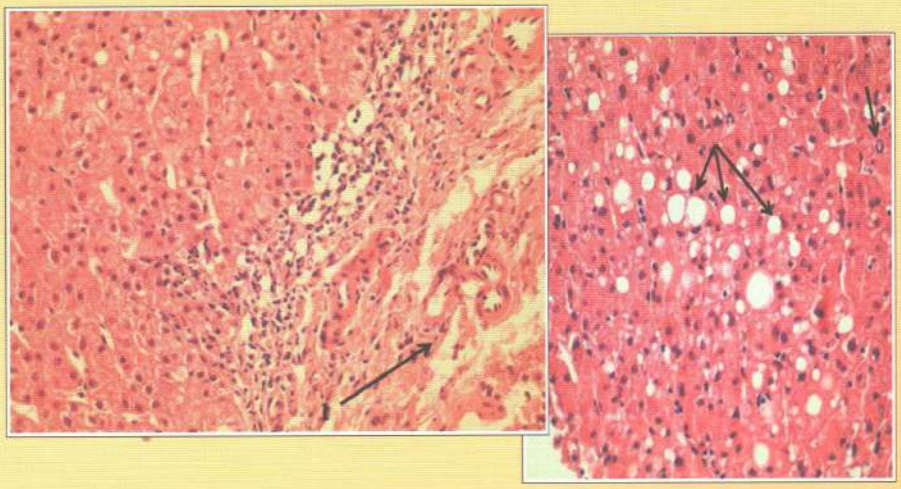
ISSN: 1382-4376

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина биоптата печени. Пояснения на с. 44–54

№ 5 XX Том 2010

Лекции и обзоры

С.Т. Метельский, В.Т. Ивашкин
Два механизма мембранного пищеварения: ферментативно-транспортный ансамбль существует 4

О.А. Смирнов
Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета 10

Оригинальные исследования

Н.Н. Буторин, О.С. Ржавичева, О.В. Хоменко, В.В. Цуканов, О.В. Штыгашева
Распространенность и клинические аспекты пищевода Баррета в Республике Хакасия 16

С.Л. Максимов, С.П. Царенко, А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, Н.Д. Ющук
Маркёры хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией и подходы к терапии 22

Г.К. Мироджов, С.А. Авезов, Н.С. Тухтаева, А. Бахтибеков, М.М. Гиясов
Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени 27

И.В. Козлова, М.А. Сущенко
Клинико-морфологические особенности патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни печени 33

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

А.А. Шептулин, В.А. Киприанис
Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 39

Обмен опытом

А.А. Дрига, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин
Сочетание аутоиммунного гепатита с неалкогольным стеатогепатитом (Клиническое наблюдение) 44

Е.К. Баранская
Опыт применения современных слабительных препаратов при лечении функциональных запоров у взрослых 55

Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян
Синдром избыточного бактериального роста 63

И.А. Аргунова
Проблемы в установлении клинического диагноза и ведении медицинской отчетности по МКБ-10 при гастродуоденальных язвах и НПВП-гастропатиях 69

Новости колопроктологии

Е.А. Конович, И.Л. Халиф
Содержание пируваткиназы типа М2 (М2-РК) в плазме крови больных воспалительными заболеваниями толстой кишки 75

Е.Ю. Левчик, С.А. Воробьев, В.Н. Климушев
Внебрюшинное закрытие наружных кишечных свищей 80

В.И. Помазкин
Оценка качества жизни больных после операций на прямой кишке 85

Информация

Памяти Геннадия Ивановича Воробьева 92

The lectures and reviews

S.T. Metelsky, V.T. Ivashkin
Two mechanisms of membrane digestion: enzymatic-transport ensemble exists 4

O.A. Smirnov
Iron-regulatory liver hormone hepcidin and its place in the system of congenital immunity 10

Original investigations

N.N. Butorin, O.S. Rzhavicheva, O.V. Khomenko, V.V. Tsukanov, O.V. Shtygasheva
Prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in Khakasia republic 16

S.L. Maksimov, S.P. Tsarenko, A.V. Kravchenko, N.Yu. Gankina, N.D. Yushchuk
Markers of chronic hepatitis B at patients with HIV-infection and treatment approaches 22

G.K. Mirodzhov, S.A. Avezov, N.S. Tukhtayeva, A. Bakhtibekov, M.M. Giyasov
Lifetime of patients and prognostic value of manifestations and complications of liver cirrhosis 27

I.V. Kozlova, M.A. Suschenko
Clinical and morphological features of gastroduodenal pathology at alcohol-induced liver disease 33

National college of gastroenterologist, hepatologist

A.A. Sheptulin, V.A. Kiprianis
Modern potentials of prokinetics in treatment of gastroesophageal reflux disease 39

Exchange of experience

A.A. Driga, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin
Combination of autoimmune hepatitis to non-alcoholic steatohepatitis (Clinical case) 44

Ye.K. Baranskaya
Experience of application of modern laxatives at treatment of functional constipation at adults 55

Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganesyan
Bacterial overgrowth syndrome 63

I.A. Argunova
Problems in establishment of clinical diagnosis and conducting the medical reporting on ICD-10 at gastroduodenal ulcers and NSAID-related gastropathies 69

News of coloproctology

Ye.A. Konovich, I.L. Khalif
Contents of plasma M2-pyruvate kinase (M2-PK) in patients with inflammatory bowel diseases 75

Ye. Yu. Levchik, S.A. Vorob'yev, V.N. Klimushev
Extraabdominal closure of external intestinal fistulas 80

V.I. Pomazkin
Evaluation of quality of life of patients after rectal surgery 85

Information

In the memory of Gennady Ivannovich Vorobiev 92

Российский журнал
Гастроэнтерологии,
Гепатологии,
Колопроктологии

№ 5 • Том 20 • 2010

Russian Journal of
Gastroenterology,
Hepatology,
Coloproctology

Volume 20 • № 5 • 2010

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 опуб-
ликованы 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
А.П. Серяков
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
П.В.Царьков
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(*зам. главного редактора*)
О.С.Шифрин

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
A.P. Seryakov
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
P.V.Tzar'kov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(*deputy editor-in-chief*)
O.S.Shifrin

Редакционный совет

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

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

УДК 612.332.08

Два механизма мембранного пищеварения: ферментативно-транспортный ансамбль существует

С.Т. Метельский[1,3], В.Т. Ивашкин[2]

([1]*ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва,*
[2]*ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»,*
[3] *ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава»*)

Two mechanisms of membrane digestion: enzymatic-transport ensemble exists

S.T. Metelsky, V.T. Ivashkin

Цель исследования. У крыс и человека проанализировать начальные стадии взаимодействия между мембранным гидролизом нутриентов (димеры сахаров) и всасыванием образовавшихся при этом мономеров.

Материал и методы. Электрофизиологические опыты проведены на резецированных отрезках тонкой кишки крыс (85 животных) массой 160–550 г. В группе больных было 19 человек в возрасте 17–80 лет с синдромом абдоминальной ишемии, хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, синдромом раздраженного кишечника. Использовали метод измерения *тока короткого замыкания* (ТКЗ) в нашей модификации. Величины ответов тока на добавление нутриентов (мономеров и димеров сахаров) в раствор, омывающий слизистую оболочку, принимали, как принято до сих пор, в качестве меры скорости Na^+-зависимого всасывания нутриентов.

Результаты. Ответы ТКЗ на глюкозу и мальтозу, взятые в концентрации 2:1, при всех испытанных условиях (85 пар) оказались практически равными. Коэффициент корреляции составил 0,992, уравнение линейной регрессии $A_{гл} = 0,1 + 1,05 \times A_{мл}$. По мере подхода молекул мальтозы к поверхности энтероцитов они без какой-либо задержки, необходимой для заполнения объема некоего гипотетического примембранного слоя молекулами высвободившейся глюкозы, участвуют в развитии ответа тока короткого замыкания. Следовательно, у крыс

Aim of investigation. To analyze initial stages of coupling between membrane hydrolysis of nutrients (sugar dimers) and membrane transport of formed monomers in rats and humans.

Material and methods. Electrophysiological experiments carried out on resected segments of small intestine of rats weighted 160 to 550 g (85 animals). The group of patients included 19 person in the age of 17–80 years with abdominal ischemia syndrome, chronic gastritis, gastric ulcer, irritable bowel syndrome. Method of gastric of *short circuit current* (SCC) in original modification was used. Values of responses of current to addition of nutrients (monomers and sugar dimers) in the mucosa-washing solution, used accepted, as it is consented up to now, as a measure of Na+-dependent nutrient absorbtion rate.

Results. SCC responses to glucose and maltose taken in 2:1concentration, under all tested conditions (85 pairs) appeared almost equal. The correlation coefficient was 0,992, linear regression equation was $A_{gl} = 0,1 + 1,05 \times A_{ml}$. Along with approach of maltose molecules to surface of enterocytes they without any delay, that could be necessary to fill certain hypothetical near-membrane layer by molecules of released glucose, participate in development of the response of short circuit current. Hence, in rats Na^+-dependent transport (absorbtion) of maltose and glucose is carried out by the same enzymatic-transport ensamble.

For humans statement of the question on existence of enzymatic-transport ensemble due to initial dispar-

Метельский Сергей Тимофеевия – доктор биологических наук, главный научный сотрудник НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. Контактная информация для переписки: S.T.Metelsky@gmail.com;
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, НИИ ОПП РАМН

Na^+-зависимый транспорт (всасывание) мальтозы и глюкозы осуществляет один и тот же ферментативно-транспортный механизм.

У человека постановка вопроса о существовании ферментативно-транспортного ансамбля ввиду исходного неравенства последовательных ответов на мальтозу (5 мМ) и глюкозу (10 мМ) не имеет смысла.

Выводы. У крыс Na^+-зависимый транспорт мальтозы и глюкозы осуществляет один и тот же механизм. В щеточной кайме энтероцитов животных существует ферментативно-транспортный ансамбль, расщепляющий молекулу мальтозы на две молекулы глюкозы, которые непосредственно передаются на вход в транспортную систему (А.М. Уголев). У человека такой ферментативно-транспортный ансамбль отсутствует. Свободная и мальтозная глюкоза, по-видимому, транспортируются через щеточную кайму энтероцитов с помощью двух различных механизмов.

Ключевые слова: мембранное пищеварение, мальтоза, глюкоза, ток короткого замыкания.

ity of serial responses to maltose (5 mM) and glucose (10 mM) makes no sense.

Conclusions. In rats Na^+-dependent transport of maltose and glucose is carried out by the same mechanism. In enterocyte brush border of animals there is enzymatic-transport ensemble splitting molecules of maltose in two molecules of glucose which are immediately transferred to transport system entrance (A.M. Ugolev). In humans such enzymatic-transport ensemble is absent. Free and maltose glucose, apparently, are transported through brush border of enterocytes by two various mechanisms.

Key words: digestion absorption, maltose, glucose, short circuit current, ussing chamber.

Известно, что принципиально новое явление в усвоении поступающих в организм различных соединений из внешней среды было открыто А.М. Уголевым [4, 8]. Логически завершенный (на наш взгляд очень удачный) термин для сжатого описания открытого явления — «мембранное пищеварение» был предложен им ровно 50 лет назад. Концепция мембранного пищеварения экспериментально и теоретически развивалась и в последующие годы [9], когда был сформулирован положение о ферментативно-транспортном или гидролизно-транспортном ансамбле. Суть данной концепции, покоящейся в основном на косвенных данных, заключается в том, что молекулы питательного вещества (нутриента) гидролизуются поверхностными ферментами щеточной каймы энтероцитов и затем *без выхода в окружающий раствор* попадают на вход в транспортную систему (рис. 1).

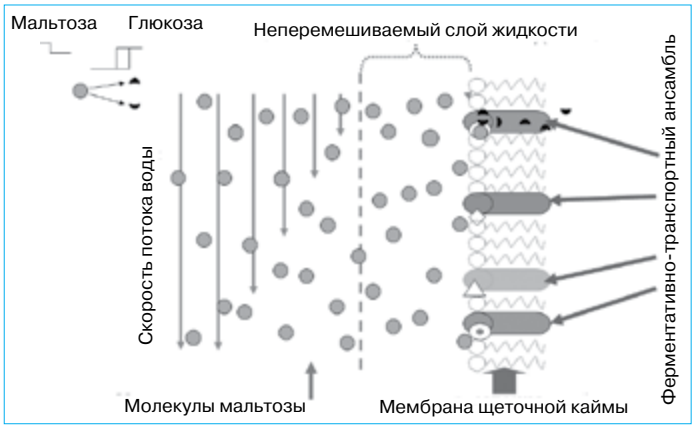


Рис. 1. Две основные теории, объясняющие феномен эффективного всасывания мальтозы (глюкоза + глюкоза). Ферментативно-транспортный ансамбль

Согласно другому механизму гидролизованные мембранными ферментами нутриенты сначала заполняют некий объем или примембранный слой, после чего с помощью специальных транспортеров переносятся в клетки (рис. 2). Существование механизма ферментативно-транспортного ансамбля (когда продукты гидролиза нутриента не выходят в окружающий раствор) до сих пор не установлено. Нам удалось получить прямые доказательства наличия ферментативно-транспортного ансамбля в тонкой кишке крысы.

Материал и методы исследования

Опыты проведены на изолированных распластанных вдоль контрамезентеральной линии отрезках проксимальных (первая треть), медиальных (вторая треть) и дистальных (оставшаяся треть) отделов тонкой кишки крыс (85 животных) массой 160–550 г (Вистар, самцы).

В группу больных входили 19 человек в возрасте 17–80 лет с синдромом абдоминальной ишемии, хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, синдромом раздраженного кишечника [2, 3].

Резецированные отрезки тонкой кишки крыс и распластанные биоптаты слизистой оболочки залуковичного отдела тощей кишки помещали в экспериментальные камеры Юссинга [3, 7].

Использовали метод измерения *тока короткого замыкания* (ТКЗ) в нашей моди-

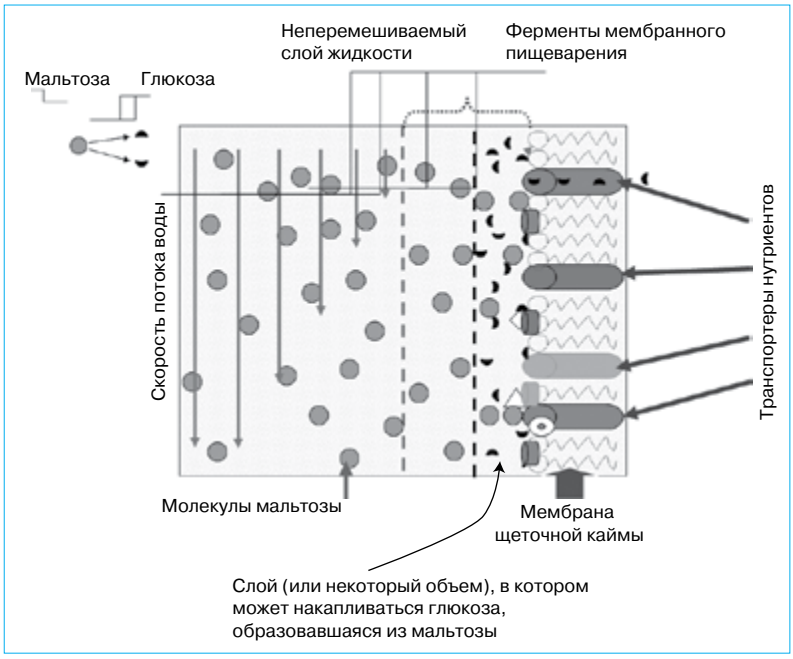


Рис. 2. Две теории, объясняющие феномен эффективного всасывания мальтозы (глюкоза + глюкоза) у крысы. Заполнение некоего примембранного слоя или объема мальтозной глюкозой

фикации [1, 2]. Величины ответов тока на добавление мономеров и димеров нутриентов в раствор, омывающий слизистую оболочку (мукозу), принимали, как принято до сих пор, в качестве меры скорости Na^+-зависимого всасывания нутриентов [1, 2, 5–7]. Применяли модифицированный раствор Рингера (pH 7,4), содержащий 80 мМ Na_2SO_4, 5,6 мМ KCl, 2,2 мМ $CaCl_2$, 2,05 мМ $NaHCO_3$. В этих условиях величина ТКЗ отражает скорость активного транспорта ионов натрия. Опыты проведены при температуре 25–27 °С. Основной методический прием, использованный в данной работе, – регулярное сравнение ответов тока короткого замыкания через стенку тонкой кишки на добавление свободной *глюкозы* и димера (*мальтозы*), взятых в соотношении 2:1 (по концентрации). Оксигенировали только серозный раствор.

Использованы нутриенты фирмы «Reanal» (Венгрия), неорганические реактивы отечественные марки х.ч. Статистическая обработка результатов проводилась с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

С самого начала эксперимента оказалось, что при добавлении мальтозы (5 мМ) или глюкозы (10 мМ) к раствору, омывающему слизистую оболочку кишки, развиваются ответы ТКЗ примерно одинаковой величины (рис. 3). Более того при анализе результатов, полученных ранее (табл. 1, [2]) установлено, что близки не только величины указанных ответов, но и относительные начальные скорости развития ответов на мальтозу и глюкозу: отношение относительных начальных скоростей развития ответов на мальтозу и глюкозу равно 0,90 (n=18). Мы проанализировали данные феномены более тщательно.

При чрезвычайно широком варьировании условий исследования – возраст животных (от 4,5 до 22 мес), температура препарата в экспериментальной камере (от 10 до 37 °С), локализация резецированного участка вдоль тонкой кишки (проксимальный, медиальный, дистальный), время, прошедшее с начала опыта (от 10 мин до 4 ч), состояние животных (сытые, голодные), состав рингеровского раствора (на основе NaCl или Na_2SO_4), концентрация добавляемых сахаров (от 1 до 10 мМ, по глюкозе), концентрация ингибитора активного транспорта Na^+ уабаина (от 0 до 0,5 мМ) – ответы ТКЗ на глюкозу и мальтозу, взятые в концентрации 2:1, оказались практически равными (см. рис. 3). Коэффициент корреляции составил 0,992, уравнение линейной регрессии $А_{гл} = 0,1 + 1,05 \times А_{мл}$.

На тонкой кишке крысы мы исследовали связь между скоростью гидролиза димеров сахаров, состоящих из мономеров, каждый из которых способен стимулировать ТКЗ, и величиной ответа на данный дисахарид. Для этого сравнили эффекты димеров сахаров, гидролизующихся в кишечнике с различной скоростью. Негидролизующаяся в кишечнике крыс целлобиоза (глюкоза + глюкоза, соединенные другим типом связи, чем в мальтозе) практически не приводит к стимуляции ТКЗ (рис. 4). В предварительных опытах было показано, что глюкоза и галактоза в одинако-

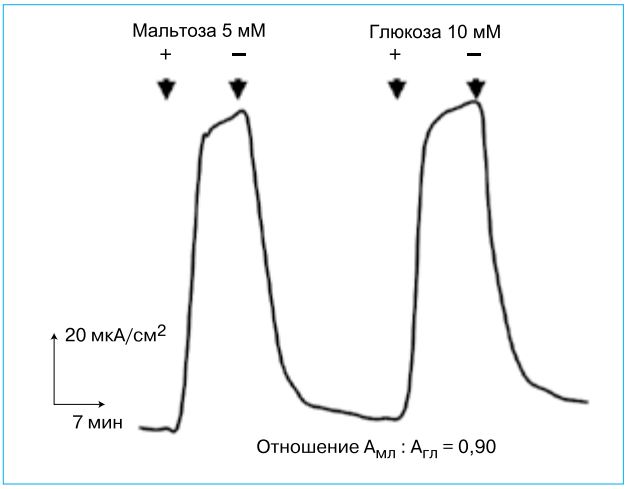


Рис. 3. Типичная пара ответов ТКЗ через тонкую кишку крысы на эквимолярные добавки мальтозы и глюкозы

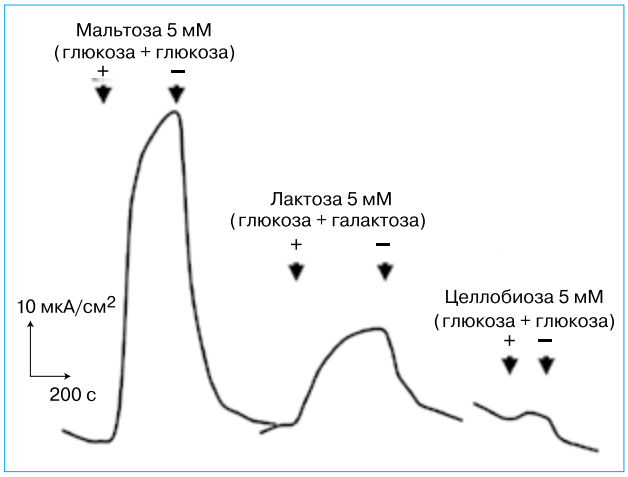


Рис. 4. Ответы ТКЗ через тонкую кишку крысы на дисахариды, гидролизующиеся у крыс с различной скоростью

вых концентрациях вызывают развитие ответов ТКЗ приблизительно одинаковой величины. Стимулирующий эффект плохо гидролизующейся у взрослых крыс 10 мМ лактозы (глюкоза + галактоза) намного меньше эффекта добавления 5 мМ мальтозы (см. рис. 4) или одновременного добавления в раствор 10 мМ глюкозы и 10 мМ галактозы или 20 мМ глюкозы (предварительные опыты).

По нашим оценкам, размеры молекулы мальтозы по трем измерениям в среднем примерно на 33% больше, чем молекулы глюкозы. Согласно закону Стокса, со стороны движущегося потока жидкости на шарик действует сила, прямо пропорциональная его радиусу. Вследствие этого эффекта со стороны потока воды концентрация мальтозы в гипотетическом слое жидкости, где может накапливаться глюкоза, образовавшаяся в результате мембранного гидролиза мальтозы, должна заметно отличаться от концентрации свободной глюкозы. Мы создавали потоки воды через препарат за счет изменения осмотических давлений по обе стороны препарата кишки путем добавления в растворы плохо проникающего и негидролизуемого сахара маннита. Оказалось, поток воды через стенку кишки, направленный от серозной поверхности к мукозной, «отжимающий» растворенные вещества от поверхности кишки, значительно снижает ответы ТКЗ на 10 мМ глюкозы и 5 мМ мальтозы в одинаковой степени – от 20,15±1,81 (n=6) до 13,30±1,45 мкА/см^2 (n=3) и от 20,15±2,00 (n=6) до 13,00±1,15 (n=3) соответственно ($p<0,02$). В то же время поток воды через препарат в обратном направлении на величины ответов на мальтозу и глюкозу практически не влияет. Данное наблюдение плохо согласуется с наличием гипотетического объема или слоя жидкости, где может накапливаться мальтозная глюкоза, или этот объем недоступен для указанного потока воды.

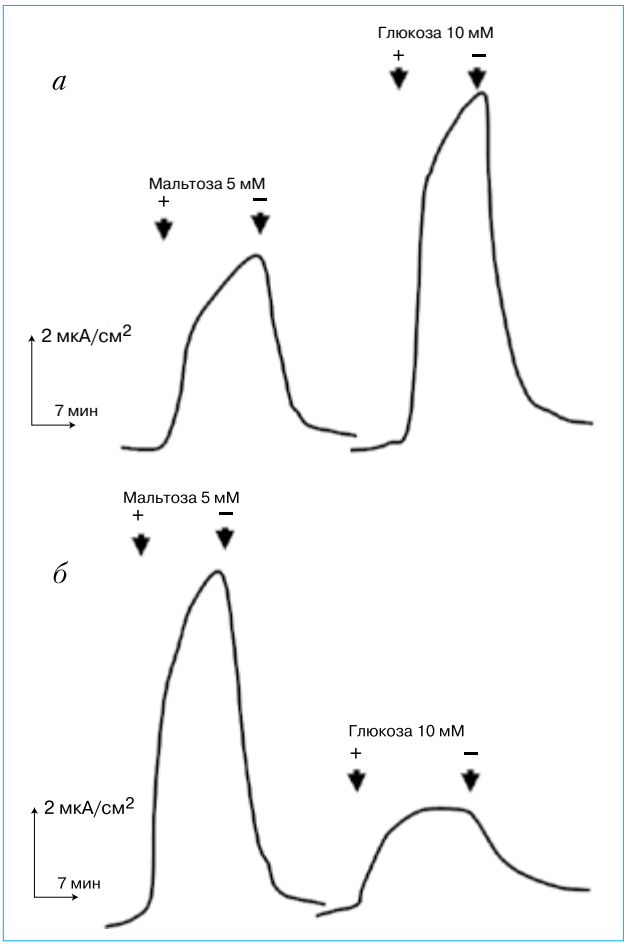


Рис. 5. Ответы ТКЗ через слизистую оболочку тонкой кишки человека на эквимолярные добавки мальтозы и глюкозы: *а* – мальтозный ответ меньше ответа на глюкозу; *б* – мальтозный ответ значительно больше ответа на глюкозу

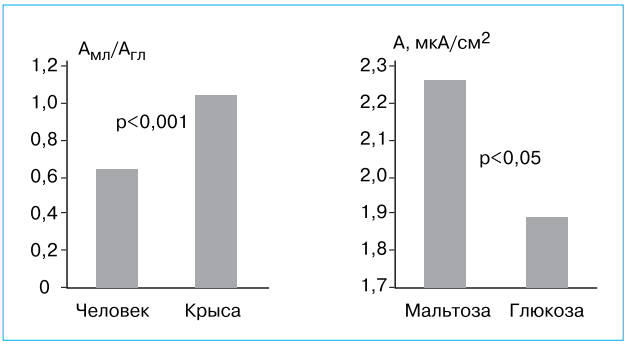


Рис. 6. Ответы ТКЗ на мальтозу ($А_{мл}$) и глюкозу ($А_{гл}$) у человека (справа) и отношение ответа ТКЗ на мальтозу (5 мМ) к ответу на глюкозу (10 мМ) у крысы и человека (слева)

У человека обнаруженная нами у крыс жесткая связь между ответами тока короткого замыкания через стенку тонкой кишки на эквимолярные добавки мальтозы и глюкозы, характеризующая Na-зависимый транспорт этих сахаров, отсутствует (рис. 5*а*, 5*б*, 6). Коэффициент корреляции оказался равным 0,551, уравнение линейной регрессии $А_{гл} = 0,57 + 1,82 \times А_{мл}$.

Обсуждение результатов исследования

Известны два основных механизма взаимодействия мембранного пищеварения и всасывания в желудочно-кишечном тракте. По А.М. Уголеву мембранное пищеварение и последующий транспорт продуктов гидролиза через апикальную мембрану энтероцитов может осуществлять ферментативно-транспортный или гидролизно-транспортный ансамбль (см. рис. 1). Существование такого механизма до сих пор не доказано.

Значительная часть исследователей полагает, что олигомеры питательных веществ (например, мальтоза) сначала гидролизуются мембранными ферментами, образовавшиеся мономеры заполняют некоторый примембранный слой или объем, из которого они затем транспортируются через щеточную кайму энтероцитов тонкой кишки в кровь (см. рис. 2).

Из-за высокой степени корреляции между ответами ТКЗ на глюкозу и мальтозу (0,992) и близости коэффициента пропорциональности между ними к 1 можно сделать вывод о том, что указанный слой должен обладать удивительными «запирающими» свойствами – из него теряется (не доходит до транспортера) не более 5% глюкозы, образовавшейся при расщеплении мальтозы ($A_{гл} = 0,1 + 1,05 \times A_{мл}$).

Следует отметить, что ответы ТКЗ вызывает не сама мальтоза, а мальтозная глюкоза. Такой вывод подтверждается как фактическим равенством ответов ТКЗ на эквимолярные добавки глюкозы и мальтозы, так и очевидной связью между величиной ответов на димеры сахаров и скоростью их гидролиза в кишечнике крысы. Действительно, и глюкоза, и галактоза по отдельности стимулируют ТКЗ приблизительно одинаково, а состоящие из них димеры лактоза и целлобиоза в зависимости от скорости их гидролиза увеличивают ТКЗ значительно меньше, чем хорошо гидролизуемая мальтоза. Небольшой эффект целлобиозы возможно обусловлен присутствием в реактиве примеси глюкозы.

В начальный момент времени после добавления нутриента в раствор его поток через неперемешиваемый слой воды к поверхности энтероцитов за счет диффузии равен $I = D \times (Co - 0) / l$, где D – коэффициент диффузии.

У крыс толщина неперемешиваемого слоя жидкости l равна (табл. 4, [1]): для глюкозы-l – 310 мкм (n=18), для мальтозы-l – 262 мкм (n=18). Объемная концентрация добавленной глюкозы Co – 10 мМ, мальтозы – 5 мМ. Согласно вышеприведенной формуле, поток мальтозы к поверхности энтероцита равен: $I_{мл} = 353$ мкм^2/с $\times$ 5 мМ : 262 мкм $= 0,673 \cdot 10^{-6}$ ммоль/см^2/с; с учетом быстрого гидролиза мальтозы на две глюкозы скорость появления молекул мальтозной глюкозы у поверхности кишки равна $2 \times 0,67 \cdot 10^{-6}$ ммоль/см^2/с, или $1,347 \cdot 10^{-6}$ ммоль/см^2/с. Поток свободной глюкозы к поверхности кишки $I_{гл} = 500$ мкм^2/с $\times$ 10 мМ: 310 мкм $= 1,61 \cdot 10^{-6}$ ммоль/см^2/с. Следовательно, отношение двух потоков $I_{мл} : I_{гл} = 0,84$ (n=18).

По мере поступления молекул нутриента (мальтозы или глюкозы) к поверхности энтероцитов начинают функционировать соответствующие Na^+-зависимые котранспортеры, что регистрируется как увеличение ТКЗ, обусловленного активным транспортом Na^+. Сравним отношение скоростей появления молекул глюкозы у поверхности энтероцитов – 0,84 с отношением скоростей развития ответов ТКЗ на мальтозу и глюкозу.

Как оказалось (табл. 1, [1]), приблизительно равны не только величины ответов ТКЗ на эквимолярные мальтозу и глюкозу, отношение относительных начальных скоростей развития ответов на мальтозу и глюкозу равно 0,90 (n=18).

Если бы молекулы глюкозы, образовавшиеся из мальтозы, могли выходить в окружающий раствор, то для заполнения слоя или объема жидкости, в который они могли бы выходить, требовалось какое-то конечное время. Отношение потоков мальтозы и глюкозы в начальный момент времени (0,84) и отношение относительных начальных скоростей развития ответов (0,90) примерно равны. Иными словами, по мере подхода молекул мальтозы к поверхности энтероцитов они без какой-либо задержки, необходимой для заполнения объема некоего гипотетического примембранного слоя молекулами гидролизованной глюкозы, участвуют в развитии ответа тока короткого замыкания. Либо величина этого объема близка 0, но это и означает передачу мальтозной глюкозы непосредственно на вход транспортера. Следовательно, у крыс Na^+-зависимый транспорт (всасывание) мальтозы и глюкозы осуществляет один и тот же ферментативно-транспортный механизм.

У человека постановка вопроса о существовании ферментативно-транспортного ансамбля ввиду исходного неравенства последовательных ответов на мальтозу (5 мМ) и глюкозу (10 мМ) не имеет смысла (см. рис. 5).

Выводы

Нами впервые показано, что активный транспорт Na^+, измеряемый методом ТКЗ, стимулируется в присутствии мальтозы. То есть теперь доказаны необходимые и достаточные условия существования для транспорта мальтозы и натрия в тонкой кишке крысы сопряженного котранспортера.

Na^+-зависимый транспорт мальтозы и глюкозы осуществляет один и тот же механизм. В щеточной кайме энтероцитов крысы существует ферментативно-транспортный ансамбль, расщеп-

ляющий молекулу мальтозы на две молекулы глюкозы, которые непосредственно передаются на вход в транспортную систему. У человека такой ферментативно-транспортный ансамбль отсутствует. Свободная и мальтозная глюкоза, по-видимому, транспортируются через щеточную кайму энтероцитов с помощью двух различных механизмов.

Список литературы

1. *Метельский С.Т.* Влияние возраста на всасывание и мембранное пищеварение в тонкой кишке крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 1. – С. 98–105.
2. *Метельский С.Т.* Транспортные процессы и мембранное пищеварение в слизистой оболочке тонкой кишки. – М.: Анахарсис, 2007. – 271 с.
3. *Метельский С.Т., Парфенов А.И., Ручкина И.Н.* Изучение всасывания в тонкой кишке больных с синдромом раздраженного кишечника с помощью метода измерения тока короткого замыкания // Эксп. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 1. – С. 160–161.
4. *Уголев А.М.* Структурная и функциональная интеграция процессов мембранного гидролиза и транспорта (гипотеза «пермеома») // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1977. – Т. 63, № 2. – С. 181–190.
5. *Green B.T., Bunett N.W., Kulkarni-Narla F.A.* et al. Intestinal Type 2 Proteinase-Activated receptors: Expression in opioid-sensitive secretomotor neural circuit that mediate epithelial ion transport // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – Vol. 295, N 1. – P. 410–416.
6. *Hollander D., Dadufaza V.D.* Aging: its influence on the unstirred water layer thickness, surface area, and resistance in the unanesthetized rat // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1983. – Vol. 61, N 12. – P. 1501–1508.
7. *Kroesen A.J., Stockmann M., Ransco M.* et al. Impairment of epithelial transport but not barrier function in idiopathic pouchitis after ulcerative colitis // Gut. – 2002. – Vol. 50, N 6. – P. 821–826.
8. *Ugolev A.M.* Influence of the surface of the small intestine on enzymatic hydrolysis of starch by enzymes // Nature. – 1960. – Vol. 188. – P. 588–589.
9. *Ugolev A.M.* Membrane digestion. New facts and concepts / Ed. *A.M. Ugolev*. – M.: MIR Publishers, 1989. – 288 p.

Работа поддержана грантом РФФИ 09-04-01698

УДК 612.017.1.08

Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета

О.А. Смирнов

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Iron-regulatory liver hormone hepcidin and its place in the system of congenital immunity

O.A. Smirnov

Цель обзора. Представить данные литературы о железо-регуляторном гормоне печени гепцидине и механизмах его участия в реакциях врожденного иммунитета.

Основные положения. Гепцидин кодируется геном HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide) в хромосоме 19. Экспрессию mRNA пептида в гепатоцитах индуцируют провоспалительные цитокины (IL-1α, IL-6 и TNF-α) подобно белкам острой фазы воспаления, а также перегрузка печени железом. Гепцидин способствует повышению естественной резистентности организма к инфекции, прежде всего благодаря прямому бактерицидному действию. Кроме того, как ключевой железо-регуляторный гормон он в условиях инфекционного процесса инициирует системную перестройку обмена железа, снижающую его доступность для микроорганизмов. Клинико-морфологическим проявлением этой перестройки служит так называемая анемия воспаления (анемия хронических заболеваний), тяжесть которой коррелирует с неблагоприятным течением хронического гепатита В и С, а также онкологических, почечных и сердечных заболеваний. Имеются сведения о вовлечении гепцидина в процессы супрессии опухолей, контролируемые геном p53.

Заключение. Уникальные свойства гепцидина позволяют рассматривать пептид как звено, связывающее две важнейшие системы обеспечения гомеостаза – неспецифической защиты организма и метаболизма железа.

Ключевые слова: печень, врожденный иммунитет, инфекционные заболевания, гепцидин, обмен железа, анемия воспаления.

The aim of review. To present literature data on iron-regulatory hormone of the liver hepcidin and mechanisms of its involvement in reactions of congenital immunity.

Original positions. Hepcidin is coded by HAMP gene (Hepcidin Antimicrobial Peptide) in chromosome 19. Expression peptide mRNA in hepatocytes is induced by proinflammatory cytokines (IL-1α, IL-6 and TNF-α) similar to acute phase proteins of inflammation, and also by liver iron overload. Hepcidin promotes elevation of natural resistance of the body to infection, first of all due to direct bactericidal effect. Moreover, as key iron-regulatory hormone at conditions of infectious process it initiates systemic rearrangement of iron metabolism, reducing its availability to microorganisms. So-called inflammation anemia (anemia of chronic diseases) serves as clinical and morphological manifestation of this rearrangement, which severity correlates to unfavorable course of chronic hepatitis B and C, as well as neoplastic, renal and cardiac diseases. There are data on involvement of hepcidin in suppression of p53-controlled tumors.

Conclusion. Unique properties of hepcidin allow to consider this peptide as a part, linking two major systems of homeostasis maintenance – nonspecific protection of the body and iron metabolism.

Key words: liver, congenital immunity, infectious diseases, hepcidin, iron metabolism, anemia of inflammation.

Смирнов Олег Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. Контактная информация для переписки: OASmirnov@yandex.ru; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, пав. 23, СПбГМА им. И.И. Мечникова, кафедра патологической анатомии

Печень играет важную роль в системе врожденного (неспецифического) иммунитета как продуцент белков острой фазы воспаления, повышающих защитные свойства организма [1]. Одни из этих белков активируют комплемент и способствуют опсонизации микробных клеток (С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин), другие ингибируют бактериальные протеазы (α_1-антитрипсин), третьи повышают свертываемость крови (фибриноген), выполняют транспортные (церулоплазмин, гаптоглобин) и иные функции [23]. Индукторами синтеза этих белков служат провоспалительные цитокины (IL-1α, IL-6 и TNF-α) макрофагов, активированных компонентами микробных клеток, главным образом липополисахаридами.

Открытие на рубеже XX–XXI веков **гепцидина** существенно дополнило представления об участии печени в воспалительной реакции и процессах обеспечения резистентности организма к инфекции. Кроме того, было расшифровано одно из ключевых звеньев регуляции обмена железа в норме и патологии и установлена центральная роль печени в его метаболизме. Наконец, перечень функциональных возможностей печени пополнился способностью гепатоцитов к эндокринной секреции.

Пептид с антимикробными свойствами, первоначально обозначенный как LEAP-1 (Liver-Expressed Antimicrobial Peptide), был выделен в 2000 г. A. Krause и соавт. [27] в ходе изучения бактерицидности плазмы крови. Позднее его обнаружили в моче больных C.H. Park и соавт. [36], которые и предложили общепринятое теперь название пептида гепцидин (hepcidin), указывающее на место синтеза в печени (hep-) и антибактериальные свойства (-cidin).

Ген гепцидина HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide) располагается в хромосоме 19 и состоит из 3 экзонов, в последнем из которых кодируется mRNA пропептида, состоящего из 84 аминокислотных остатков [27, 36]. Молекула гепцидина отщепляется от карбоксильного конца пропептида и построена из 25, реже 20 или 22 аминокислотных остатков. Ее пространственная конфигурация напоминает шпильку для волос, 2 ветви которой прочно зафиксированы 4 поперечными дисульфидными мостиками. Гепцидин разрушает мембраны инфектов и проявляет наибольшую активность против грамположительных микроорганизмов, меньшую – в отношении грамотрицательных бактерий и грибов. Поэтому пептид обоснованно рассматривают как важный фактор антибактериальной защиты. Действительно, его экскреция с мочой у больных инфекционными и воспалительными заболеваниями повышается в 100 и более раз [36].

Установлено, что экспрессию mRNA гепцидина индуцируют липосахариды и особенно цитокины (IL-6, IL-1α и TNF-α) макрофагов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, экспонированных липосахаридами [32]. Подобным эффектом обладает и γ-интерферон активированных Т-лимфоцитов, действие которого реализуется через усиление секреции IL-15 [30].

Известны два пути регуляции экспрессии mRNA гепцидина при воспалительных заболеваниях. В первом случае цитокины активируют STAT-3 (Signal Transducer and Activator of Transcription), который связывается с регуляторным элементом промотора гена HAMP [44].

В основе второго пути лежит образование комплекса BMP/SMAD [14]. BMP (Bone Morphogenetic Protein) – это группа цитокинов семейства TGF-β, играющих ключевую роль в клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозе и миграции. Все они образуют комплексы с клеточными рецепторами I или II типа, являющимися серин-треонинкиназой, которая путем фосфорилирования активирует внутриклеточные медиаторы – белки SMAD 1, 2, 3 и 5-го типов [29]. После активации разные SMAD образуют комплексы с одной медиаторной молекулой SMAD-4 (Co-SMAD). Комплексы транслоцируются в ядро клетки, где прямо или вместе с другими представителями аппарата транскрипции активируют или подавляют экспрессию определенных генов. В эксперименте на мышах инъекции BMP сопровождались повышением экспрессии гепцидина и снижением концентрации плазменного железа [14].

Кроме того, выявлено, что корецептором BMP является гемоювелин (hemojuvelin), который экспрессируется на поверхности клеток, главным образом печени и скелетных мышц [13]. Белок относится к небольшому семейству молекул RGM (Repulsive Guidance Molecule) и имеет второе обозначение как RGMc. Это семейство включает также RGMa и RGMb (DRAGON). Гемоювелин, как и другие молекулы семейства, прямо связывается с BMP-2 и BMP-4, усиливая клеточный ответ на лиганды BMP и способствуя повышению экспрессии гепцидина.

Гепцидин служит одним из примеров консерватизма, с которым филогенетически древние факторы неспецифической защиты организма от инфекции сохраняются в ходе эволюции. Так, последовательность его аминокислотных остатков одинакова у разных видов млекопитающих в отличие от других антибактериальных пептидов, различающихся даже у близкородственных их представителей [24]. Кроме этого, имеется определенное сходство между гепцидином человека и гепцидинами рыб. Наконец, строение пептида и место его синтеза напоминают дрозомицин, который включает 4 дисульфидных мостика и секретируется в жировом теле (эквиваленте печени) дрозофил в ответ на инфекцию.

А.А. Левиной и соавт. [4] установлено, что у человека экспрессия гепцидина в печени отмечается уже на 5-й неделе внутриутробного развития. Эти же авторы показали, что у плодов, погибших вследствие бактериальной инфекции, экспрессия пептида была в десятки раз выше, чем у плодов без признаков инфицирования. В то же время у плодов, умерших от вирусной инфекции, экспрессия гепцидина повышалась незначительно, в среднем примерно в 1,5 раза, что подтверждает преимущественно антибактериальную направленность этого звена врожденного иммунитета.

Однако гепцидин является частью системы врожденного иммунитета не только как фактор, обладающий прямым бактерицидным действием. Оказалось, что пептид способствует повышению общей сопротивляемости организма к инфекции и как железо-регуляторный гормон, вызывающий системную перестройку обмена микроэлемента.

Еще в 2001 г. C. Pigeon и соавт. [38] отметили, что повышение экспрессии mRNA гепцидина в гепатоцитах у мышей происходило не только под воздействием липополисахаридов, но и при перегрузке железом. Причем в экспериментах на трансгенных мышах с гиперэкспрессией гепцидина в печени было показано, что они погибают вскоре после рождения от тяжелого дефицита железа [34]. Наоборот, снижение экспрессии mRNA пептида сопровождалось развитием перегрузки железом печени и поджелудочной железы (но не селезенки), напоминавшей ювенильный гемохроматоз человека [33]. Влияние гепцидина на обмен железа и состояние эритрона подтверждают также наблюдения гепатоцеллюлярных аденом, сочетавшихся с микроцитарной анемией [41]. Самопроизвольная нормализация кроветворения наступала только после удаления аденом, в клетках которых при исследовании операционного материала обнаруживалась гиперэкспрессия mRNA гепцидина.

Перечисленные факты, свидетельствующие о способности пептида подавлять всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и его экспорт из макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток, подтвердили предположение R.E. Fleming и W.S. Sly [21] о том, что гепцидин является ключевым железо-регуляторным гормоном. Угнетение его секреции ведет к избыточному всасыванию железа, перегрузке микроэлементом и, в частности, гемохроматозу. Действительно, продукция гепцидина подавлена при обоих субтипах (A и B) ювенильного гемохроматоза, зарегистрированного в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) как гемохроматоз 2-го типа [37]. Субтип A болезни связан с мутацией в гене HJV, продукт которого гемоювелин рассматривается как модулятор гепцидина, а субтип B обусловлен мутациями в гене HAMP, кодирующем собственно гепцидин. Наоборот, усиление секреции пептида приводит к уменьшению всасывания микроэлемента энтероцитами и экспорта из макрофагов, а также к снижению концентрации железа в плазме крови и развитию анемии.

Изучение влияния гепцидина на метаболизм железа показало, что пептид связывает ферропортин — переносчик железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток в плазму крови [31]. Этот белок экспрессируется на поверхности клеток, но под действием гепцидина подвергается интернализации и деградации. Подавление переноса железа в плазму крови сопровождается снижением степени насыщения трансферрина (плазменного переносчика микроэлемента) и недостаточным поступлением железа в гемоглобин созревающих эритробластов. Наоборот, угнетение секреции гепцидина приводит к реэкспрессии ферропортина на клеточной мембране, усилению всасывания и повышению концентрации железа в плазме, нормализации эритропоэза.

Известно, что железо необходимо для жизнедеятельности практически всех организмов, в том числе для размножения бактерий [25]. Обеспечивая свои потребности, они отбирают его у клеток и железосодержащих белков (гемоглобина, трансферрина) хозяина. Не удивительно, что между обменом микроэлемента и системой врожденного иммунитета имеется тесная связь, в основе которой лежит гомология основных переносчиков железа и защитных белков. Например, трансферрин (плазменный переносчик железа) близок лактоферрину нейтрофилов и эпителиальных клеток, антибактериальный эффект которого обусловлен прежде всего высокой железосвязывающей способностью его молекулы, благодаря чему он действует как хелатор микроэлемента [19]. Кроме того, переносчик-импортер железа через апикальную поверхность клеток — DMT-1 (Divalent Metal Transporter) — имеет второе обозначение NRAMP-2 (Natural Resistance Associated Macrophage Protein-2) из-за близкого родства с NRAMP-1, транспортером в фагоцитарных вакуолях макрофагов [20]. Доказано, что мутации NRAMP-1 у животных и человека снижают бактерицидные свойства макрофагов и повышают восприимчивость к инфекции [22].

Связь между обменом железа и состоянием резистентности организма к инфекции подтверждается частым (до 70% случаев) развитием так называемой анемии хронических заболеваний при многих инфекционных, воспалительных и иммунных болезнях человека [42]. Ее распространенность уступает лишь железодефицитной анемии. Согласно представлениям, которые сформировались еще в середине прошлого века [17, 18], в основе анемии при инфекционных и хронических заболеваниях лежит перераспределение железа из лабильной части запасного фонда в стабильную

с задержкой его освобождения (так называемая секвестрация железа). Вследствие уменьшения доставки микроэлемента в костный мозг развивается относительное железодефицитное состояние при нормальных или несколько повышенных запасах железа в организме. Биологический смысл процесса состоит в ограничении доступности железа, необходимого для роста микроорганизмов, что способствует повышению устойчивости организма к инфекции.

В последние годы анемию при перечисленных выше заболеваниях предложено обозначать термином «anemia of inflammation» — «*анемия воспаления*» (АВ), поскольку ее инициируют провоспалительные цитокины [39]. Поэтому сдвиги в метаболизме железа развиваются не только при хронических, но и при острых процессах. Например, снижение концентрации сывороточного железа происходит уже через 12 ч после начала воспаления, а гемоглобина и гематокрита — в течение 2 нед [26]. Кроме того, выяснилось, что ключевым медиатором данного состояния является гепцидин, который помимо прямого бактерицидного действия обладает специфической по отношению к метаболизму железа гормональной активностью [21].

Необходимо также учитывать, что наряду с секрецией гепцидина провоспалительные цитокины индуцируют и другие процессы, играющие важную роль в патогенезе АВ. Так, с воздействием TNF-α, γ-интерферона и IL-1α связаны нарушения эритропоэза, обусловленные ингибированием секреции эритропоэтина почками, прямым угнетением дифференцировки и пролиферации созревающих элементов эритроидного ростка, инициацией апоптоза гемопоэтических клеток-предшественников [5, 42]. Кроме того, провоспалительные цитокины запускают ряд механизмов перераспределения железа при АВ. В частности, они индуцируют экспрессию DMT-1 (импортера железа в клетки) и ферритина — основного цитоплазматического белка хранения металла в макрофагах, гепатоцитах и энтероцитах [28, 40]. При этом железо, депонированное в энтероцитах, теряется при их слущивании. Примечательно, что эти потери — главный способ предупреждения перегрузки железом организма в условиях нормы и патологии, поскольку генетически запрограммированных механизмов экскреции микроэлемента нет. Что же касается макрофагов и гепатоцитов, то в них при АВ накапливается избыток железа.

Перенасыщение ферритина железом приводит к деградации его белковой оболочки, полимеризации и образованию гемосидерина [12]. Снижение защитных свойств белковой оболочки ферритина и нарушение условий хранения сопровождается реализацией способности железа инициировать образование активных радикалов. С высокой реактивностью металла и связаны его токсические свойства, обусловленные перекисным окислением липидов, белков и нуклеиновых кислот [16]. В отличие от ферритина железо гемосидерина выявляется в гистологических срезах с помощью реакции с ферроцианидом по методу Перльса [8]. Накопление гранул пигмента в гепатоцитах обозначается как паренхиматозный *гемосидероз печени* (ГСП), в макрофагах — как ретикулоэндотелиальный (мезенхимальный), в тех и других одновременно — как смешанный [10]. Процесс образования гемосидерина позволяет считать гемосидероз свидетельством избыточного накопления железа в клетках. Соответственно ГСП и появление большого числа сидерофагов в пульпе селезенки (гемосидероз селезенки) могут рассматриваться в качестве морфологических маркёров АВ [7].

Высокая частота (95%) лабораторных признаков перегрузки железом установлена, в частности, у больных *хроническим гепатитом С* (ХГ С), осложненным анемией, имевшей, как правило, характер анемии хронических заболеваний [6]. Примечательно, что практически с такой же частотой (91,7±5,6%) у этих больных выявляется и морфологический маркёр перегрузки печени железом — ГСП [9]. Показательно, что у больных ХГ В и С без лабораторных признаков анемии частота ГСП достоверно ниже (58,0±6,1%). Кроме того, имеется отчетливая ассоциация ГСП с более высокими активностью воспалительных изменений и степенью фиброзирования ткани органа (стадией хронизации) [11]. Именно в подобных случаях заболевания можно, опираясь на сведения о патогенезе АВ, предполагать ее развитие и более тяжелое течение.

Следовательно, есть все основания рассматривать ГСП при ХГ В и С не только как проявление АВ, но и в качестве маркёра неблагоприятного течения болезни. Кроме того, ГСП ассоциируется со снижением эффективности интерферонотерапии больных ХГ В и С [11]. По-видимому, прогноз заболевания в целом коррелирует с тяжестью АВ, осложняющей его течение. Действительно, подобная корреляция установлена при онкологических, хронических почечных и декомпенсированных сердечных заболеваниях [35]. Это подтверждает перспективность применения антицитокиновых препаратов в лечении инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [2].

Конечно, перегрузке печени железом при АВ могут способствовать и другие факторы, в частности наследственная предрасположенность к повышенному всасыванию микроэлемента. Это согласуется со сведениями о большой частоте гетерозиготного носительства аллеля гемохроматоза I типа в европейской популяции, достигающей 5–19% [15]. По данным Е.А. Кулагиной и соавт., например, число гетерозигот по C282Y, H63D и S65C мутациям в гене HFE среди больных ХГ В

и С достигает 50% [3]. Всасывание железа в желудочно-кишечном тракте у гетерозигот повышено незначительно и не приводит к развитию опасной для жизни перегрузки. Однако таковая может сформироваться при сочетанном действии генетических и эпигенетических факторов.

Имеются основания полагать, что гепцидин участвует в патогенезе не только АВ, но и анемии при опухолях. В пользу этого предположения свидетельствует наличие в составе промотора гена HAMP элемента, чувствительного к белку p53 [43]. Поэтому в качестве супрессора опухолевого роста ген p53 регулирует не только репарацию ДНК, пролиферацию и гибель клеток, но и экспрессию гепцидина. Причем потенцировать повышение экспрессии гормона могут цитокины (TNF-α, IL-1 и γ-интерферон), которые при опухолях обусловливают развитие раковой кахексии, а при инфекционных заболеваниях — АВ. Вероятно, как и в случае АВ, гепцидин при опухолях является медиатором перестройки обмена железа, направленной на уменьшение его доступности для метаболизма и пролиферации трансформированных клеток. Если это так, то гепцидин может рассматриваться как связующее звено между системами неспецифического иммунитета и противоопухолевой защиты. Морфологическим маркёром анемии при опухолях может служить также ГСП, частота которого при гепатоцеллюлярном раке и метастатическом поражении печени достигает 60% и более [10].

Таким образом, благодаря своим уникальным свойствам гепцидин занимает особое место в системе неспецифического иммунитета, которое определяется его участием в двух эшелонах противоинфекционной защиты. *Во-первых*, пептид представляет собой филогенетически древний фактор, обладающий прямым бактерицидным действием, секрецию которого гепатоцитами инициируют провоспалительные цитокины, подобно белкам острой фазы воспаления. *Во-вторых*, гепцидин является железо-регуляторным гормоном, который путем деградации ферропортина (экспортера железа из клеток в плазму крови) способствует задержке железа в энтероцитах, гепатоцитах и макрофагах. В условиях инфекционного процесса это снижает доступность железа, необходимого для жизнедеятельности микроорганизмов и реализации ими своих патогенных свойств. Данный системный сдвиг в метаболизме железа следует рассматривать в качестве фундаментальной реакции врожденного иммунитета, направленной на повышение естественной резистентности организма к инфекции. Клинико-морфологическим проявлением этой реакции служит так называемая анемия воспаления. Сведения о вовлечении пептида в процессы супрессии опухолей, контролируемые геном p53, позволяют предполагать универсальный защитный характер перестройки обмена железа, медиатором которой является гепцидин.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–13.
2. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Ищенко А.М.* Инновационные иммунобиотехнологии в разработке лекарственных форм рекомбинантных цитокинов // Мед. акад. журн. — 2009. — Т. 9, № 4. — С. 75–82.
3. *Кулагина Е.А., Михайлова С.В., Ромащенко А.Г.* и др. Полиморфизм гена HFE у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 4. — С. 29–34.
4. *Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В.* и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 67–74.
5. *Лукина Е.А., Луговская С.А., Сысоева Е.П.* и др. Гематологические синдромы, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 1. — С. 44–49.
6. *Павлов Ч.С., Лукина Е.А., Левина А.А.* и др. Анемия у больных хроническим вирусным гепатитом С / Материалы 3-й Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 5 (прил. 4). — С. 155–156.
7. *Пальцев М.А., Кветной И.М., Ряднова И.Ю., Смирнов О.А.* Нейроиммуноэндокринология печени / Под ред. *М.А. Пальцева, И.М. Кветного*: Руководство по нейроиммуноэндокринологии, 2-е изд. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. — С. 283–298.
8. *Пирс Э.* Гистохимия: теоретическая и прикладная: пер. с англ. — М.: Из-во иностр. лит-ры, 1956. — 488 с.
9. *Смирнов О.А.* Клинико-морфологические проявления анемии воспаления при хроническом гепатите В и С // Актуальные вопросы патологической анатомии / Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов. — Т. 2. — Самара: ООО «ИПК «Содружество», 2009. — С. 471–473.
10. *Смирнов О.А.* Частота и морфологическая характеристика гемосидероза печени // Рос. мед. журн. — 2002. — № 6. — С. 11–13.
11. *Смирнов О.А., Аничков Н.М., Радченко В.Г.* Гемосидероз печени при хроническом гепатите // Арх. патол. — 2003. — Т. 65, вып. 1. — С. 39–42.
12. *Уорд Д.Х., Кушнер Д.П., Каплан Д.* Железо: Метаболизм и клинические нарушения // Современная гематология и онкология: пер. с англ. / Под ред. *В.Ф. Фербенкса*. — М.: Медицина, 1987. — С. 11–57.
13. *Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M.* et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 38, N 5. — P. 531–539.
14. *Babitt J.L., Huang F.W., Xia Y.* et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling *in vivo* regulates systemic iron balance // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117, N 7. — P. 1933–1939.
15. *Bradley L.A., Haddow J.E, Palomaki G.E.* Population screening for haemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trials // J. Med. Screen. — 1996. — Vol. 3, N 4. — P. 178–184.
16. *Britton R.S.* Metal-induced hepatotoxicity // Semin. Liver Dis. — 1996. — Vol.16, N 1. — P. 3–12.

17. *Cartwright G.E.* The anemia of chronic disorders // Semin. Hematol.— 1952. — Vol. 3, N 4. — P. 351—375.
18. *Cartwright G.E., Wintrobe M.M.* The anemia of infection. XVII. A review // Adv. Intern. Med. — 1952. — Vol. 5. — P. 165—226.
19. *Ellison R.T.* The effects of lactoferrin on gram-negative bacteria // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — Vol. 357, N 1. — P. 71—90.
20. *Fleming M.D., Andrews N.C.* Mammalian iron transport: an unexpected link between metal homeostasis and host defense // J. Lab. Clin. Med. — 1998. — Vol. 132, N 6. — P. 464—468.
21. *Fleming R.E., Sly W.S.* Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, N 15. — P. 8160—8162.
22. *Forbes J.R., Gros P.* Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions // Trends Microbiol. — 2001. — Vol. 9, N 8. — P. 397—403.
23. *Gabay C., Kushner I.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 6. — P. 448—454.
24. *Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J.* The solution structure of human hepcidin, a peptide with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277, N 40. — P. 37597—37603.
25. *Jurado R.L.* Iron, infections, and anemia of inflammation // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 25, N 4. — P. 888—895.
26. *Konijn A.M., Hershko C.* Ferritin synthesis in inflammation. I. Pathogenesis of impaired iron release // Br. J. Haematol. — 1977. — Vol. 37, N 1. — P. 7—16.
27. *Krause A., Neitz S., Magert H.J.* et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 480, N 2. — P. 147—150.
28. *Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G.* Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells // Blood. — 2003. — Vol. 101, N 10. — P. 4148—4154.
29. *Massague J., Seoane J., Wotton D.* SMAD transcription factors // Genes Dev. — 2005. — Vol. 19, N 23. — P. 2783—2810.
30. *Mullarky I.K., Szaba F.M., Kummer L.W.* et al. Gamma interferon suppresses erythropoiesis via interleukin-15 // Infect. Immun. — 2007. — Vol. 75, N 5. — P. 2630—2633.
31. *Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J.* et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // Science. — 2004. — Vol. 306, N 5704. — P. 2090—2093.
32. *Nemeth E., Valore E.V., Territo M.* et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // Blood. — 2003. — Vol. 101, N 7. — P. 2461—2463.
33. *Nicolas G., Bennoun M., Devaux I.* et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, N 15. — P. 8780—8785.
34. *Nicolas G., Bennoun M., Porteu A.* et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99, N 7. — P. 4596—4601.
35. *Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W.* Anemia: not just an innocent bystander? // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163, N 12. — P. 1400—1404.
36. *Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T.* Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N 11. — P. 7806—7810.
37. *Pietrangelo A.* Hereditary hemochromatosis — a new look at an old disease // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, N 23. — P. 2383—2397.
38. *Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B.* et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N 4. — P. 7811—7819.
39. *Schilling R.F.* Anemia of chronic disease: a misnomer // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115, N 7. — P. 572—573.
40. *Torti F.M., Torti S.V.* Regulation of ferritin genes and protein // Blood. — 2002. — Vol. 99, N 10. — P. 3505—3516.
41. *Weinstein D.A., Roy S.N., Fleming M.D.* et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // Blood. — 2002. — Vol. 100, N 10. — P. 3776—3781.
42. *Weiss G., Goodnough L.T.* Anemia of chronic disease // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352, N 10. — P. 1011—1023.
43. *Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O.* et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 // Br. J. Haematol. — 2007. — Vol. 138, N 2. — P. 253—262.
44. *Wrighting D.M., Andrews N.C.* Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT 3 // Blood. — 2006. — Vol. 108, N 9. — P. 3204—3209.

УДК 616.329-007.64

Распространенность и клинические аспекты пищевода Баррета в Республике Хакасия

Н.Н. Буторин[1], О.С. Ржавичева[2], О.В. Хоменко[3], В.В. Цуканов[3], О.В. Штыгашева[4]

([1]*Хакасская республиканская больница, г. Абакан,*
[2]*Дорожная больница, г. Красноярск,*
[3]*НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, г. Красноярск,*
[4]*ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»*)

Prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in Khakasia republic

N.N. Butorin, O.S. Rzhavicheva, O.V. Khomenko, V.V. Tsukanov, O.V. Shtygasheva

Цель исследования. Изучить распространенность и клинические аспекты пищевода Баррета у коренных и пришлых жителей Республики Хакасия.

Материал и методы. Клиническое обследование и эзофагогастродуоденоскопия выполнены 12 975 европеоидам и 1489 хакасам в возрасте от 18 до 65 лет. Верификация диагноза пищевода Баррета осуществлялась с помощью витального окрашивания.

Результаты. В обследованной популяции распространенность изжоги составила 44,3% для хакасов и 48,6% для европеоидов (ОШ 0,84; ДИ 0,75–0,94; p=0,002). Распространенность пищевода Баррета у хакасов равнялась 2,9% (5,4% – у мужчин, 1,3% – у женщин; ОШ 4,20; ДИ 2,15–8,23; p<0,001), у европеоидов – 1,5% (2,3% – у мужчин, 0,7% – у женщин; ОШ 3,25; ДИ 2,35–4,48; p<0,001). В обеих популяциях пищевод Баррета был ассоциирован с жалобами на кашель, патологией ЛОР-органов и частотой кардиалгий.

Aim of investigation. To study prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus at native and extraterrestrial inhabitants of Khakasia republic.

Material and methods. Clinical investigation and esophagogastroduodenoscopy were carried out at 12975 Caucasians and 1489 Khakases in the age of 18 to 65 years. Diagnosis of Barrett's esophagus was verified by vital staining.

Results. In the studied population prevalence of heartburn was 44,3% for Khakases and 48,6% for Caucasians (OR 0,84; CI 0,75–0,94; p=0,002). Prevalence of Barrett's esophagus at Khakases was 2,9% (5,4% – at males, 1,3% – at females; OR 4,20; CI 2,15–8,23; p<0,001), at Caucasians – 1,5% (2,3% – at males, 0,7% – at females; OR 3,25; CI 2,35–4,48; p<0,001). In both populations Barrett's esophagus has been associated to complaints of cough, ENT-diseases and cardialgia frequency.

Conclusion. Ethnic differences in prevalence of Barrett's esophagus in the investigated groups were found.

Буторин Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан
Ржавичева Ольга Сергеевна – заведующая отделением гастроэнтерологии Дорожной больницы, г. Красноярск
Хоменко Оксана Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск
Цуканов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Контактная информация для переписки: rsimpn@scn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3-г, НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
Штыгашева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан

Заключение. В обследованных группах получены этнические отличия в распространенности пищевода Баррета.

Ключевые слова: пищевод Баррета, распространенность, изжога.

Key words: Barrett's esophagus, prevalence, heartburn.

В последние годы проблема *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) привлекает к себе большое внимание в связи с тенденцией к увеличению распространенности этой патологии [7]. Одним из наиболее актуальных вопросов является исследование *пищевода Баррета* (ПБ), развитие которого значительно повышает риск возникновения рака [2]. Вместе с тем многие аспекты этой проблемы остаются неясными. Дискутируется связь возникновения метаплазии в пищеводе с изжогой. Существует точка зрения, что для пациентов с пищеводом Баррета характерна низкая частота симптомов рефлюкса [6]. Принципиальное значение для своевременной профилактики и диагностики рака пищевода имеют работы, определяющие распространенность и факторы риска формирования пищевода Баррета. К сожалению, подобные исследования в России в последние годы являются единичными [1].

Материал и методы исследования

За период 2006–2008 гг. в Хакасской республиканской больнице клиническое обследование и *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) выполнены 12 975 европеоидам (6017 мужчин и 6958 женщин; средний возраст – 43,4 года) и 1489 хакасам (мужчин 593, женщин 896; средний возраст – 41,6 года). Результаты клинического осмотра регистрировались в стандартном опроснике клиники Мэйо для изучения изжоги [15].

Согласно рекомендациям Монреальского консенсуса, под пищеводом Баррета понимали цилиндрическую метаплазию в слизистой оболочке пищевода [20]. Верификация диагноза проводи-

Таблица 1

Распространенность пищевода Баррета в зависимости от пола и возраста обследуемых, абс. число/%

Возраст, лет	Хакасы			Европеоиды			ОШ; ДИ; p_{1-4}	ОШ; ДИ; p_{2-5}
	1. Мужчины *n*=593	2. Женщины *n*=896	3. Всего *n*=1489	4. Мужчины *n*=6017	5. Женщины *n*=6958	6. Всего *n*=12975		
1. 16–18	0	0	0	0	0	0	–	–
2. 19–29	0	0	0	0	0	0	–	–
3. 30–39	2/1,9	1/0,5	3/1,1	14/0,9	3/0,3	17/0,6	1,45; 0,33–6,40; =0,9	2,59; 0,27–24,9; =0,9
4. 40–49	10/5,4	1/0,4	11/2,4	32/1,9	12/0,5	44/1,3	3,21; 1,57–6,56; =0,002	0,65; 0,08–4,98; =0,9
5. 50–59	10/5,5	5/1,7	15/3,3	42/2,9	14/0,6	56/1,5	2,44; 1,22–4,89; =0,02	0,55; 0,07–4,22; =0,9
6. 60 и старше	10/8,9	5/4,9	15/7,1	53/4,3	22/2,4	75/3,3	2,38; 1,60–3,52; <0,001	1,77; 0,67–4,68; =0,4
7. Всего	32/5,4	12/1,4	44/2,9	141/2,3	51/0,7	192/1,5	–	–
ОШ; ДИ; p_{3-6}	0,18; 0,04–0,86; =0,04	0,11; 0,01–0,94; =0,04	0,14; 0,04–0,50; =0,001	0,22; 0,12–0,40; <0,001	0,11; 0,03–0,36; <0.001	0,18; 0,11–0,31; <0,001	–	–
ОШ; ДИ; p_{4-6}	1,00; 0,40–2,52; =0,8	0,07; 0,01–0,62; =0,008	0,33; 0,15–0,72; =0,008	0,46; 0,29–0,71; =0,001	0,21; 0,10–0,42; <0,001	0,31; 0,21–0,45; <0001	–	–

Примечание. Здесь и в последующих таблицах достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

Таблица 2

Распространенность изжоги у обследованных, абс. число/%

Пол	Периодичность				Всего
	реже 1 раза в месяц	ежемесячно	еженедельно	ежедневно	
Хакасы					
1. Мужчины, *n*=593	59/9,9	129/21,7	55/9,3	2/0,3	245/41,3
2. Женщины, *n*=896	90/10,1	216/24,1	101/11,3	8/0,9	415/46,3
3. Всего, *n*=1489	149/10,1	345/23,2	156/10,5	10/0,7	660/44,3
Европеоиды					
4. Мужчины, *n*=6017	673/11,2	1456/24,2	547/9,1	54/0,9	2730/45,4
5. Женщины, *n*=6958	848/12,2	1617/23,3	1061/15,2	55/0,8	3581/51,5
6. Всего, *n*=12975	1521/11,8	3073/23,7	1608/12,4	109/0,9	6311/48,6
ОШ; ДИ; p_{1-2}	0,99; 0,70–1,40; =0,9	0,88; 0,68–1,12; =0,3	0,8; 0,57–1,14; =0,3	0,38; 0,11–1,82; =0,3	0,82; 0,67–10,1; =0,07
ОШ; ДИ; p_{4-5}	0,91; 0,81–1,01; =0,08	1,05; 0,97–1,14; =0,2	0,56; 0,50–0,62; <0,001	1,14; 0,76–1,65; =0,6	0,78; 0,73–0,84; <0,001
ОШ; ДИ; p_{3-6}	0,84; 0,70–1,00; =0,05	0,97; 0,86–1,10; =0,7	0,83; 0,70–0,99; =0,04	0,8; 0,44–1,57; =0,6	0,84; 0,75–0,94; =0,002

Таблица 3

Распространенность изжоги у пациентов с пищеводом Баррета, абс. число/%

Показатель	Периодичность				Всего
	реже 1 раза в месяц	ежемесячно	еженедельно	ежедневно	
Хакасы					
1. Всего с ПБ, *n*=44	1/2,3	3/6,8	34/77,3	2/4,5	40/90,9
2. Всего без ПБ, *n*=1145	148/10,3	342/23,7	112/7,8	8/0,3	610/42,2
Европеоиды					
3. Всего с ПБ, *n*=192	4/2,1	15/7,8	152/79,2	15/7,8	186/96,9
4. Всего без ПБ, *n*=12783	1517/11,9	3058/23,9	1456/11,5	94/0,6	6125/47,9
ОШ; ДИ; p_{1-2}	0,20; 0,03–1,49; =0,13	0,24; 0,07–0,77; =0,015	40,47; 19,48–84,05; <0,001	8,55; 1,76–41,51; =0,024	13,69; 4,87–38,46; <0,001
ОШ; ДИ; p_{3-4}	0,16; 0,06–0,43; <0,001	0,27; 0,16–0,46; <0,001	26,56; 20,78–42,06; <0,001	11,44; 6,50–20,12; <0,001	33,70; 14,94–76,03; <0,001

лась только на основании гистологического исследования. Во время ЭГДС в соответствии с рекомендациями D. Armstrong [5] в случае смещения Z-линии и при подозрении на наличие участков цилиндрического эпителия проводили окрашивание 2,5% раствором Люголя. Для этого подозрительный участок слизистой оболочки орошали красителем «прямым» способом (к месту исследования краситель вводили шприцем по полихлорвиниловому катетеру, проведенному через рабочий канал эндоскопа), промывали дистиллированной водой, оценивали результаты окрашивания, определяли место для взятия биоптата [4]. Взятие биопсийного материала осуществляли по 4-квадрантому методу начиная в гастроэзофагеальном соединении и затем каждые 1–2 см к проксимальному краю слизистой оболочки пищевода Баррета, а также из любого подозрительного участка [19]. Подготовка биопсийного материала для гистологического исследования проводилась по методике Г.А. Меркулова [3]. Верификация диагноза осуществлялась методом световой микроскопии после окраски гематоксилином и эозином при обнаружении в биоптатах метаплазии неполного типа [18].

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере при помощи пакета при-

Таблица 4

Распространенность типичных симптомов ГЭРБ у пациентов с пищеводом Баррета, абс. число/%

Показатель	Кислота и/или горечь в горле	Срыгивание пищи	Расстройство глотания	Изменение голоса
Хакасы				
1. Всего с ПБ, *n*=44	14/31,8	4/9,1	2/4,5	4/9,1
2. Всего без ПБ, *n*=1445	236/16,3	74/5,1	51/3,5	99/6,9
Европеоиды				
3. Всего с ПБ, *n*=192	28/14,6	9/4,7	7/3,6	8/4,2
4. Всего без ПБ, *n*=12783	1052/8,3	456/3,6	318/2,5	256/2,1
ОШ; ДИ; p_{1-2}	2,39; 1,25–4,58; 0,012	1,85; 0,65–5,32; =0,4	1,30; 0,31–5,53; =0,9	1,36; 0,48–3,88; =0,8
ОШ; ДИ; p_{3-4}	1,90; 1,27–2,86; 0,002	1,33; 0,68–2,61; =0,5	1,48; 0,96–3,18; =0,4	2,13; 1,04–4,36; 0,064

кладных программ «Statistic for Windows» (версия 7,0), SPSS v.12,0 for Windows, «Panalyzer». Для определения достоверности различий показателей применяли вычисление *отношения шансов* (ОШ) и *доверительного интервала* (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность пищевода Баррета у хакасов равнялась 2,9%, у европеоидов – 1,5% (ОШ 2,03; ДИ 1,45–2,83; p<0,001). В обеих популяциях факторами риска развития заболевания были мужской пол и возраст старше 30 лет (табл. 1).

Распространенность пищевода Баррета широко варьирует. В США в группе, состоявшей из 961 пациента в возрасте 40 лет, изучаемая патология встречалась у 6,8% [16]. В Швеции из 1000 человек, подвергнутых эндоскопическому исследованию, у 16 был диагностирован ПБ [17]. Азиатские ученые дают более низкие цифры его выявляемости – от 0,4 до 1,2% [11]. Современное исследование, выполненное в США, подтверждает мнение о выраженной зависимости распространенности пищевода Баррета от этнической принадлежности. В ходе проведения эндоскопий у 280 000 пациентов ПБ выявлялся у 5% европеоидов, у 2,9% лиц испанского происхождения, у 1,8% пациентов азиатской национальности и у 1,5% афроамериканцев (p<0,0001) [21].

Распространенность изжоги среди обследованных пациентов не позволяла дать ясный ответ на вопрос: почему пищевод Баррета встречается чаще у хакасов в сравнении с европеоидами? Распространенность изжоги незначительно доминировала у вторых в сравнении с первыми (табл. 2). С другой стороны, в обеих популяциях как частота изжоги (табл. 3), так и частота других типичных симптомов (табл. 4) отчетливо превалировали у больных с ПБ в сравнении с лицами без пищевода Баррета.

Проблема взаимосвязи изжоги и пищевода Баррета в настоящее время широко обсуждается. D.K. Rex и соавт. в своем исследовании пришли к выводу, что изжога встречалась у 55% пациентов с длинным сегментом пищевода Баррета и у 13% лиц с коротким сегментом [16]. Это мнение поддерживают J. Lagergren и соавт. [14]. С другой стороны, J. Ronkainen и соавт. обнаружили, что 43% пациентов с ПБ не предъявляют жалоб на изжогу [17]. К такому же заключению пришли L.B. Gerson и R.M. Zagari и соавт. [10, 22]. Полученные нами данные позволяют считать, что кислый рефлюкс, несомненно, вносит значительный вклад в формирование метаплазии в слизистой оболочке пищевода. Но только жалобы на изжогу, а соответственно и кислый рефлюкс, не могут объяснить этнические отличия в распространенности пищевода Баррета. Аналогичные результаты были получены при обследовании мультиэтнической популяции в США [13].

У хакасов злоупотребление курением табака (выкуривание более 20 сигарет в день в течение более 10 лет) было фактором риска у мужчин (ОШ 2,38; ДИ 1,09–5,19; p=0,005), но не у женщин (ОШ 7,21; ДИ 0,86–60,82; p=0,3). У европеоидов эта закономерность прослеживалась также только у мужчин (ОШ 1,73; ДИ 1,21–2,47; p=0,003), но не у женщин (ОШ 2,00; ДИ 0,48–8,32; p=0,6). Ожирение являлось отчетливым фактором риска развития ПБ и у хакасов (ОШ 2,33; ДИ 1,09–4,96; p=0,05), и у европеоидов (ОШ 2,84; ДИ 1,98–4,07; p<0,001). Употребление алкоголя не

Таблица 5

Взаимосвязь пищевода Баррета и анамнестических сведений о внепищеводных синдромах, абс. число/%

Обследуемые	Жалобы на кашель	Хронические заболевания органов дыхания		Хронические заболевания ЛОР-органов			Частота кардиалгий	Диагноз ИБС
		бронхиальная астма	хронический бронхит	ларингит	фарингит	тонзиллит		
Хакасы								
1. С ПБ, *n*=44	7/15,9	1/2,3	4/9,1	3/6,8	5/11,4	5/11,4	8/18,2	6/13,6
2. Без ПБ, *n*=1445	56/3,9	7/0,5	56/3,9	11/0,8	53/3,7	72/4,9	141/9,8	114/7,9
Европеоиды								
3. С ПБ, *n*=192	51/26,5	6/3,2	22/11,5	6/3,2	41/21,3	55/28,6	53/27,6	36/18,7
4. Без ПБ, *n*=12783	639/4,9	268/2,1	843/6,6	115/0,9	472/3,7	779/6,1	1789/13,9	1150/8,9
ОШ; ДИ; p_{1-2}	4,69; 2,00–10,69; <0,001	4,78; 0,58–39,7; =0,6	2,48; 0,86–7,17; =0,2	9,54; 2,56–35,49; <0,001	3,37; 1,28–8,89; =0,03	2,06; 0,94–4,51; =0,1	1,84; 0,76–4,45; =0,2	3,43; 1,65–7,13; <0,001
ОШ; ДИ; p_{3-4}	6,87; 4,94–9,56; <0,001	1,51; 0,66–3,43; =0,5	1,83; 1,17–2,87; =0,011	3,55; 1,54–8,18; =0,005	7,08; 4,95–10,12; <0,001	2,34; 1,70–3,23; <0,001	2,33; 1,62–3,37; <0,001	5,67; 4,20–7,67; <0,001

было ассоциировано с рассматриваемой патологией в обеих популяциях.

Как у хакасов, так и у европеоидов пищевод Баррета был связан с жалобами на кашель, патологией ЛОР-органов и частотой кардиалгий (табл. 5). В настоящее время вероятная ассоциация внепищеводных синдромов и ПБ активно изучается. Некоторые авторы высказывают позитивную точку зрения о наличии этой взаимосвязи [8, 9], другие отрицают ее [11, 12]. Полученные нами данные позволяют поддержать подход, содержащийся в Монреальской классификации о существовании корреляции между пищеводными и внепищеводными синдромами [20].

Заключение

Нами обнаружены этнические отличия распространенности пищевода Баррета, которые превалировали на юге Восточной Сибири у монголоидов в сравнении с европеоидами. Факторами риска пищевода Баррета в обеих популяциях были мужской пол, возраст старше 30 лет, злоупотребление курением табака у мужчин, ожирение. Изжога была отчетливо ассоциирована с метаплазией слизистой оболочки нижней трети пищевода у хакасов и европеоидов, но эта взаимосвязь не позволяла в полной мере объяснить дифференциацию распространенности патологии.

Список литературы

1. Болезни пищевода // Под ред. *В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова*. – М.: Триада-Х, 2000. – 179 с.
2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 6. – С. 18–25.
3. *Меркулов Г.А.* Курс патологогистоскопической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
4. *Ушаева Л.А., Балалыкин Д.А.* Хромоэндоскопия в диагностике злокачественных новообразований // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 5. – С. 32–33.
5. *Armstrong D.* Review article: towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus and columnar metaplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20 (suppl. 5). – P. 40–47.
6. *Brandt M.G., Darling G.E., Miller L.* Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus // Can. J. Surg. – 2004. – Vol. 47, N 5. – P. 47–51.
7. *DeMeester S.R.* Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink-is intestinal metaplasia dead? // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, N 5. – P. 1201–1202.
8. *Eslick, G.D.* Noncardiac chest pain: epidemiology, natural history, health care seeking, and quality of life // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 33, N 1. – P. 1–23.
9. *Ganz R.A.* Barrett's esophagus // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, N 15. – P. 1448–1449.
10. *Gerson, L.B., Shetler K., Triadafilopoulos G.* Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123, N 2. – P. 461–467.
11. *Hongo M.* Review article: Barrett's esophagus and carcinoma in Japan // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20 (suppl. 8). – P. 50–54.

12. *Jaspersen D., Nocon M., Labenz J.* et al. Clinical course of laryngo-respiratory symptoms in gastroesophageal reflux disease during routine care--a 5-year follow-up // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29, N 11. — P. 1172–1178.
13. *Kubo A., Corley D.A.* Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, N 4. — P. 582–586.
14. *Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A.* et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 11. — P. 825–831.
15. *Locke G.R., Talley N.J.* et al. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69, N 3. — P. 539–547.
16. *Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M.* et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125, N 6. — P. 1670–1677.
17. *Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T.* et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 6. — P. 1825–1831.
18. *Sharma P., McQuaid K., Dent J.* et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 1. — P. 310–330.
19. *Tytgat G.N.J., Guili R., DeMeester T.R.* et al. What are the endoscopic criteria for diagnosing columnar metaplasia? // The Esophageral Mucosa. — Amsterdam: Elsevier, 1994. — P. 795–798.
20. *Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 8. — P. 1900–1920.
21. *Wang A., Mattek N.C., Holub J.L.* et al. Prevalence of complicated gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus among racial groups in a multi-center consortium // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54, N 5. — P. 964–971.
22. *Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A.* et al. Gastroesophageal reflux symptoms, esophagitis and Barrett's esophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study // Gut. — 2008. — Vol. 57, N 10. — P. 1354–1359.

УДК [616.98:578.828.6]-06:616.36-002.12:579.91]-092

Маркёры хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией и подходы к терапии

С.Л. Максимов[1], С.П. Царенко[1], А.В. Кравченко[2], Н.Ю. Ганкина[3], Н.Д. Ющук[1]

([1]Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава,
[2]ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»,
[3]Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями)

Markers of chronic hepatitis B at patients with HIV-infection and treatment approaches

S.L. Maksimov, S.P. Tsarenko, A.V. Kravchenko, N.Yu. Gankina, N.D. Yushchuk

Цель исследования. Определение распространенности маркёров текущей, перенесенной или «скрытой» ВГВ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией в Москве и на ряде территорий Российской Федерации.

Материал и методы. В Москве и на ряде территорий РФ был проведен анализ анкет от 340 228 больных ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном наблюдении в 80 территориальных центрах по профилактике СПИДа и инфекционных заболеваний. Исследованы образцы крови, полученные от 2754 ВИЧ-инфицированных пациентов с 8 территорий РФ и от 240 больных ВИЧ-инфекцией, наблюдаемых в Московском городском центре СПИДа. Проведен анализ амбулаторных карт 16 813 пациентов, состоящих на учете в данном центре. Все образцы крови исследовали на наличие в сыворотке маркёров HBV, HDV, HCV, HAV-вирусов методом иммуноферментного анализа и на наличие РНК HIV, РНК HCV и ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлено, что маркёры ХГВ выявляются примерно у 5,5–6,8% больных ВИЧ-инфекцией, в большинстве случаев в сочетании с маркёрами ХГС или ХГD. Значительная часть (25%) HBsAg-положительных ВИЧ-инфицированных жителей Красноярского края имеет маркёры гепатита D. Частота выявления «скрытой» ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных составила 8,8% в Москве и 44,4% – в Красноярском крае.

Заключение. Рекомендуется определять маркёры перенесенной ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфици-

Aim of investigation. Assessment of prevalence of markers of the on-going, transferred or «concealed» CHB-infection at patients with HIV-infection in Moscow and in several regions of the Russian Federation.

Material and methods. In Moscow and in several regions of the Russian Federations analysis of questionnaires of 340 228 patients with HIV-infection staying at dispensary observation at 80 territorial centers of AIDS and infectious diseases prophylaxis has been carried out. The blood samples obtained from 2 754 HIV-infected patients from 8 regions of the Russian Federations and from 240 patients with HIV-infection, observed in Moskovsk city AIDS center were studied. Analysis of the out-patient records of 16 813 patients, observed at this center was carried out. All blood samples were investigated for the presence of HBV, HDV, HCV, HAV-virus markers in serum by enzyme-linked immunoassay and for the presence of RNA HIV, RNA HCV and DNA HBV by polymerase chain reaction.

Results. It was revealed, that CHB markers are detected approximately at 5,5–6,8% of patients with HIV-infection, in most of the cases in combination to CHC or CHD markers. Significant part (25%) of HBsAg-positive HIV-infected inhabitants of Krasnoyarsk region have hepatitis D markers. Frequency of «hidden» CHB-infection at HIV-infected patients was 8,8% in Moscow and 44,4 % – in Krasnoyarsk region.

Conclusion. It is recommended to determine markers of transferred CHB-infection at HIV-infected patients and their presence to test blood for HBV DNA. Observation of patients with combined CHB/HIV infec-

Максимов Семен Леонидович – кандидат мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава.
Контактная информация для переписки: maximov_s@bk.ru

рованных и при их выявлении исследовать кровь на ДНК ВГВ. Наблюдение за пациентами с сочетанной инфекцией ХГВ/ВИЧ, не нуждающихся в антиретровирусной терапии и получающих терапию ХГВ телбивудином, выявило эффективное подавление репликации ВГВ и не влияло на вирусную нагрузку по ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит В, «скрытый» гепатит В, антиретровирусная терапия.

tion, not requiring in antiretroviral treatment and CHBs receiving telbivudine treatment, revealed effective suppression of HBV replication and did not influence HIV viral load.

Key words: HIV-infection, chronic hepatitis B, «concealed» hepatitis B, antiretroviral treatment.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире насчитывается около 350–400 млн носителей *вируса гепатита В* (ВГВ) и более 170 млн носителей *вируса гепатита С* (ВГС). Еще около 35 млн человек инфицировано *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ) [3, 10, 12]. Основные пути передачи при ВИЧ-инфекции, гепатитах В и С – парентеральный, половой и вертикальный. Единство механизмов заражения вирусами гепатитов и ВИЧ повышает вероятность сочетания этих инфекций у пациентов [3].

Доминирующими факторами, осложняющими эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции и парентеральным вирусным гепатитам на территории Российской Федерации, кроме общности путей и механизмов передачи вирусов, является вовлечение в эпидемический процесс подростков и людей молодого возраста. Возрастной фактор обусловлен текущей эпидемией наркомании.

Несмотря на неуклонное снижение в последние годы заболеваемости *острым гепатитом В* (ОГВ), обусловленное осуществлением программ вакцинации населения против данного заболевания, количество инфицированных ВГВ в мире находится примерно на одном уровне [16, 17]. Разные регионы отличаются различной частотой регистрации указанной инфекции в общей популяции [7]. Российская Федерация относится к странам со средней распространенностью ВГВ, а отдельные ее регионы являются эндемичными по гепатиту В (Якутия и Тыва, где частота выявления HBsAg у населения достигает 10%). Около 70% ВИЧ-инфицированных лиц являются носителями маркёров, наличие которых свидетельствует о текущей или перенесенной ВГВ-инфекции [21].

В странах Западной Европы и Северной Америки *хронический гепатит В* (ХГВ) диагностируют в среднем у 7,6% больных инфекцией ВИЧ, в то время как среди популяции в целом менее чем у 2% [5]. В Российской Федерации, имеющей сходные с Западной Европой и Северной Америкой пути передачи ВГВ, частота регистрации ХГВ у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в исследовании, проведенном ранее, составила 5–7% [2]. В последние годы сформировалось мнение о наличии еще одной формы ВГВ-инфекции – «скрытой». Распространенность ее варьирует в различных регионах, коррелирует с заболеваемостью гепатитом В, а среди ВИЧ-инфицированных она встречается чаще, чем в общей популяции [3].

Цель работы: определение распространенности маркёров текущей, перенесенной или «скрытой» ВГВ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией в Москве и на ряде территорий Российской Федерации.

Материал и методы исследования

Был проведен анализ анкет, полученных из 80 территориальных центров по профилактике СПИДа и инфекционных заболеваний. Учитывали данные обследования на маркёры вирусных гепатитов В и С от 340 228 больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении в этих центрах.

Исследованы образцы крови, полученные от 2754 ВИЧ-инфицированных пациентов с 8 территорий Российской Федерации (Алтайский, Красноярский края, Волгоградская, Иркутская, Калининградская, Саратовская, Свердловская и Челябинская области) и от 240 больных ВИЧ-инфекцией, наблюдаемых в *Московском городском центре* (МГЦ) СПИДа. Проведен анализ амбулаторных карт 16 813 пациентов, состоящих на учете в этом центре. Всем больным выполнялись исследования показателей периферической крови и биохимических параметров крови.

Образцы крови исследовали на наличие в сыворотке маркёров вирусных гепатитов (HBV, HDV, HCV, HAV) методом иммуноферментного анализа при помощи различных коммерческих диагностических тест-систем (HBsAg – «Органон»; анти-HBcore IgM, IgG – «Диагностические системы» или «Препарат», Нижний Новгород; анти-HCV – «Органон» или «ГепаСкан», Diagnostic System и Abbot North Chicago, USA), в ряде случаев – с последующим подтверждением положительных образцов в иммуноблотинге (RIBA III Orto Diagnostic System), анти-HDV IgM, IgG – «Препарат», Нижний Новгород). Для выявления

анти-HAV IgM, IgG, HBsAg, анти-HBcore IgM, IgG, анти-HDV IgM, IgG использовали коммерческие тест-системы (Abbot North Chicago, USA). Кроме того, методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) исследовали плазму крови на наличие РНК HIV, РНК HCV и ДНК HBV.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ распространенности маркёров вирусных гепатитов В и С (HBsAg, анти-HBcor IgG, анти-HCV) среди 340 228 больных ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном наблюдении в 80 территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом в 2009 г., показал, что анти-HCV были обнаружены у 49,1% из них, HBsAg – у 6,8% (в том числе у 2,0% без маркёров HCV), а сочетание анти-HCV и анти-HBcor IgG – у 29,1%. Таким образом, маркёры вирусных гепатитов В и С были выявлены у 85% пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении.

Для уточнения распространенности маркёров ВГВ среди различных категорий больных ВИЧ-инфекцией был проведен анализ данных, полученных от 343 пациентов, обследованных на 7 территориях Российской Федерации (Алтайский край, Волгоградская, Иркутская, Калининградская, Саратовская, Свердловская и Челябинская области). Из указанного числа больных у 227 (66,2%) инфицирование ВИЧ произошло при внутривенном введении *психоактивных препаратов* (ПАВ), у 113 (32,9%) – вследствие сексуальных контактов с больным ВИЧ-инфекцией, у 3 – путь инфицирования ВИЧ не установлен. Анти-HCV были обнаружены у 238 из 343 пациентов (69,4%), а HBsAg – у 19 (5,5%). Среди больных ВИЧ-инфекцией – потребителей инъекционных наркотиков – анти-HCV были выявлены у 91,2%, HBsAg – у 7,5%, а среди заразившихся ВИЧ при сексуальных контактах – у 27,4 и 1,8% соответственно ($p<0,01$). Следовательно, в этой группе частота обнаружения маркёров HCV- и HBV-инфекции выше соответственно в 3,3 и 4,1 раза. У абсолютного большинства пациентов (92,6%) был установлен диагноз *хронического гепатита С* (ХГС), в 5,8% – хронического гепатита смешанной этиологии (В + С) и только в 1,6% случаев – ХГВ.

Следующая часть исследования проводилась на территории Красноярского края. У 156 из 2411 (6,5%) взрослых жителей региона, больных ВИЧ-инфекцией, был обнаружен HBsAg. У 124 из 156 HBsAg-положительных пациентов одновременно выявлены антитела к ВГС (79,5%). Моноинфекция ВГВ имела место только у 32 из 156 HBsAg-положительных больных (1,3% от числа всех обследованных или 20,5% от всех HBsAg-положительных). Из 124 анти-HCV положительных образцов крови 78 были протестированы на РНК HCV (методом ПЦР). Положительный результат зарегистрирован в 32 случаях. Значит, у 41,0% больных имел место хронический гепатит смешанной этиологии (В + С).

Плазма крови 301 больного была исследована на ДНК ВГВ методом ПЦР. Положительный результат получен у 45 (15%) пациентов, причем у 20 из них в крови отсутствовал HBsAg и найдены только анти-HBcor IgG. Следовательно, у 44,4% HBsAg-негативных пациентов с анти-HBcor IgG при ВИЧ-инфекции выявлялась ДНК HBV, что может свидетельствовать о наличии «скрытой» ВГВ-инфекции у этих лиц. Актуальность проблемы «скрытого» гепатита В связана с возможностью его реактивации на фоне иммунодепрессии, вызванной ВИЧ. Поэтому всех больных ВИЧ-инфекцией, у которых обнаружены анти-HBcor IgG, следует тестировать на наличие ДНК ВГВ.

Кроме того, все пациенты, имеющие HBsAg, были обследованы на антитела к вирусу гепатита D. У 39 из 156 больных (25,0%) были выявлены анти-HDV IgG. То есть 25,0% HBsAg-позитивных больных ВИЧ-инфекцией на территории Красноярского края страдают ХГВ с дельта-агентом. У 8 из 156 пациентов (5,0%) диагностирован хронический гепатит смешанной этиологии (В + С + D). Таким образом, «чистый» ХГВ имел место не более чем у 2,0% взрослых больных ВИЧ-инфекцией.

Наконец, третья часть исследования по выявлению маркёров текущей, перенесенной или «скрытой» HBV-инфекции проводилась на клинической базе МГЦ СПИДа (инфекционная клиническая больница № 2 Москвы). По данным амбулаторных карт наблюдения 16 813 ВИЧ-инфицированных, диагноз только ХГВ установлен у 161 пациента (0,95%), ХГС – у 8284 (49,3%), ХГВ + ХГС – у 690 (4,1%), ХГВ с дельта-агентом – в 7 случаях (0,04%) и ХГС + ХГВ с дельта-агентом – в 72 (0,4%). В целом по данным амбулаторных карт маркёры текущей ВГВ-инфекции выявлены у 5,5% состоящих на учете пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Детальное обследование 240 человек, госпитализированных в клинику МГЦ СПИДа, показало, что 10,4% из них обратились по поводу обострения хронической болезни печени, а остальные 89,6% – для уточнения этиологии вторичного заболевания и стадии ВИЧ-инфекции; 85,0% пациентов были потребителями внутривенных ПАВ. У 83,7% больных обнаружены анти-HCV. Маркёры ВГВ выявлены у 92 из 240 пациентов (38,3%). У 19 из 240 больных (7,9%) обнаружен HBsAg и диагностирован ХГВ. Однако у всех 19 пациентов одновременно выявлены анти-HCV и РНК ВГС. Таким образом, больных моноинфекцией ВГВ среди обследованных не оказалось. У 10 из 19 HBsAg-положительных пациентов ДНК

ВГВ не определялась. Все они получали *антиретровирусную терапию* (АРВТ), в схеме которой был ламивудин в течение 5–24 мес (в среднем 12,6 мес). У 9 остальных HBsAg-положительных больных выявлялась ДНК ВГВ в титрах, не требующих назначения терапии ХГВ. Маркёр перенесенной ВГВ-инфекции (анти-HBcor IgG) выявлен у 73 из 240 пациентов (30,4%), в том числе анти-HBe обнаружены у 34 из 73 (46,6%). У 3 из 34 HBsAg-отрицательных больных (8,8%) с анти-HBcor IgG и анти-HBe выявлена ДНК ВГВ (менее 60 МЕ/мл). У 85,3% обследованных с анти-HBe найдены анти-HCV с одновременным обнаружением РНК ВГС у 86,2% пациентов. Ни один больной с выявленными маркёрами ВГВ-инфекции не имел клинических признаков ОВГ в анамнезе.

Обнаружение маркёров перенесенной ВГВ-инфекции без выявления HBsAg может указывать на наличие «скрытого» гепатита В. В нашем исследовании он установлен у 8,8% больных ВИЧ-инфекцией в Москве и у 44,4% жителей Красноярского края. Считается, что впервые «скрытый» гепатит В описали в 1979 г. E. Tabor и соавт. [20]. Клиническое значение «скрытого» гепатита В заключается в возможности его реактивации с типичным развитием ОГВ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, реципиентов трансплантатов костного мозга, печени, у больных, получающих иммунодепрессанты [9, 18], и у ВИЧ-инфицированных, у которых она встречается значительно чаще [3], чем среди остального населения. Полагают, что большинство больных «скрытым» гепатитом В не нуждаются в его терапии [4].

Тактика лечения пациентов с сочетанной инфекцией ХГВ/ВИЧ зависит от наличия показаний к терапии ВИЧ инфекции, ХГВ или обоих заболеваний [1, 6]. Практически нет данных о лечении ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Адефовир и эмтрицитабин на территории России не зарегистрированы, а назначение ламивудина, тенофовира, энтекавира и эмтрицитабина возможно только при одновременном использовании АРВТ. У больных ВИЧ-инфекцией, не нуждающихся в получении АРВТ, в терапии ХГВ можно использовать *пегилированный альфа-интерферон* (Пег-ИФН-α) или телбивудин [1, 2, 6]. Вариантом выбора может быть раннее назначение АРВТ, включающей тенофовир, эмтрицитабин или ламивудин, несмотря на количество $CD4^+$-лимфоцитов, превышающее 500 клеток/мкл [6, 11]. Пег-ИФН-α особенно показан пациентам молодого возраста, с низкой вирусной нагрузкой по ВГВ, генотипом А последнего и высокой активностью аланинаминотрансферазы [6]. Поскольку на территории европейской части Российской Федерации циркулирует преимущественно генотип D ВГВ [8], пациентам с ВИЧ-инфекцией, нуждающимся в терапии ХГВ, возможно увеличение продолжительности лечения Пег-ИФН-α до 96 нед [15].

В исследовании, проведенном в Италии, оценивали эффективность терапии Пег-ИФН-α-2a у больных ХГВ с генотипом D в зависимости от длительности его приема. Пациенты первой группы получали 180 мкг препарата в течение 48 нед, второй группы – по 180 мкг в первые 48 нед, а затем 135 мкг на протяжении еще 48 нед. Через 1 год после окончания терапии устойчивый вирусологический ответ (отсутствие в крови ДНК ВГВ) имел место у 12% больных первой группы и у 29% – второй (p=0,03), а снижение содержания HBsAg (менее 10 МЕ/мл) зарегистрировано у 0 и 10% пациентов соответственно. Удлинение курса терапии не сопровождалось повышением частоты развития нежелательных явлений и увеличением частоты прерывания лечения [15].

Альтернативным вариантом является назначение телбивудина. Телбивудин, синтетический тимидиновый нуклеозидный аналог, обладает специфичной антивирусной активностью против ВГВ, блокируя активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Препарат не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая ВИЧ [13, 19]. Снижение уровня ДНК ВГВ ниже границы чувствительности (менее 300 копий/мл) при применении телбивудина в течение 52 нед отмечалось у 60,0% HBeAg-позитивных и у 88,3% HBeAg-негативных больных. Через 1 год лечения развитие генотипической устойчивости к телбивудину наблюдалось у 3,0% HBeAg-позитивных и 2,1% HBeAg-негативных пациентов [14]. Для лечения ХГВ рекомендуемая доза телбивудина составляет 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки независимо от приема пищи. В настоящее время исследования по эффективности и безопасности лечения ХГВ телбивудином при ВИЧ-инфекции еще не завершены.

В ограниченном исследовании телбивудин (ежедневно в дозе 600 мг в сутки внутрь) был назначен нами 5 больным мужского пола в возрасте от 28 до 37 лет с сочетанной инфекцией ХГВ/ВИЧ, не нуждающимся в терапии ВИЧ-инфекции. Пациенты наблюдаются в МГЦ СПИДа. Длительность выявления маркёров ХГВ составила от 6 до 60 мес. У всех пациентов обнаружены HBsAg, ДНК HBV, РНК ВИЧ, у 4 из 5 – HBeAg. Длительность наблюдения на момент написания статьи составила 6–9 мес. ДНК HBV исчезла у 3 человек: у 2 – через 3 мес лечения и у 1 – через 6 мес, что сопровождалось сероконверсией HBeAg на анти-HBe. Кроме того, у 2 пациентов спустя 3 мес терапии наблюдали исчезновение HBsAg, при этом в одном случае (у больного ХГВ с анамнезом болезни около 6 мес) появились анти-HBs, и телбивудин был отменен. Второй пациент после получения отрицательных результатов

исследования на ДНК HBV и HBsAg прекратил лечение самостоятельно. У 2 больных через 6–9 мес отмечено снижение уровня репликации ДНК HBV на 2–3 log МЕ/мл. В отсутствие АРВТ регистрировали колебания уровня репликации РНК ВИЧ, однако они носили недостоверный характер. Нежелательных явлений на прием телбивудина не зарегистрировано. Наблюдение за пациентами продолжается.

Заключение

Таким образом, распространенность ХГВ у обследованных пациентов составила 5,5–6,8% в ряде регионов Российской Федерации и 5,5–7,9% – в Москве, что соответствует данным исследований в Европе и США. В большинстве случаев диагностирован хронический гепатит смешанной этиологии (B + C, B + C + D). Значительная часть HBsAg-положительных больных (до 25,0%) на территории Красноярского края страдает и дельта-гепатитом. Частота выявления инфекции только вирусом В (только ХГВ) составляет не более 1,5–2,0%. В Москве маркёры ХГВ выявлены у большинства пациентов в сочетании с маркёрами ХГС или ХГD.

Выявление маркёров перенесенной ВГВ-инфекции без одновременного обнаружения HBsAg может указывать на наличие «скрытого» гепатита В. В нашем исследовании он установлен у 8,8% больных ВИЧ-инфекцией в Москве и у 44,4% жителей Красноярского края.

Пациентам с сочетанной патологией (ХГВ/ВИЧ-инфекция), не нуждающимся в назначении АРВТ, показана терапия Пег-интерфероном или телбивудином. В качестве альтернативы целесообразно рассмотреть возможность более раннего назначения АРВТ, при этом в терапевтическую схему следует включать препараты тенофовир и ламивудин. Назначение телбивудина 5 больным с сочетанной инфекцией (ХГВ/ВИЧ), не нуждавшимся в АРВТ, выявило эффективное подавление репликации ВГВ и не влияло на вирусную нагрузку по ВИЧ.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы Федеральной программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (шифр заявки «2009-1.1-202-019-0078»).

Список литературы

1. *Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г.* и др. Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых, больных ВИЧ-инфекцией: Метод. рек. – М., 2007. – 84 с.
2. *Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Максимов С.Л.* Тактика лечения хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни. – 2008. – № 2. – С. 88–95.
3. Резолюция Первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных // Стандарты медицины. – 2006. – № 1. – С. 39–48.
4. *Alberti A., Clumecr N., Collins S.* et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 615–624.
5. *Alter M.J.* Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (suppl. 1). – P. 6–9.
6. Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines; Version 5, November 2009: (http://europeanaidsclinicalsociety.org).
7. *Custer B., Sullivan S., Hazlet Th.* et al. Global epidemiology of hepatitis B virus // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – P. 158–168.
8. *Detering K., Constantinescu I., Nedelcu F.D.* et al. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80, N 10. – P. 1707–1711.
9. *Dhedin N., Douvin S., Kuentz M.* et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogenic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-Hbs and anti-Hbc.
10. *Goldstein S.T., Zhou F., Hadler S.C.* et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact // Int. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 34, N 6. – P. 1329.
11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS); December 1, 2009: (http://AIDSinfo.nih.gov).
12. Hepatology: A clinical textbook. – 2nd ed. – Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedermeyer, 2010. – 486 p.
13. HIV and viral hepatitis coinfection / Eds. *V. Soriano, P. Permanyer.* – 2007. – 118 p.
14. *Lai C.L., Gane E., Hsu C.W.* et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs lamivudine // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 222. – Abstract 91.
15. *Lampertico P., Vigano M., Di Costanzo G.* et al. Extended (2 years) treatment with peginterferon alfa-2a [40kd] improves sustained response rates in genotype D patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010). – Vienna, Austria. April 14–18, 2010. – Abstract 98.
16. *Lee H., Park W.* Public health policy for management of hepatitis B virus infection: historical review of recommendations for immunization // Public Health Nurs. – 2010. – Vol. 27, N 2. – P. 148–157.
17. *Lee W.M.* Hepatitis B virus infection // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, N 24. – P. 1733–1745.
18. *Rawatani T., Suou T., Tajima F.* Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies // Eur. J. Hematol. – 2001. – Vol. 67. – P. 45–50.
19. *Sulkowski M.S.* Viral hepatitis and HIV coinfection // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 353–367.
20. *Tabor E., Hoofnagle J.H., Smallwood L.A.* et al. Studies of donors who transmit posttransfusion hepatitis // Transfusion. – 1979. – Vol. 19, N 6. – P. 725–731.
21. *Thio C.* Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment // Semin. Liver Dis. – 2003. – Vol. 23. – P. 125–136.

УДК 616.36-004-07

Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени

Г.К. Мироджов, С.А. Авезов, Н.С. Тухтаева, А. Бахтибеков, М.М. Гиясов

(Институт гастроэнтерологии Министерства здравоохранения Республики Таджикистан)

Lifetime of patients and prognostic value of manifestations and complications of liver cirrhosis

G.K. Mirodzhov, S.A. Avezov, N.S. Tukhtayeva, A. Bakhtibekov, M.M. Giyasov

Цель исследования. Изучение распространенности *цирроза печени* (ЦП) в Таджикистане, выживаемости, продолжительности жизни и основных причин смерти больных, а также оценка прогностического значения проявлений и осложнений ЦП.

Материал и методы. Обследованы 1374 больных ЦП. Основными этиологическими факторами развития заболевания были: вирус гепатита В, вирус гепатита С, алкоголь.

Результаты. Заболеваемость вирусным ЦП в Таджикистане не отличается от показателей в России и некоторых западных странах и составляет 2,32 на 10 000 взрослого населения. Алкогольный ЦП и первичный билиарный цирроз встречаются соответственно более чем в 10 и 5 раз реже. Продолжительность жизни и 3-летняя выживаемость пациентов зависят от степени компенсации цирротического процесса. Наиболее высокая 3-летняя выживаемость пациентов с момента установления диагноза была при ЦП класса А: 79% против 28% при ЦП класса С. У 89% больных причина смерти была непосредственно связана с осложнениями цирроза. Печеночная энцефалопатия и кровотечение служат достоверными критериями прогноза выживаемости больных ЦП. Гепаторенальный синдром, бактери-

Aim of investigation. Studying of *liver cirrhosis* (LC) prevalence in Tajikistan, survival rates, lifetimes and principal causes of death of patients, and evaluation of prognostic value of manifestations and complications of LC.

Material and methods. 1374 patients of the LC were investigated. Main etiological factors of development of disease were: hepatitis virus B, hepatitis virus C, alcohol.

Results. The incidence of viral LC in Tajikistan does not differ from that in Russia and some western countries and makes 2,32 per 10 000 of adult populations. Alcohol-induced LC and primary biliary cirrhosis are over 10 and 5 times less frequent respectively. Lifetime and 3-year survival rate of patients depend on a phase of cirrhotic process compensation. The highest 3-years survival rate of patients from the moment of establishment of the diagnosis was 79% at class A LC vs 28% at class C LC. At 89% of patients the cause of death has been directly related to complications of cirrhosis. Hepatic encephalopathy and bleeding serve as certain criteria of survival rate prognosis of LC patients. Hepatorenal syndrome, bacterial peritonitis and portal vein thrombosis are independent risk factors of lethal outcomes.

Мироджов Гиесиддин Кутбиддинович – доктор медицинских наук, академик АН РТ, директор Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан;
Авезов Сайфулло Абдуллоевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан. Контактная информация для переписи: saifullo_avezov@rambler.ru; 734064, г. Душанбе, ул. Маяковского, 2, Институт гастроэнтерологии МЗ РТ;
Тухтаева Назира Сангиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан;
Бахтибеков Амонбек Мубораккадамович – младший научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан;
Гиясов Мухриддин Мирзохуджаевич – младший научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан

альный перитонит и тромбоз воротной вены также являются независимыми факторами риска летальных исходов.

Выводы. Прогноз выживаемости наиболее неблагоприятный при печеночной энцефалопатии по сравнению с другими осложнениями ЦП. Наличие более одного осложнения увеличивает вероятность смерти больных более чем в 2,5 раза. Относительный риск гибели больше у больных с классами В и С по сравнению с классом А.

Ключевые слова: цирроз печени, распространенность, выживаемость, печеночная энцефалопатия, варикозное кровотечение.

Conclusions. Prognosis of survival is most unfavorable at hepatic encephalopathy in comparison to other complications of the LC. Presence more than one complication increases probability of death of patients more than 2,5 times. The relative risk of death is higher at patients with class B and C in comparison to class A.

Key words: liver cirrhosis, prevalence, survival rate, hepatic encephalopathy, varicose bleeding.

За последние десятилетия во всех странах мира, несмотря на совершенствование и разработку новых методов лечения заболеваний печени, отмечается тенденция к росту числа больных *циррозом печени* (ЦП) [1, 2]. Среди причин смерти, по данным Всемирной организации здравоохранения, ЦП занимает восьмое место, а у лиц в возрасте 35–64 лет в экономически развитых странах мира он входит в число шести основных причин смерти [10, 23].

Декомпенсированный цирроз печени характеризуется низким синтезом альбумина, повышением концентрации сывороточного билирубина, портальной гипертензией, почечной дисфункцией, асцитом, гипонатриемией, энцефалопатией и другими проявлениями, из которых каждое в отдельности имеет прогностическое значение [6, 13, 19]. Своевременное их распознавание и коррекция способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов [20, 21].

Для оценки функционального состояния печени и выживаемости больных ЦП применяются прогностическая *система Чайлд–Пью* (СЧП) и *модель терминальной стадии болезни печени* (MELD). По данным некоторых авторов, MELD обладает более высокой прогностической ценностью [4, 7, 10]. Данная модель в развитых странах применяется при определении очередности больных в листе ожидания на трансплантацию печени и позволяет точно предсказать выживаемость больных [5, 8]. Преимущество MELD перед системой СЧП в том, что после ее применения в США с 2002 г. смертность кандидатов на пересадку печени заметно уменьшилась [7, 22]. Другим преимуществом MELD является то, что в ней учитывается функциональное состояние почек, которое нарушено у 75% больных ЦП [16, 25]. В отличие от СЧП, которая предусматривает также субъективные измерения типа степени печеночной энцефалопатии и асцита, MELD включает только объективные данные. Основными прогностическими признаками при использовании MELD являются концентрации билирубина, креатинина, международное нормализованное отношение (INR) протромбинового времени и этиология цирроза печени [7, 24].

Выживаемость и продолжительность жизни больных ЦП отражены в многочисленных исследованиях, однако они носят противоречивый характер. Кроме того, до сих пор данные показатели не изучены у больных ЦП в Таджикистане.

Целью работы явилось изучение распространенности цирроза печени в Таджикистане, выживаемости, продолжительности жизни и основных причин смерти больных, а также оценка прогностического значения проявлений и осложнений ЦП.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 1374 больных ЦП, диагностированным на основании клинических и сонографических данных, а у части пациентов и морфологических. Ведущими этиологическими факторами цирроза были: вирус гепатита В, вирус гепатита С, алкоголь.

Критериями для постановки диагноза пищеводного кровотечения служило наличие кровавой рвоты, мелены и эндоскопических признаков активного кровотечения. Спонтанный бактериальный перитонит диагностирован на основании клинических признаков перитонита и наличия полиморфно-ядерных лейкоцитов (более 250 в 1 мл) или при бактериальном посеве асцитической жидкости (согласно рекомендации Международного клуба асцита) [19]. Гепаторенальный синдром также был установлен согласно критериям, предложенным Международным клубом асцита. Печеночная энцефалопатия подозревалась при выявлении признаков функционального поражения головного мозга. Печеночная декомпенсация определялась в случае повышения баллов системы Чайлд–Пью на 2 пункта.

E. Cholongitas и соавт. [7] в обзоре многочисленных работ, сравнивающих точность двух моделей, не нашли существенного преимущества MELD перед СЧП для краткосрочных или долго-

Таблица 1

Количество зарегистрированных больных циррозом печени за 5 лет, абс. число

Заболевание	Годы					Итого
	2005	2006	2007	2008	2009	
Вирусный цирроз печени:	169	180	281	360	195	1185
HBV						688
HCV						497
Алкогольный цирроз печени	8	7	9	18	14	56
Врожденный фиброз печени	3	–	2	3	1	9
Первичный билиарный цирроз	4	4	3	5	4	20
Гепатоцеллюлярная карцинома	5	8	15	13	14	55
Криптогенный цирроз печени	10	14	8	11	6	49

Таблица 2

Заболеваемость циррозом печени среди взрослого населения Республики Таджикистан по данным обращаемости в клинику Института гастроэнтерологии

Заболевание	Заболеваемость на 10 000 населения по годам					РФ
	2005	2006	2007	2008	2009	
Вирусный цирроз печени	1,69	1,80	2,81	2,60	1,85	1,4–2,5
Алкогольный цирроз печени	0,08	0,07	0,09	0,18	0,14	1,4
Врожденный фиброз печени	0,03	–	0,02	0,03	0,01	–
Первичный билиарный цирроз	0,04	0,04	0,03	0,05	0,04	0,2
Гепатоцеллюлярная карцинома	0,05	0,08	0,15	0,13	0,14	0,23

срочных прогнозов смерти больных ЦП, которым не проводилась трансплантация печени. В связи с этим в настоящем исследовании были использованы критерии СЧП.

СЧП включает два клинических параметра – асцит и энцефалопатию и три лабораторных – содержание сывороточного билирубина, альбумина и протромбиновое время. Каждый показатель оценивается от 1 до 3 баллов. По суммарным критериям выделяются 3 класса цирроза: сумма баллов 5–6 соответствует классу А, при сумме 7–9 диагностируется класс В, а при общей сумме в 10–15 баллов – класс С.

Подсчет баллов по СЧП проводился до и во время возникновения осложнений и сравнивался между группами. Интервал времени рассчитывался в годах с момента первой регистрации больного до момента развития осложнений или смерти. *Относительный риск* (ОР) определялся как отношение вероятностей наступления смерти в одной группе к аналогичной вероятности в общей популяции больных.

Заболеваемость подсчитана как частота впервые выявленных в данном календарном году заболеваний, по поводу которых пациенты обратились за медицинской помощью (в расчете на 10 000 населения). Так как в клинику института в основном обращаются больные из южного региона Республики, то показатель заболеваемости подсчитывался на 1 млн взрослого населения указанного региона. Выживаемость анализировали с помощью метода Каплана–Мейера.

Результаты исследования и их обсуждение

При 5-летнем наблюдении в клинику института госпитализированы 1374 больных циррозом печени (табл. 1). Наиболее часто диагностирован вирусный ЦП: у 688 пациентов причиной развития заболевания был вирус гепатита В (58%), а у 497 – вирус гепатита С (42%). У 56 больных выявлен алкогольный ЦП, у 9 – врожденный фиброз печени и у 20 – *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ). Гепатоцеллюлярная карцинома развивалась на фоне ЦП у 55 больных. У 49 (3,6%) пациентов причина цирроза не установлена.

В Таджикистане заболеваемость вирусным ЦП по данным обращаемости в клинику института составила 2,32 на 10 000 взрослого населения (табл. 2), что практически не отличается от заболеваемости в России и некоторых западных странах. В то же время алкогольный ЦП регистрировался более чем в 10 раз реже, чем в развитых странах мира. Такая же картина наблюдалась и при подсчете заболеваемости ПБЦ, составившей 4 больных на 1 млн населения против 20–30 больных в европейских странах. Данная ситуация также, возможно, связана с отсутствием диагностических тестов на АМА.

Таблица 3

Средняя продолжительность жизни и выживаемость больных циррозом печени

Цирроз печени	Количество больных	Средняя продолжительность жизни, лет	3-х летняя выживаемость, %	ОР
Вирусный:	107			1
класс А	28	8,1±0,5	79	0,38
класс В	14	5,3±0,4*	44	1,02
класс С	65	2,2±0,4**	28	1,26
Цирроз-рак	12	0,8±0,5**	0	
Алкогольный:	22			1
класс А	8	12,6±1,7	88	0,46
класс В	4	6,8±0,5*	75	0,92
класс С	10	4,3±0,5**	60	1,05

Примечание. Различия достоверны (p<0,01): * – с показателями класса А, ** – с показателями класса В.

Таблица 4

Основные причины смерти больных циррозом печени

Причина смерти	Количество больных	%
Печеночная энцефалопатия	56	46,7
Кровотечение	22	18,3
Гепаторенальный синдром	15	12,5
Спонтанный бактериальный перитонит	11	9,2
Тромбоз воротной вены	3	2,5
Сопутствующая патология	7	5,8
Неясная причина	6	5,0
Всего …	120	100,0

Продолжительность жизни при циррозе печени зависела от степени компенсации процесса (табл. 3). У больных ЦП класса А средняя продолжительность жизни была 8,1 года (25-й процентиль – 7,4, 75-й процентиль – 9,5), класса В – 5,3 (25-й процентиль – 4,6, 75-й процентиль – 6,6), а у больных класса С – всего 2,2 года (25-й процентиль – 1,6, 75-й процентиль – 3,3). Менее года с момента установления диагноза прожили 19,8% пациентов, более 5 лет – 36,3%, 10 лет – 19% и более 15 лет – 2,3%. При трансформации процесса в цирроз-рак средняя продолжительность жизни составила 9,6 мес.

Трехлетняя выживаемость с момента установления диагноза была наиболее высокой при циррозе ЦП класса А: 79% против 28% при циррозе класса С. Наиболее высокий относительный риск смерти в течение 3 лет наблюдался при вирусном ЦП класса С. Достоверные отличия (p<0,01) доли летальных исходов между классами СЧП указывали на значимость данной системы для прогноза выживаемости больных ЦП.

Исход заболевания также определялся активностью цирротического процесса. За 3-летний период наблюдения летальные исходы отмечены у 62% больных с активным и 19% больных с неактивным циррозом. Средняя продолжительность жизни пациентов с активным и неактивным процессом составила 4,7 и 9,1 лет соответственно.

Прогноз при алкогольном циррозе по сравнению с вирусным был более благоприятным, а средняя продолжительность жизни – в 1,4–1,9 раза больше. Благодаря устранению этиологического фактора (приема алкоголя) выживаемость больных значительно увеличивалась.

Частыми осложнениями цирроза печени, определяющими прогноз заболевания, являются энцефалопатия с развитием печеночной комы, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, гепаторенальный синдром, тромбоз воротной вены и присоединение бактериальной инфекции [14, 15, 17]. Установлено, что у 89% больных причина смерти была непосредственно связана с перечисленными осложнениями (табл. 4).

В 46,7% случаев смерть наступила вследствие печеночно-клеточной или портопеченочной недостаточности с развитием энцефалопатии и комы. Сумма баллов СЧП после развития энцефалопатии равнялась 12,17±0,44 против 9,75±0,59 до осложнения (p<0,01). При портосистемной энцефалопатии прогностическое значение оценить

труднее, чем при печеночно-клеточной недостаточности, в первую очередь из-за влияния многочисленных дополнительных факторов [1]. Портосистемная энцефалопатия часто развивалась после пищеводного кровотечения, эвакуации асцитической жидкости, употребления обильной белковой пищи или переливания белковых препаратов, а также присоединения инфекции. При развитии печеночной энцефалопатии вероятность развития летального исхода составила более 40% и зависела от стадии энцефалопатии. При 4-й стадии риск смерти больных значительно возрос. Всего 9 больных (14%) из 65 остались в живых после первого эпизода печеночной комы.

У 18,3% пациентов кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка способствовало смертельному исходу. Указанное осложнение имело место у 75% больных циррозом печени класса А, в основном I и II степени, и практически у всех пациентов с ЦП класса С (III и IV степени). Эндоскопическая степень варикозных узлов пищевода коррелировала с сонографической степенью портальной гипертензии, и вероятность кровотечения была высокой при портальной гипертензии III степени и варикозном расширении вен пищевода III и IV степени. Кроме размера варикозных вен, риск развития кровотечения зависит от наличия red color sings (красные полосы на варикозных венах), что означает 2–3-кратный повышенный риск кровотечения), а также от тяжести заболевания печени [3, 12]. У больных с декомпенсированным циррозом кровотечение возникало значительно чаще, чем у больных циррозом без асцита. Счет СЧП после кровотечения недостоверно увеличивался на 12%.

Прогноз был неблагоприятным при повторном кровотечении. Смерть после первого кровотечения наступила у 36% пациентов, после второго – у 58%, после третьего – у 90%. Риск развития повторного кровотечения коррелировал с классом тяжести цирроза по Чайлд–Пью: рецидивы кровотечения в течение одного года наблюдались у более половины больных ЦП классов В и С.

Таким образом, печеночная энцефалопатия и кровотечение являются достоверными критериями прогноза выживаемости больных ЦП. К другим независимым факторам относятся гепаторенальный синдром (12,5%), спонтанный бактериальный перитонит (9,2%) и тромбоз воротной вены (2,5%). Особенно неблагоприятным прогноз выживаемости был при печеночной энцефалопатии. Наличие более одного осложнения (асцит + кровотечение или асцит + гепаторенальный синдром) увеличивало вероятность смерти больных циррозом более чем в 2,5 раза. Относительный риск гибели был больше у больных ЦП классов В и С по сравнению с классом А. Риск летального исхода значительно увеличился при наличии более одного эпизода декомпенсации.

Как известно, устранение причин, способствующих прогрессированию заболевания и возникновению декомпенсации (исключение приема алкоголя и гепатотоксичных веществ, полноценное питание, лечение сопутствующих заболеваний), и применение патогенетической и симптоматической терапии намного улучшают прогноз выживаемости больных ЦП. Благодаря противовирусным препаратам, оказывающим этиотропное и фибролитическое действие, появилась возможность не только устранить причину, но и задерживать дальнейшее прогрессирование цирротического процесса. Согласно данным некоторых исследователей, противовирусная терапия достоверно увеличивает выживаемость больных ЦП [9, 11, 18].

Выводы

1. Заболеваемость вирусным циррозом печени в Таджикистане не отличается от показателей в России и некоторых западных странах. Однако алкогольный ЦП и ПБЦ встречаются соответственно более чем в 10 и 5 раз реже.

2. Продолжительность жизни и 3-летняя выживаемость пациентов зависят от степени компенсации цирротического процесса. Достоверные отличия доли летальных исходов между классами системы Чайлд–Пью указывают на значимость данной системы для прогноза выживаемости при ЦП.

3. Печеночная энцефалопатия и кровотечение являются достоверными критериями прогноза выживаемости больных циррозом. К другим независимым факторам смертельных исходов относятся гепаторенальный синдром, бактериальный перитонит и тромбоз воротной вены. Прогноз выживаемости наиболее неблагоприятен при печеночной энцефалопатии по сравнению с другими осложнениями цирроза.

Список литературы

1. *Буеверов А.О.* Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности: Метод. рекомендации. – М., 2003.
2. *Рачковский М.И.* Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 39 с.
3. *Силивончик Н.Н.* Лечение осложнений цирроза печени: Метод. рекомендации. – Минск, 2000.
4. *Alessandria C., Gaia S., Marzano A.* et al. Application of the model for end-stage liver disease score for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 607–612.
5. *Bajaj J.S., Saeian K.* MELD score does not discriminate against patients with hepatic encephalopathy // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50. – P. 753–756.
6. *Biggins S.W., Rodriguez H.J., Bacchetti P.* et al.

Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 32–39.
7. *Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Vangeli M.* et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22, N 11. – P. 1079–1089.
8. *Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S.* et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 353–358.
9. *Durand F., Valla D.* Assessment of prognosis of cirrhosis // Semin. Liver Dis. – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 110–122.
10. *Durand F., Valla D.* Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42 (suppl.). – P. 100–107.
11. *Fontana R.J., Hann H.W., Perrillo R.P.* et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 719–727.
12. *Gotthardt D., Weiss K., Baumgärtner M.* et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation // BMC Gastroenterology. – 2009.
13. *Madhotra R., Mulcahy H.E., Willner I., Reuben A.* Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 34. – P. 81–85.
14. *McCall B.* EASL 2009: Alcoholic liver cirrhosis with variceal bleeding and ascites has increased mortality. European Association for the Study of the Liver 44th Annual Meeting. Poster displayed April 25. – 2009.
15. *Moreau R., Delègue P., Pessione F.* et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites // Liver Int. – 2004. – Vol. 24, N 5. – P. 267–275.
16. *Papatheodoridis G.V., Cholongitas E., Dimitriadou E.* et al. MELD vs Child–Pugh and creatinine-modified Child–Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – P. 3099–3104.
17. *Saab S., Niho H., Comulada S.* et al. Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis // Liver Int. – 2005. – Vol. 25, N 5. – P. 940–945.
18. *Schiff E., Lai C.L., Hadziyannis S.* et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results // Liver Transpl. – 2007. – Vol. 13. – P. 349–360.
19. *Senzolo M., Cholongitas E., Burra P.* et al. β-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis // Liver Int. – 2009. – Vol. 29, N 8. – P. 1189–1193.
20. *Sharma S.K., Aggarwal R.* Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22, N 11. – P. 1909–1915.
21. *Sheehan M., Zeifer B., Futterer S.* et al. MELD scores, encephalopathy and survival in acute on chronic liver failure // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 705.
22. *Tandon P., Garcia-Tsao G.* Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: A systematic review of 72 studies // Liver Int. – 2009. – Vol. 29, N 4. – P. 502–510.
23. *Teh-Ia Huo, Han-Chieh Lin, Fa-Yauh Lee* et al. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score // Liver Int. – 2006. – Vol. 26, N 1. – P. 55–61.
24. *Teh-Ia Huo, Shou-Dong Lee, Han-Chieh Lin.* Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond // Liver Int. – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 606–613.
25. *Yeung E., Yong E., Wong F.* Renal dysfunction in cirrhosis: Diagnosis, treatment, and prevention // Medscape Gen. Med. – 2004. – Vol. 6, N 4. – P. 9.

УДК 616.366-089.87-06:616.329/342-07

Клинико-морфологические особенности патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни печени

И.В. Козлова, М.А. Сущенко

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

Clinical and morphological features of gastroduodenal pathology at alcohol-induced liver disease

I.V. Kozlova, M.A. Suschenko

Цель исследования. Определить клинико-морфологические особенности и механизмы развития патологии *гастродуоденальной зоны* (ГДЗ) при алкогольной болезни печени.

Материал и методы. Обследованы 137 пациентов с алкогольной болезнью печени. Применены клинические, эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические методы исследования.

Результаты. Выявлены клинические, эндоскопические и морфологические особенности патологии *слизистой оболочки* (СО) ГДЗ у больных с алкогольной болезнью печени. Установлено повышение морфометрических показателей эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, снижение пролиферативной активности и повышение апоптоза эпителиоцитов СО желудка.

Заключение. Характер поражения ГДЗ во многом определяется клинико-морфологическим вариантом патологии печени, а также разнонаправленным изменением компонентов диффузной эндокринной системы, пролиферативной активности эпителиоцитов СО желудка.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, гастродуоденальная зона, синтаза оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, глюкагон, пролиферативная активность, апоптоз.

Aim of investigation. To determine clinical and morphological features and mechanisms of development of gastroduodenal lesions at alcohol-induced disease of liver.

Material and methods. Overall 137 patients with alcoholic disease of the liver were investigated. Clinical, endoscopic, morphological, immunehistochemical diagnostic methods were applied.

Results. Clinical, endoscopic and morphological features of gastroduodenal mucosa lesions in patients with alcohol-induced disease of the liver were revealed. Increase of morphometrical parameters of epithelial cells of stomach mucosa, immunepositive to nitric oxide synthase, endothelin-1, melatonin and glucagon, decrease of proliferative activity and increase of apoptosis of epithelial cells of stomach mucosa was found.

Conclusion. Pattern of gastroduodenal lesions in many respects is determined by clinical and morphological variant of liver diseases, as well as by equivocal changes of diffuse endocrine system components and proliferative activity of stomach mucosa epithelial cells.

Key words: alcohol-induced liver disease, gastroduodenal zone, nitric oxide synthase, endothelin-1, melatonin, glucagon, proliferative activity, apoptosis.

Козлова Ирина Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава». Контактная информация для переписки: kozlova@inbox.ru; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Сущенко Марина Александровна – ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава». Контактная информация для переписки: marinasus@yandex.ru; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Алкогольная болезнь является самой актуальной в настоящее время проблемой. Злоупотребление алкоголем – универсальный фактор риска возникновения и тяжелого течения хронических заболеваний органов пищеварения, а также одна из причин ранней инвалидизации молодого и наиболее трудоспособного населения [7]. По данным ВОЗ (2008), в России потребление алкоголя на одного человека в год составляет 16,2 л, насчитывается более 30 млн больных алкоголизмом, 60% мужчин, злоупотребляющих алкоголем, умирают в возрасте до 50 лет [15].

Особую актуальность приобретает проблема влияния алкоголя на развитие патологии *гастродуоденальной зоны* (ГДЗ), поскольку органы пищеварительного тракта выполняют функцию первого барьера на пути проникновения в организм алкоголя и первыми испытывают его негативное воздействие [1, 17, 19].

Клиницисты неоднократно обращали внимание на специфику течения заболеваний ГДЗ при алкогольной болезни, их резистентность к традиционным методам терапии, склонность к частому возникновению желудочно-кишечных кровотечений и других осложнений, которые становятся фатальными для пациента [4, 12]. В то же время многие клинические особенности и механизмы поражения ГДЗ не до конца изучены. Так, дискутируется роль *Helicobacter pylori* в развитии гастродуоденальных нарушений при *алкогольной болезни печени* (АБП) [5, 20]. Практически отсутствует информация об аналогичной роли биогенных аминов и пептидных гормонов. Особое внимание привлекают эпителиоциты *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), иммунопозитивные к *синтазе оксида азота* (NO-синтазе), эндотелину-1, мелатонину и глюкагону [8]. Сведения об участии этих гормонов в развитии патологии ГДЗ немногочисленны и противоречивы [6]. Отсутствуют также данные о роли эндокринного дисбаланса в нарушениях пролиферативной активности и апоптозной гибели эпителиоцитов СОЖ при рассматриваемой патологии.

Цель исследования – определить клинико-морфологические особенности и механизмы развития патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни печени с учетом морфометрических характеристик эндокринных клеток, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин и глюкагон, а также показателей пролиферативной активности и апоптоза эпителиоцитов желудка.

Материал и методы исследования

В исследование включены 137 пациентов с верифицированной наркологом II стадией алкогольной болезни: у 72 (первая группа) диагностирован *алкогольный стеатогепатит* – АСГ (45 мужчин и 27 женщин) и у 65 (вторая группа) – *алкогольный цирроз печени* – АЦП (46 мужчин и 19 женщин). Средний возраст больных в группах составил соответственно 43,4±1,0 и 44,1±0,9 года. Средний срок употребления алкоголя – 16,6±0,8 и 17,8±0,9 года. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц.

Критерии исключения из исследования: острые и хронические вирусные и аутоиммунные заболевания печени, алкогольные психозы, алкогольная деменция, сахарный диабет, онкологические заболевания, желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной и мочевыделительной систем в фазе декомпенсации, отказ больного от обследования. В анамнезе включенных в исследование пациентов отсутствовали указания на документально подтвержденную в прошлом патологию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее анкетирование и клинический осмотр, *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки дистального отдела пищевода, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки и последующим гистологическим исследованием биоптатов по общепринятой методике с окраской гематоксилином и эозином. Степень обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка *Helicobacter pylori* определяли гистобактериоскопически и с помощью уреазного теста (CLO-тест).

Для идентификации клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, применялся иммуногистохимический метод. Короткоживущую, биологически активную молекулу оксида азота иммуногистохимически невозможно идентифицировать в тканях. Адекватным показателем активности синтеза этого вещества служит присутствие его ключевого фермента NO-синтазы. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышиных антител к NO-синтазе (Novocastra, Великобритания, титр 1:150), к эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, 1:200), поликлональных кроличьих антител к глюкагону (Novocastra, Великобритания, 1:200), к мелатонину (CIDtech Res. Comp., 1:100), моноклональных мышиных антител к белку Ki-67 (Novocastra, Великобритания; готовые к использованию). Для выявления апоптозных ядер применяли метод импрегнации по Мозеру (1995), который представляет собой модификацию окрашивания гистологических срезов нитратом серебра в присутствии метенамина по Гомори. Морфометрический анализ указанных эпителиоцитов осуществляли с помощью системы компьютерного подсчета микроскопических изображений Nikon.

Для статистической обработки использовали критерии достоверности Стьюдента и Манна–Уитни, оценивались корреляционные связи между параметрами общей морфологии, морфометрии и иммуногистохимии.

Морфологическое и морфометрическое исследования проводились в лаборатории экспериментальной патологии Медицинского радиологического научного центра РАМН при консультации заведующего лабораторией доктора медицинских наук профессора И.М. Кветного.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинической симптоматики поражения ГДЗ у больных АБП показал, что отрыжка, рвота, тошнота, дискомфорт в эпигастрии, составляющие в совокупности синдром желудочной диспепсии, достоверно чаще ($p<0,05$) встречались у пациентов с АСГ. Гастралгия существенно реже ($p<0,05$) регистрировалась при АЦП. Для данной категории пациентов были характерны изолированная рвота без предшествующей тошноты (58,5%), анорексия (69,2%). Диспептический синдром отсутствовал у 42 (58,3%) обследованных с АСГ и у 31 (47,7%) больного АЦП (табл. 1).

По результатам эндоскопического обследования (табл. 2), признаки хронического гастрита достоверно чаще ($p<0,05$) определялись при АЦП (96,9%), чем при АСГ (91,7%). При этом у пациентов с АЦП очаговый атрофический гастрит обнаружен в 25 (38,5%) случаев, диффузный (мультифокальный) атрофический гастрит – в 24 (36,9%), катаральный гастрит – в 4 (6,2%) и геморрагический гастрит – в 15 (23,1%). У больных гастритом преобладали признаки атрофии СОЖ, причем на долю очагового атрофического гастрита пришлось 27,8%, диффузного (мультифокального) атрофического гастрита – 31,9%, хронический поверхностный гастрит встречался у 12,5% обследованных, геморрагический гастрит – у 14 (19,4%). Линейные разрывы пищеводно-желудочного соединения (синдром Маллори–Вейса) были выявлены у 6 (9,2%) пациентов с АЦП и у 6 (8,3%) – с АСГ. Пептические дефекты (эрозии и язвы) СО желудка и двенадцатиперстной кишки достоверно чаще ($p<0,05$) обнаруживались у пациентов с АЦП (79,9%), чем с АСГ (57%). При АЦП также достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировался дуоденогастральный рефлюкс – соответственно 16 (24,6%) и 15 (20,8%) больных.

При сопоставлении клинической и эндоскопической картины бессимптомное течение эрозивно-язвенных поражений в случаях АЦП наблюдалось достоверно чаще ($p<0,05$), чем при АСГ – 23 (35,4%) и 11 (15,3%) обследованных соответственно. У пациентов с АЦП также достоверно чаще регистрировалось бессимптомное течение хронического гастрита (44,6%), при АСГ – 37,5%. Синдром желудочной диспепсии без эндоскопических проявлений поражения слизистой оболочки ГДЗ отмечен у 8 (11,1%) пациентов с АСГ и у 2 (3,1%) с АЦП.

В гастробиоптатах признаки хронического гастрита обнаруживались достоверно чаще ($p<0,05$) при АЦП (96,9%), чем при АСГ (86,1%). В группе пациентов с АЦП поверхностный гастрит зарегистрирован у 4 (6,2%), гастрит с поражением желез без атрофии – у 2 (3,1%), с поражением желез

Таблица 1

Клинические признаки поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с алкогольной болезнью печени, абс. число (%)

Признак (симптом)	Пациенты	
	с алкогольным стеатогепатитом, n=72	с алкогольным циррозом печени, n=65
Локализация боли:		
эпигастральная область	16 (22,2)	8 (12,3)*
верхняя половина живота	2 (2,8)	1 (1,5)*
Характер боли:		
голодная	4 (5,6)	2 (3,1)*
после еды	6 (8,3)	4 (6,2)*
постоянная	8 (11,1)	3 (4,6)*
Дискомфорт в эпигастральной области	30 (41,7)	34 (47,2)*
Отрыжка	30 (41,7)	24 (36,9)*
Изжога	15 (20,8)	8 (12,3)*
Тошнота	27 (37,5)	19 (29,2)*
Рвота	30 (41,7)	38 (58,5)*
Анорексия	43 (59,7)	45 (69,2)*

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

Таблица 2

Эндоскопическая картина слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с различными вариантами алкогольной болезни печени, абс. число (%)

Признак (симптом)	Пациенты	
	с алкогольным стеатогепатитом, *n*=72	с алкогольным циррозом печени, *n*=65
Хронический гастрит:	66 (91,7)	63 (96,9)*
очаговый атрофический	20 (27,8)	20 (30,8)*
диффузный (мультифокальный) атрофический	23 (31,9)	24 (36,9)*
поверхностный (катаральный)	9 (12,5)	4 (6,2)*
геморрагический гастрит	14 (19,4)	15 (23,1)*
Линейные разрывы слизистой оболочки пищеводно-желудочного соединения (синдром Маллори–Вейса)	6 (8,3)	6 (9,2)*
Дуоденит	17 (23,6)	19 (29,2)*
Хронические эрозии и пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	21 (29,2)	27 (41,5)*
Острые эрозии желудка	12 (16,7)	14 (21,5)*
Рубцовоязвенная деформация желудка и двенадцатиперстной кишки	8 (11,1)	11 (16,9)*
Дуоденогастральный рефлюкс	15 (20,8)	16 (24,6)*

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

и атрофией – у 42 (64,6%), интерстициальные геморрагии – у 15 (23,1%). На долю поверхностного гастрита при АСГ пришлось 7 (9,7%) случаев, поражение желез без атрофии обнаружено у 4 (5,6%) больных, с атрофией – у 41 (56,9%), интерстициальные геморрагии – у 14 (19,4%). Таким образом, при трансформации АСГ в АЦП происходит нарастание атрофии в слизистой оболочке желудка с развитием на этом фоне эрозивно-язвенных дефектов.

Частота встречаемости *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии при АСГ составила 63,9%, при АЦП – 80%. В гастробиоптатах практически здоровых лиц *H. pylori*-инфекция без клинико-эндоскопических проявлений найдена у 12 (48%) обследованных. При трансформации АСГ в АЦП увеличивается обсемененность СОЖ *H. pylori*. У больных АЦП СОЖ испытывает комплексное неблагоприятное действие инфекции и алкоголя [16].

Количественная характеристика эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, у наблюдавшихся пациентов представлена на рис. 1.

В ходе иммуногистохимического и морфометрического исследований у пациентов с АБП выявлена гиперплазия эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону. Повышение количественной плотности максимально при АЦП.

Обнаружена тесная корреляционная взаимосвязь количественной характеристики эпителиоцитов желудка и *диффузной эндокринной системы* (ДЭС), иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, с наличием гастрита (r_1=0,655, r_2=0,694, r_3=0,639, r_4=0,631 соответственно), его активностью (r_1=–0,645, r_2=0,631, r_3=–0,663, r_4=0,653) и наличием пептических дефектов (r_1=0,426, r_2=–0,693, r_3=0,411, r_4=–0,586). Были установлены также корреляционные связи между количественной плотностью эпителиоцитов, иммунореактивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, и атрофией в СОЖ (r_1=0,606, r_2=–0,665, r_3=0,593, r_4=–0,649 соответственно). Формирование патологии СО ГДЗ при АБП можно объяснить не только непосредственным негативным влиянием

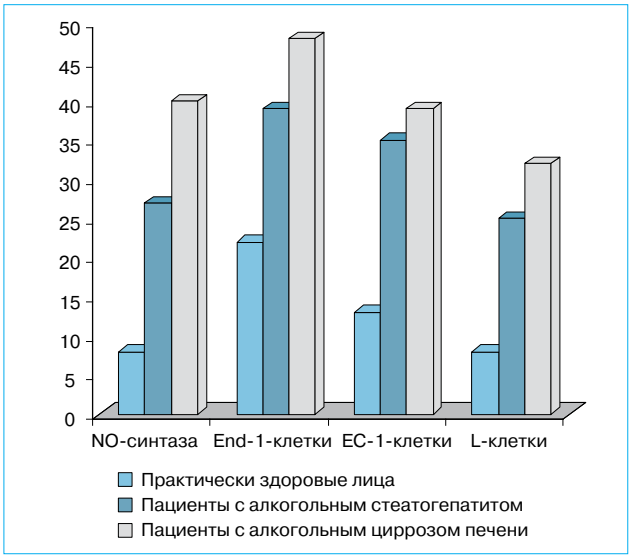


Рис. 1. Количественная плотность эпителиоцитов СОЖ, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, у пациентов с алкогольной болезнью печени (на 0,1 мм^2 слизистой оболочки антрального отдела)

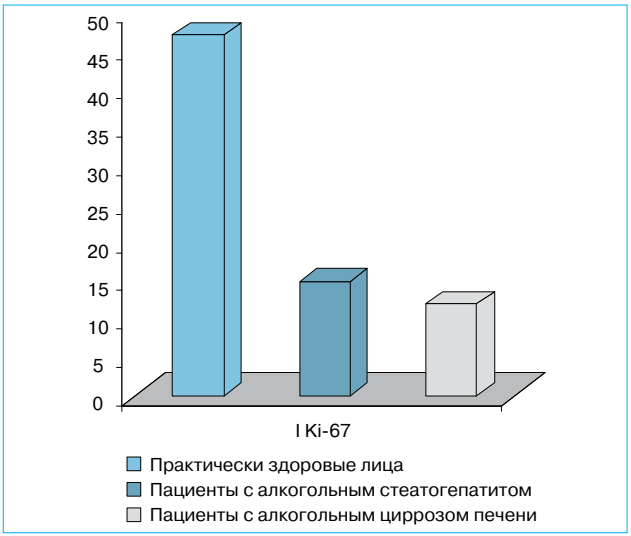


Рис. 2. Пролиферативная активность эпителиоцитов СОЖ у пациентов с алкогольной болезнью печени (на 0,1 мм^2 слизистой оболочки антрального отдела)

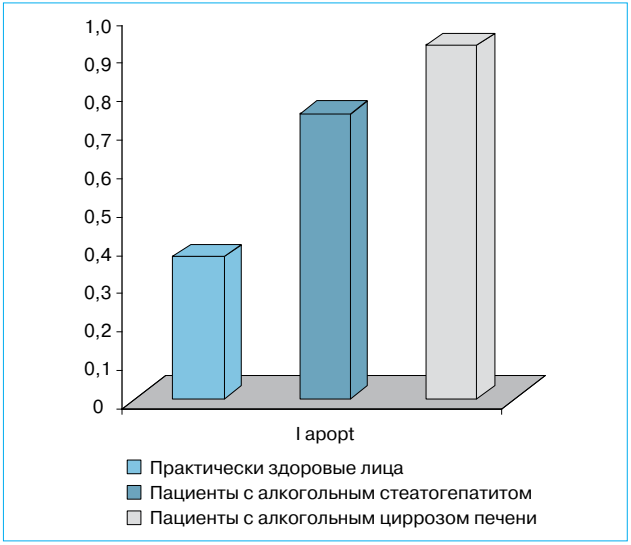


Рис. 3. Активность апоптоза эпителиоцитов СОЖ у пациентов с алкогольной болезнью печени (на 0,1 мм^2 слизистой оболочки антрального отдела)

этанола, но и биологическими эффектами эндотелина-1, NO-синтазы, мелатонина и глюкагона.

В основе структурных и функциональных нарушений ГДЗ лежит дисбаланс между факторами агрессии и защиты. Эндотелин-1 оказывает защитное действие на слизистую оболочку, уменьшая продукцию соляной кислоты и увеличивая секрецию желудочной слизи, обладает вазоактивными свойствами и повышает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ [9]. Оксид азота разнонаправленно влияет на кислотно-пептический фактор и цитопротекцию: уменьшает продукцию желудочной слизи и кислотопродукцию, способствует снижению гастропротективного действия простагландинов, обладает антимитогенными и антипролиферативными свойствами [10, 14, 18]. Мелатонин оказывает подавляющее действие на секреторную функцию ЖКТ, моторику, пролиферативные процессы, местный иммунитет, функцию сосудистого русла [5, 11, 13]. Глюкагон регулирует моторику ЖКТ, пролиферативную активность, снижает секрецию соляной кислоты, общее периферическое сопротивление, обладает гепатопротективным действием и способствует расширению артериол, уменьшает агрегацию тромбоцитов [8].

Очевидно, увеличение количественной плотности эндотелин-1 и глюкагон-иммунопозитивных клеток усугубляет воспалительные и геморрагические изменения СОЖ. При нарастании изменений количественной плотности эпителиоцитов, иммунореактивных к NO-синтазе и мелатонину, снижается выраженность воспаления в СОЖ и нарастает атрофия с формированием эрозивно-язвенных дефектов, поскольку мелатонин, обладая антипролиферативной активностью, затрудняет репаративные процессы в ткани. Бесспорно, что алкоголь – один из стимуляторов изменения количественной плотности компонентов ДЭС. Разнонаправленное изменение продукции эндотелина-1, оксида азота, мелатонина и глюкагона может быть дополнительным фактором риска развития патологии СО ГДЗ.

У больных АСГ наблюдается снижение пролиферативной способности и увеличение апоптоза клеток эпителия СОЖ (рис. 2, 3). В случаях трансформации АСГ в АЦП происходит дальнейшее снижение пролиферативной активности (рис. 4). При АБП отмечается повышение апоптозной гибели клеток желудочного эпителия: у пациентов с АСГ I apopt составил 0,78±0,06%, у пациентов с АЦП – 0,95±0,04%, что достоверно различалось со значениями этих показателей в группе практически здоровых лиц.

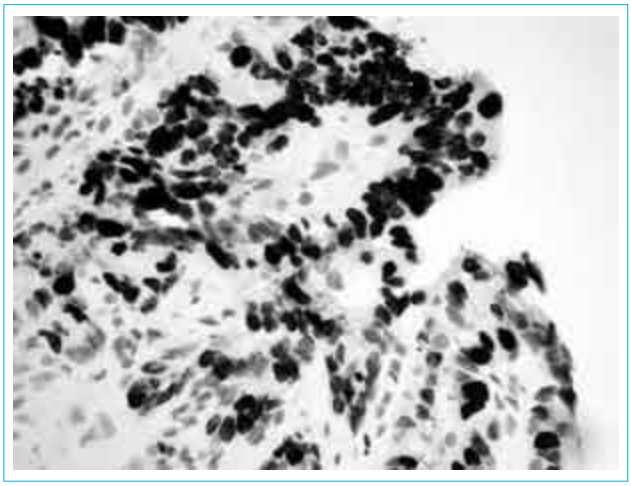


Рис. 4. Гастробиоптат больного К., 45 лет. Хронический алкогольный стеатогепатит. Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Уменьшение числа Ki-67-иммунопозитивных эпителиоцитов в слизистой оболочке антрального отдела желудка. Иммуногистохимический метод, ×400

Установлена прямая корреляционная связь между наличием обсемененности *H. pylori*-инфекцией СОЖ, индексом пролиферации (r=–0,147) и индексом апоптоза (r=0,201). По-видимому, *H. pylori* является дополнительным стимулирующим фактором апоптоза и подавления пролиферативной активности эпителиоцитов желудка [3, 5].

Причиной изменения пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ при АБП становится нарушение местных регуляторных механизмов, ассоциированное с изменением количественной плотности эпителиоцитов, иммунореактивных к NO-синтазе, эндотелину-1. Так, эндотелин-1 активирует клеточное обновление, стимулируя митоз, а оксид азота инициирует апоптоз [2, 6, 21].

Таким образом, при АБП запускается ряд механизмов, приводящих к развитию воспаления с последующей атрофией СОЖ и частым формированием на этом фоне пептических дефектов.

Выводы

1. Клинические признаки поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с алкогольной болезнью печени во многом определялись клинико-морфологическим вариантом патологии печени и проявлялись атипичным болевым синдромом, частой спонтанной рвотой без предшествующей тошноты, выраженной анорексией.

2. У пациентов, страдающих АБП, эндоскопическая и морфологическая картина патологии ГДЗ характеризовалась преобладанием атрофического гастрита, причем степень атрофии увеличивалась при трансформации АСГ в АЦП.

3. Эрозивно-язвенные дефекты СОЖ имели бессимптомное течение у 15,3% пациентов с АСГ и у 35,4% – с АЦП.

4. Обсемененность *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка была максимальной при алкогольном циррозе печени (88,6%).

5. Клинико-эндоскопические и морфологические изменения гастродуоденальной зоны при АБП ассоциированы с гиперплазией эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, причем структурные изменения СОЖ коррелировали с разнонаправленным действием компонентов диффузной эндокринной системы. Изменения количественной плотности изучаемых эпителиоцитов при АЦП были максимальными.

6. Одним из диагностических критериев атрофических процессов и пептических дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны является снижение пролиферативной способности эпителиоцитов на фоне возрастания индекса апоптоза эпителиоцитов желудка, наибольшие значения которого отмечаются при алкогольном циррозе печени.

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т.* Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 4–10.
2. *Аруин Л.И.* Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клин. мед. – 2000. – № 1. – С. 5–10.
3. *Бондаренко О.Ю., Коган Е.А., Склянская О.А.* и др. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 6. – С. 27–32.
4. *Винницкая Е.В.* Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // Фарматека. Гастроэнтерология. – 2007. – № 13. – С. 53–58.
5. *Жернакова Н.И., Рыбникова С.Н.* Мелатонин в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной системы // Клин. мед. – 2008. – № 4. – С. 14–18.
6. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Бондаренко А.О.* и др. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 38–43.
7. *Калинин А.В.* Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 4. – С. 8–14.
8. *Климов П.К.* Эндогенные пептиды как единая система регуляторных веществ // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1993. – № 8. – С. 80–87.
9. *Корж А.Н.* Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. журн. – 2003. – № 1. – С. 130–134.
10. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н.* Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2005. – № 2. – С. 4–10.
11. *Малиновская Н.К., Комаров Ф.И.* и др. Мелатонин в лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 2006. – № 1. – С. 5–11.
12. *Нургалиева Б.К., Хамидуллина Г.А., Ивашкин В.Т., Бондаренко О.Ю.* Регуляция пролиферации и апоптоза при *H. pylori*-ассоциированном гастрите и язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 6. – С. 29–34.
13. *Осадчук М.А., Кулиджанов А.Ю.* Мелатонинпродуцирующие и NO-синтазоположительные клетки желудка и процессы клеточного обновления при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 2005. – № 9. – С. 34–37.
14. *Поленов С.А.* Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – Т. 8, 1. – С. 53–60.
15. *Сидоров П.И., Ишеков Н.С., Соловьев А.Г.* Соматогенез алкоголизма: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2003.
16. *Сухарева Г.В.* Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 26–27.
17. *Шептулин А.А.* Алкогольное поражение слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 5. – С. 62–64.
18. *Bredt D.S., Snyder D.S.* Nitric oxide: a physiologic messenger molecule // Annu. Rev. Biochem. – 1994. – Vol. 63. – P. 175–195.
19. *Day C.* Alcoholic liver disease // Ceska Slov. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 60, N 1. – P. 67–70.
20. *Penta R., de Falco M., Iaquinto G., de Luca A. Helicobacter pylori* and gastric epithelial cell: from gastritis to cancer // J. Exp. Clin. Cancer. Res. – 2005. – Vol. 24, N 3. – P. 337–345.
21. *Zhang Z., Yuan Y., Gao H.* et al. Apoptosis, proliferation and p53 gene expression of *H. pylori* associated gastric epithelial lesions // World J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 7, N 6. – P. 779–782.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-085

Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.А. Шептулин, В.А. Киприанис

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)

Modern potentials of prokinetics in treatment of gastroesophageal reflux disease

A.A. Sheptulin, V.A. Kiprianis

Цель обзора. Оценить современные возможности и перспективы применения прокинетиков в лечении *гастроэзофагеальной рефлюксной б*олезни (ГЭРБ).

Основные положения. В настоящее время основными препаратами, используемыми в лечении ГЭРБ, являются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). Вместе с тем в последние годы участились случаи неэффективности их применения, что может быть обусловлено сохраняющимися «ночными кислотными прорывами», а также некислотными рефлюксами. Поскольку ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным нарушением моторики пищевода и желудка, в ее лечении могут применяться прокинетики (домперидон, итоприда гидрохлорид)

Заключение. В случаях резистентности ГЭРБ к ИПП к лечению могут быть добавлены прокинетики (итоприда гидрохлорид, домперидон).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики.

The aim of review. To estimate up-to-date options and prospects of application of prokinetics in treatment of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Original positions. Nowadays *proton pump inhibitors* (PPI) are the basic drugs used in treatment of GERD. At the same time in last years cases of their inefficacy became frequent that can be caused by «night acid outbreak», and also non-acid refluxes. As GERD is diseases with primary disorders of motility of the esophagus and the stomach, in its treatment prokinetics (domperidone, itopride hydrochloride) can be applied

Conclusion. In the case of resistance of GERD prokinetics can be added to PPI treatment (itopride hydrochloride, domperidone).

Key words: gastroesophageal reflux disease, prokinetics.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет 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 «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Росздрава»

Как известно, под *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) понимают заболевание, при котором отмечается патологический заброс содержимого желудка в пищевод с развитием характерной клинической картины, сопровождающейся или не сопровождающейся видимыми изменениями слизистой оболочки пищевода. В первом случае говорят о рефлюкс-эзофагите или об эндоскопически позитивной форме ГЭРБ, во втором – об эндоскопически негативной.

ГЭРБ является сегодня одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Было показано, что изжога – основной клинический симптом ГЭРБ – встречается с той или иной периодичностью у 20–40% всего населения [25]. При этом заболеваемость ГЭРБ продолжает неуклонно расти. Так, за последние 20 лет относительная частота обнаружения язв желудка и двенадцатиперстной кишки при эндоскопических исследованиях уменьшилась соответственно с 15,9 до 4,6% и с 39,1 до 9,3%, а частота выявления эрозивной формы ГЭРБ, напротив, возросла с 3,1 до 16% [5].

Основную патогенетическую роль при ГЭРБ играет в большинстве случаев длительный контакт слизистой оболочки пищевода с соляной кислотой (в результате более продолжительного, чем в норме, снижения pH в пищеводе <4), поэтому ведущее место в лечении ГЭРБ в настоящее время отводится применению *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [1]. Однако результаты последних работ показали, что у целого ряда больных клинические симптомы сохраняются и на фоне приема данных препаратов [14, 31]. Это дало основание ведущим гастроэнтерологам сделать заключение, что «волна первоначального энтузиазма, связанная с результатами применения ИПП при лечении ГЭРБ, после появления ряда отрезвляющих публикаций несколько стихла» [30].

Недостаточная эффективность ИПП при ГЭРБ может объясняться, в частности, сохраняющимися «ночными кислотными прорывами» (nocturnal acid breakthrough). Этим термином обозначают периоды снижения pH в пищеводе <4 в ночное время продолжительностью более 1 ч. Ночные кислотные прорывы отмечаются у 10% больных ГЭРБ, получающих различные ИПП, в том числе в режиме их приема 2 раза в сутки [14, 25].

В то же время резистентность к лечению у больных ГЭРБ может быть связана и с наличием некислотных рефлюксов, при которых клинические симптомы (в первую очередь, изжога) возникают в результате действия на слизистую оболочку пищевода желчи и панкреатических ферментов, а также из-за растяжения стенки пищевода, обусловленного рефлюксом. Применение ИПП в таких случаях оказывается малоэффективным. Классическим примером некислотного дуодено-эзофагеального рефлюкса может служить рефлюкс-эзофагит, возникающий после операции гастрэктомии. В выявлении некислотных рефлюксов помогает комбинированное применение суточного мониторирования pH в пищеводе и внутрипросветной многоканальной импедансометрии [6, 10, 20]. Показано, что некислотнные рефлюксы являются причиной неэффективности терапии у 7–23% больных ГЭРБ, у которых на фоне приема ИПП 2 раза в день сохраняется изжога [23, 35].

Недостаточная эффективность ИПП при лечении ГЭРБ дает основание вспомнить, что в патогенезе этого заболевания большое значение имеют *нарушения моторики пищевода и желудка* [17]. Возникновению ГЭРБ способствуют, в первую очередь, снижение тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), ослабление пищеводного клиренса (способности пищевода удалять обратно в желудок попавшее в него при рефлюксе содержимое), повышение внутрижелудочного давления вследствие нарушения эвакуации из желудка. Установлено, например, что замедление опорожнения желудка с задержкой содержимого в фундальном отделе наблюдается у 10–33% больных ГЭРБ [26].

С учетом роли нарушений моторики в развитии ГЭРБ прокинетики широко использовались в свое время при лечении данного заболевания. Так, распространенная схема «поэтапно усиливающейся» терапии («step-up treatment») предусматривала назначение на разных стадиях болезни различных по силе препаратов и их комбинаций. Так, на первом этапе основное место в лечении отводилось изменению образа жизни и при необходимости приему антацидных препаратов. При сохранении клинических симптомов на втором этапе назначались прокинетики, блокаторы H_2-рецепторов гистамина или их комбинации. Если такая терапия оказывалась неэффективной, то на третьем этапе применялись ингибиторы протонной помпы. Схема «поэтапно снижающейся» терапии («step-down treatment») предполагала с самого начала назначение ИПП (например, при наличии тяжелого эрозивно-язвенного эзофагита) с последующим переходом после достижения ремиссии на прием прокинетиков или H_2-блокаторов [32]. В дальнейшем схемы «step-up treatment» и «step-down treatment» сменились схемой «step-in treatment», при которой ИПП назначаются на всех этапах лечения (курсовая, поддерживающая терапия), но в разных дозах и курсами разной продолжительности. Однако случаи неэффективности применения ИПП при лечении ГЭРБ, о которых говорилось выше, дали основание вновь поднять вопрос о целесообразности применения прокинетиков в лечении ГЭРБ.

Как подчеркнули M.M. Wolfe и R.C. Lowe [34] в ходе согласительного совещания, проходившего в канадском городе Уистлере (2006)

и посвященного вопросам оптимизации лечения ГЭРБ, «с учетом того, что ГЭРБ – это заболевание с первичным нарушением моторики, прокинетики были бы идеальными препаратами для ее лечения». А известный американский гастроэнтеролог J. Dent, выступая на курсе последипломного совершенствования, проводившегося в рамках 17. Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии в Лондоне (2009), с лекцией о новом понимании патофизиологии данного заболевания подчеркнул, что «наиболее важным патогенетическим фактором ГЭРБ является увеличение числа спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и что предупреждение его релаксации служит лучшим способом профилактики эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса» [12]. Было отмечено, что, ускоряя эвакуацию из желудка, прокинетики повышают показатели pH в пищевода [26], хотя и не до такой степени, как ИПП.

В лечении ГЭРБ применялись и продолжают применяться прокинетические препараты различных фармакологических групп: антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты 5-HT_4-рецепторов (цизаприд, тегасерод), препарат с комбинированным механизмом действия – итоприда гидрохлорид (ганатон) и др.

Фармакологические эффекты *метоклопрамида* и *домперидона* связаны с блокадой допаминовых рецепторов. При этом если метоклопрамид обладает как центральным, так и периферическим антидопаминергическим действием, то домперидон влияет преимущественно на допаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Метоклопрамид и домперидон повышают тонус НПС, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, улучшают эвакуаторную функцию, антродуоденальную координацию. Была отмечена умеренная эффективность блокаторов допаминовых рецепторов при лечении ГЭРБ [3]. Однако в клинической практике метоклопрамид находит очень ограниченное применение из-за высокой частоты возникновения побочных эффектов (до 25%), к которым относятся экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные явления со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональные расстройства (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия). При назначении домперидона приведенные побочные эффекты встречаются не столь часто и выражены в меньшей степени [9].

Агонисты 5-HT_4-рецепторов способствуют освобождению ацетилхолина в нейронных сплетениях мышечной оболочки желудочно-кишечного тракта. Широко применявшийся в 90-х годах прошлого века препарат этой группы цизаприд оказывал выраженное стимулирующее действие на моторику пищевода и желудка, повышая тонус НПС, усиливая сократительную активность желудка и нормализуя антродуоденальную координацию.

Было опубликовано большое число работ об эффективности цизаприда при курсовом и поддерживающем лечении ГЭРБ, которая соответствовала таковой при применении ранитидина или даже превосходила ее. Наилучший результат достигался при комбинированном назначении цизаприда и H_2-блокаторов [7, 13, 16, 28]. Наши собственные результаты сравнительного исследования эффективности применения цизаприда в дозе 10 мг 4 раза в сутки у 53 больных ГЭРБ (в том числе у 21 пациента с эрозивными формами) и метоклопрамида в дозе 10 мг 4 раза в сутки у 62 больных ГЭРБ (из них у 17 – с эрозивными формами) показали, что цизаприд оказывал более отчетливое клиническое действие, способствовал более выраженному улучшению эндоскопической картины и в большей степени повышал тонус НПС по сравнению с метоклопрамидом [4]. Однако из-за обнаруженных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала $Q–T$, опасные желудочковые аритмии) цизаприд в 2000 г. был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран.

Другой препарат, относящийся к этой группе, *тегасерод*, первоначально хорошо зарекомендовал себя при наличии синдрома раздраженного кишечника у женщин (вариант с преобладанием запоров). Были получены также обнадеживающие результаты применения тегасерода при лечении ГЭРБ [18, 26]. Но в марте 2007 г. реализация тегасерода на фармацевтическом рынке была приостановлена из-за повышения на фоне приема данного препарата риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений (острого инфаркта миокарда, инсульта).

Новым прокинетиком с комбинированным механизмом действия служит *итоприда гидрохлорид* (ганатон), который является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Был осуществлен ряд исследований, посвященных изучению эффективности указанного средства при лечении ГЭРБ. Так, О.Н. Минушкин и Ю.Н. Лощинина [2] применяли ганатон в течение 4 нед в дозе 50 мг 3 раза в сутки у 20 больных ГЭРБ с 0–I стадиями заболевания. При этом оценивалась выраженность изжоги, осуществлялся контроль динамики эндоскопической картины в процессе лечения, определялось изменение качества жизни по шкале SF-36

на фоне терапии. Авторы отметили уменьшение выраженности изжоги уже к 7-му дню лечения и полное ее исчезновение у 90% больных к 9-му дню терапии. При этом улучшались показатели качества жизни, а также общее самочувствие больных, оцениваемое с помощью визуально-аналоговой шкалы.

В Японии проведено исследование эффективности 8-недельного курса терапии итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки у больных хроническим гастритом, у которых, кроме того, отмечались клинические (изжога) и эндоскопические (эзофагит стадии А–С по Лос-Анджелесской классификации) признаки ГЭРБ [15]. На фоне лечения уменьшение изжоги наблюдалось у 56% пациентов, улучшение эндоскопической картины – у 34,6% (при стадиях эзофагита А и В). Авторы сделали вывод о том, что итоприда гидрохлорид может с успехом применяться у больных хроническим гастритом, имеющих сопутствующие симптомы рефлюкс-эзофагита (легкой и умеренной степени выраженности).

Кроме того, было проведено сравнительное изучение эффективности применения итоприда гидрохлорида в течение 4 нед в лечении больных с легким течением ГЭРБ в двух различных дозах – 150 и 300 мг. Выраженность клинических симптомов на фоне лечения уменьшалась в равной мере в обеих группах обследуемых, тогда как продолжительность времени снижения внутрипищеводного pH<4 в течение суток, а также показатели индекса DeMeester достоверно уменьшались лишь в группе пациентов, получавших итоприда гидрохлорид в дозе 300 мг в сутки [19].

Опубликован также опыт успешного длительного поддерживающего применения итоприда гидрохлорида при лечении ГЭРБ в стандартной дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 6–9 мес. При этом побочные эффекты и необходимость отмены препарата или снижения его дозы возникали лишь у 1–2% больных [11].

В настоящее время изучается целесообразность применения при лечении ГЭРБ прокинетиков других фармакологических групп. Так, 8–10 лет назад в литературе появились упоминания о способности *баклофена* – агониста рецепторов гамма-аминооксимасляной кислоты [GABA (B)-рецепторов] – уменьшать у больных ГЭРБ число спонтанных расслаблений НПС [21, 33, 36]. Метаанализ 6 контролируемых исследований показал, что помимо спонтанного расслабления НПС применение баклофена способствует уменьшению продолжительности снижения pH в пищеводе [22]. Однако в широкую клиническую практику препарат так и не вошел из-за серьезных побочных неврологических эффектов (головокружение, спутанность сознания).

Сейчас проводятся клинические испытания применения при лечении ГЭРБ нового агониста GABA (B)-рецепторов – AZD3355, который при назначении в дозе 65 мг 2 раза в день в комбинации с ИПП способствует снижению общего числа рефлюксов и повышению показателей внутрипищеводного pH [8]. Изучается также возможность использования антагониста рецепторов холецистокинина (CCK_1-рецепторов) *локсиглумида*, препятствующего релаксации НПС у больных ГЭРБ [29].

Таким образом, объективная оценка эффективности проводимой при ГЭРБ монотерапии антисекреторными препаратами привела к пересмотру места прокинетиков в лечении рассматриваемой категории пациентов. Сохранение у больных ГЭРБ жалоб на фоне терапии ИПП (особенно при подтверждении наличия некислотных рефлюксов) может служить показанием для назначения прокинетиков (в частности, итоприда гидрохлорида). В настоящее время многие терапевтические алгоритмы лечения ГЭРБ предполагают включение в них – в качестве средства дополнительной терапии (add-on medication) – прокинетиков, способных улучшить результаты лечения таких пациентов [24].

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А.* и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. – М., 2003. – 30 с.
2. *Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2008. – № 3. – С. 1–4.
3. *Шептулин А.А., Голочевская В.С.* Прокинетики в лечении гастроэнтерологических заболеваний // Клин. фармакол. тер. – 1996. – № 1. – С. 94–96.
4. *Шептулин А.А., Хромов В.Л.* Возможности применения Координакса в лечении рефлюкс-эзофагита // Практикующий врач.– 1997. – № 10.– С. 30–31.
5. *Assimakopoulos S.F., Thonopoulos K.C., Louvros E., Theocharis G.* Changes in the prevalence of upper gastrointestinal tract diseases in patients referred for endoscopy during the last fifteen years // 15. UEGW. Abstracts. – Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 202.
6. *Becker V., Bajbouj M., Waller C.* et al. Intraluminal-impedance guided therapy for PPI-resistant gastroesophageal reflux – A follow-up study // Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 208.
7. *Blum A.L., Baldi F.* and Eurocis Study Group. Effect of two dosage regimens of cisapride on relapse of reflux esophagitis, maled with an antisecretory drug // J. Drug. Dev. – 1993. – Vol. 5 (suppl. 2). – P. 7–13.
8. *Boeckstaens G.E., Denison H., Ruth M.* Effect of AZD3355, a novel GABA(B) agonist, on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with GERD with symptoms despite proton pump inhibitor treatment // Gut. – 2009. – Vol. 58 (suppl. II). – P. 6.
9. *Brogden R., Carmine A., Heel R.* et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic // Drugs. – 1982. – Vol. 24. – P. 360–400.

10. *Casini V., Pace F., Pallotta S.* et al. Usefulness of pH-impedance monitoring (pH-Mii) in a tertiary referral centre // Gut. — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 208.
11. *Chandrashckar T.S.* Medical management of gastroesophageal reflux disease: focus on itopride // The Indian Practitioner. — 2004. — Vol. 57. — P. 725–729.
12. *Dent J.* Pathophysiology of GORD: a new understanding // 17 United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. — London, 2009. — P. 153–155.
13. *Galmiche J.P., Brandsaetter A., Evreux M., Hentschel E.* Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe peptic esophagitis: a double blind controlled trial // Gut. — 1988. — Vol. 29. — P. 675–681.
14. *Hunt R.H., Yuan Y., Yaghhoobi M.* GERD: new strategies and new failures // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 72–77.
15. *Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O.* Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // Clin. Med. — 1999. — Vol. 15. — P. 1803–1808.
16. *Janish H.D., Huttemann W., Bonzo M.H.* Cisapride versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis // Hepatogastroenterology. — 1988. — Vol. 35. — P. 51–53.
17. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease // JAMA. — 1996. — Vol. 276. — P. 983–988.
18. *Kahrilas P.J., Quigley E.M., Castell D.O., Spechler T.J.* The effects of tegaserod (HTF 919) on esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease // Alimant. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 503–509.
19. *Kim Y.S., Kim T.H., Chi C.S.* et al. Effect of itopride, a new prokinetic in patients with mild GERD: a pilot study // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11. — P. 4210–4214.
20. *Lenglinger J., Eisler M. Ringhofer C.* et al. Diagnostic yield of oesophageal impedance- and pH-monitoring in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease of therapy // Gut. — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 210.
21. *Lidiums I., Lehmann A., Checklin H.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA agonist baclofen in normal subjects // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 7–13.
22. *Macatula T.C., Nolasko E.R., Gloria V.I.* et al. Use of baclofen in the treatment of gastroesophageal disease: a meta-analysis // Gut. — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 216.
23. *Mainie I., Tutuian R., Shay S.* et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1398–1402.
24. *Malfertheiner P.* Gastroesophageale Refluxkrankheit // Falk Gastro-Kolleg. — 2009. — N 2. — S. 21–41.
25. *Peres de la Serna J., Ruiz de Leon A., Sevilla-Mantilla C.* et al. Acid breakthrough in GERD patients under proton pump inhibitors (PPI) treatment in a daily practice // 15. UEGW. Abstracts. — Gut. — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 217.
26. *Sifirim D.* Disorders of gastric emptying // Innovations in assessing gastric emptying and new pharmacology in the foregut. Workshop. — 9th World Congress OESO. — Monaco, 2008 (oral presentation).
27. *Spechler S.J.* Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease // Digestion. — 1992. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 24–29.
28. *Toussaint J.* Relapse prevention on esophagitis with cisapride — a multicentre placebo-controlled study // J. Drug Dev. — 1993. — Vol. 5 (suppl. 2). — P. 15–19.
29. *Trugdill N.J., Hussain F.N., Moustafa M.* et al. The effect of cholecystokinin antagonism on postprandial lower esophageal sphincter function in asymptomatic volunteers and patients with reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1357–1364.
30. *Tytgat G.N.J.* Gastroesophageal reflux disease: reflection ANO 2006 // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 222–225.
31. *Tytgat G.N.J.* Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13 (suppl.). — P. 29–33.
32. *Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J.C., Wienbeck M.* Update on the pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease: the role of prokynetic therapy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1996. — Vol. 8. — P. 603–611.
33. *Vela M., Tutuian R, Katz P.O., Castell D.O.* Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastroesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 243–251.
34. *Wolfe M.M., Lowe R.C.* Investing in the future of GERD // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 204–208.
35. *Zerbib F., Roman S., Ropert A.* et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1956–1963.
36. *Zhang Q., Lehmann A., Rigda R.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxation and reflux by the GABA agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease // Gut. — 2002. — Vol. 50. — P. 19–24.

УДК 616.36-002-06:616.36-003.826

Сочетание аутоиммунного гепатита с неалкогольным стеатогепатитом

(*Клиническое наблюдение*)

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

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

Combination of autoimmune hepatitis to non-alcoholic steatohepatitis (Clinical case)

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

Цель публикации. Описать клиническое наблюдение с редким сочетанием двух заболеваний, которые длительное время протекали практически бессимптомно: *аутоиммунный гепатит* (АИГ) 1-го типа и *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) на фоне морбидного ожирения, сахарного диабета 2-го типа и дислипидемии. Показать эффективность применения будесонида в сочетании с модификацией образа жизни, направленной на снижение массы тела, что привело к нормализации биохимических показателей и улучшению гистологической картины печени.

Основное содержание. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкое сочетание высокоактивного длительно протекающего бессимптомного аутоиммунного гепатита 1-го типа с неалкогольным стеатогепатитом у пациентки с морбидным ожирением. Триггерным фактором клинической манифестации заболевания послужило лекарственное воздействие.

У пациентки с сахарным диабетом 2-го типа на фоне увеличения дозы метформина и назначения внутривенных инфузий α-липоевой кислоты (тиогаммы) резко увеличилась активность сывороточных трансаминаз. В клинических данных обращали на себя внимание: астения, индекс массы тела 49,8 кг/м^2, субиктеричность склер, АД 130/90 мм рт. ст., гепатомегалия (+5 см). По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени и поджелудочной железы. Специфическими тестами исключены вирусные гепатиты, гемохроматоз, болезнь Вильсона и дефицит α1-антитрипсина. Титр антител к гладкой мышце 1:40.

The aim of publication. To describe clinical case with a rare combination of two diseases which developed almost asymptomatically for a long time: *autoimmune hepatitis* (AIH) of the 1-st type and *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) on a background of morbid obesity, 2-nd type diabetes mellitus and dyslipidemia. To demonstrate efficacy of budesonide treatment in combination to the lifestyle modification directed to weight loss that resulted in normalization of biochemical scores and improvement of histological liver pattern.

The basic contents. Presented clinical case shows a rare combination of high-activity asymptomatic autoimmune hepatitis of 1-st type of long duration with non-alcoholic steatohepatitis in a patient with morbid obesity. Drug effect was a trigger factor for clinical manifestation of disease.

Activity of serum transaminases acutely increased following metformin dose increase and onset of intravenous infusions of α-lipoic acid (thiogamma) in patient with 2-nd type diabetes mellitus. In physical status asthenia, body mass index of 49,8 kg/m^2, subicteric sclerae drawn attention. Blood pressure was 130/90 mm Hg, patient had hepatomegaly (+5 cm). Abdominal ultrasonography revealed liver and pancreatic steatosis. Specific tests excluded presence of viral hepatitis, hemochromatosis, Wilson disease and α1-antitrypsin insufficiency. Anti-smooth muscles antibodies titer was 1:40.

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

мегалия (+5 см). При УЗИ: печень и поджелудочная железа с признаками стеатоза. Исследования соответствующих тестов исключили вирусные гепатиты, гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность α_1-антитрипсина. Обнаружены антитела к гладким мышцам – 1:40.

С подозрением на НАСГ выполнена биопсия печени: *индекс гистологической активности* (ИГА) составил 14 баллов (4+3+4+3), выявлен выраженный фиброз, жировой инфильтрации не обнаружено. Согласно международным классификациям диагностирован АИГ 1-го типа с высокой активностью (триггер – лекарственное воздействие) в сочетании с НАСГ на фоне морбидного ожирения (дислипидемия: холестерин – 198 мг/дл, липопротеины очень низкой и высокой плотности соответственно 38,2 и 31,3 мг/дл).

Лечение: буденофальк 9 мг в сутки с нормализацией трансаминаз в течение 3 мес. Самостоятельная отмена лечения привела к рецидиву. Повторно выполнена биопсия печени: ИГА 10 баллов (3+1+3+3), гидропическая, мелко-крупнокапельная жировая дистрофия, умеренный фиброз. Клинический диагноз: АИГ 1-го типа с высокой степенью активности, НАСГ с выраженным фиброзом, СД 2-го типа средней тяжести в фазе компенсации, морбидное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия («метаболический синдром»). Повторное назначение буденофалька в дозе 9 мг в сочетании с диетой и снижением массы тела привело к нормализации сывороточных трансаминаз.

Заключение. И аутоиммунный гепатит, и неалкогольный стеатогепатит могут в течение длительного времени протекать бессимптомно и приводить к выраженному фиброзу печени, что иллюстрируется представленным клиническим наблюдением. Эффективность будесонида позволяет предполагать улучшение прогноза заболевания и жизненного прогноза у наблюдаемой нами пациентки, а модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела, приведет к более благоприятному течению неалкогольного стеатогепатита, о чем уже на данном этапе свидетельствуют результаты повторного гистологического исследования печени (снижение степени воспалительной активности в сравнении с первичным биоптатом).

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром.

Liver biopsy was executed for suspicion of NASH: *histological activity index* (HAI) was 14 points (4+3+4+3) with severe fibrosis, no fatty infiltration was revealed. According to international classifications the 1-st type AIH of high activity (triggered by medicinal factor) in combination to NASH on a background of morbid obesity (dyslipidemia: cholesterol – 198 mg/dl, very low and high-density lipoproteins 38,2 and 31,3 mg/dl respectively) was diagnosed.

Treatment included budenofalk 9 mg per day, that was followed by normalization of transaminases within 3 months. Self-directed cancellation of treatment resulted in relapse. Liver biopsy was repeated: HAI was 10 points (3+1+3+3), hydropic, small and large droplet fatty dystrophy, moderate fibrosis. Clinical diagnosis was following: AIH of 1-st type with high degree of activity, NASH with severe fibrosis, second type DM in compensated phase, morbid obesity, dyslipidemia, systemic hypertension («metabolic syndrome»). Repeated prescription of budenofalk in a dose of 9 mg in combination to diet and weight loss resulted in normalization of serum transaminases.

Conclusion. Both autoimmune hepatitis, and non-alcoholic steatohepatitis can develop asymptomatically for a long time and result in severe liver fibrosis that is illustrated by presented clinical case. Efficacy of budesonide allows to assume improvement of disease and life prognosis at the observed patient. Modification of lifestyle directed to weight loss, results in more favorable course of non-alcoholic steatohepatitis that can be presumed by liver histological data (decrease of inflammatory activity degree in comparison to initial biopsy specimen).

Key words: autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome.

Печень играет огромную роль в метаболизме химических веществ, поэтому можно предполагать, что любое лекарственное соединение потенциально может вызывать ее повреждение. В то же время лекарственное воздействие может выступать триггерным фактором в клинической манифестации других заболеваний печени, например *аутоиммунного гепатита* (АИГ). Нередко у одного и того же пациента мы видим сочетание различных повреждающих факторов, что создает большие трудности как в диагностике, так и в лечении. Нижеприведенное клиническое наблюдение иллюстрирует эту проблему.

Клиническое наблюдение. Пациентка Щ., 40 лет, в марте 2009 г. была переведена в отделение гепатологии из клиники эндокринологии в связи с четырехкратным увеличением уровня общего билирубина и повышением активности сывороточных трансаминаз в 50–60 раз от верхней границы нормы. Предполагаемый диагноз

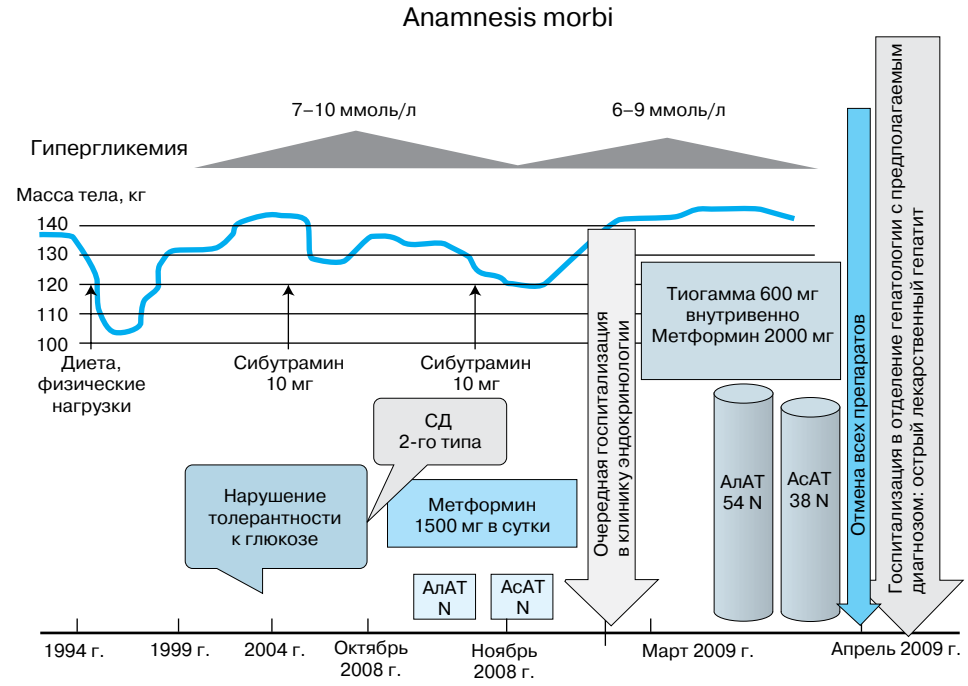


Рис. 1. Анамнез заболевания пациентки Щ.

был сформулирован как «острый лекарственный гепатит», поскольку по времени названные биохимические изменения совпали с увеличением дозы метформина до 2000 мг в сутки и назначением тиоктовой кислоты для лечения сахарного диабета 2-го типа. Субъективно пациентка ощущала слабость.

Из *анамнеза заболевания* известно (рис. 1), что с детства имеет избыточную массу тела, снизить которую пыталась с помощью как различных диет и физической нагрузки, так и медикаментов, в частности сибутрамина. В 2008 г. впервые диагностирован *сахарный диабет* (СД) 2-го типа (гипергликемия натощак 7–8 ммоль/л), с целью коррекции которого был назначен метформин в дозе 1500 мг/сут с хорошим эффектом (достигнута нормогликемия). В тот период уровень *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) сохранялся в пределах нормальных значений. Декомпенсация СД развилась в марте 2009 г., в связи с чем пациентка была госпитализирована в клинику эндокринологии. В анализах крови, выполненных при поступлении, уровень АлАТ, АсАТ и билирубина соответствовал норме, выявлена дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня общего холестерина, *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП) и низким содержанием *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП). Доза метформина была увеличена до 2000 мг/сут, а также назначены внутривенные инфузии тиогаммы 600 мг/сут. Через неделю у пациентки появилась общая слабость, что послужило основанием для контрольного исследования показателей крови, в которых было обнаружено резкое увеличение активности сывороточных трансаминаз (АлАТ – до 2170 ЕД/л, что в 54 раза выше верхней границы нормы, АсАТ – до 1550 ЕД/л – выше в 38 раз), общий билирубин превысил ее в 3,5 раза. Все препараты были отменены, пациентка переведена в отделение гепатологии.

Из *анамнеза жизни* известно, что пациентка родилась в Москве, имеет высшее образование, воздействию профессиональных вредностей никогда не подвергалась, не курит, алкоголь употребляет эпизодически в дозах не более 10 г этилового спирта. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективные данные при поступлении. Состояние пациентки удовлетворительное, *индекс массы тела* (ИМТ) – 49,8 кг/м^2 (масса тела 144 кг, рост 170 см), что дает основание диагностировать морбидное ожирение. Кожный покров обычной окраски, склеры субиктеричны. АД 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при глубокой пальпации болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под правой реберной дуги на 5 см по правой срединно-ключичной линии, имеет гладкую поверхность, ровный край и эластическую консистенцию. Селезенка нормальных размеров.

На основании данных анамнеза и объективного обследования был сформулирован предваритель-

Таблица 1

Балльная шкала оценки вероятности лекарственного повреждения печени

Параметр	Баллы
Сроки развития симптома от начала приема препарата	
4 дня – 8 нед (или <4 дней при повторном назначении)	**+3**
<4 дней или >8 нед	+1
Сроки от момента отмены препарата до развития симптоматики	
0–7 дней	**+3**
8–15 дней	0
>15 дней (исключая препараты с длительным периодом выведения, например амиодарон)	–3
Сроки от момента отмены препарата до снижения активности АлАТ или АсАТ <2 норм	
<6 мес (холестатический или смешанный тип) или 2 мес (гепатоцеллюлярный тип повреждения)	**+3**
>6 мес (холестатический или смешанный тип) или 2 мес (гепатоцеллюлярный тип повреждения)	0
Исключение других возможных причин (ВГ, АБП, механическая желтуха, ишемический гепатит)	
Полностью исключены	+3
Отчасти исключены	0
Другой тип поражения печени вероятен	–1
Внепеченочные проявления (сыпь, лихорадка, артралгии, эохинофилии, цитопения)	
4 и более	+3
2–3	+2
1	+1
Отсутствуют	**0**
Намеренное или случайное повторное назначение	
Возобновление симптоматики	+3
Симптоматика не возобновилась	0
Имеющиеся сведения о токсических свойствах данного препарата	
Есть	+2
Нет (препарат на рынке не более 5 лет)	0
Нет (препарат на рынке более 5 лет)	**–3**

Результат:
>17 – определенный;
14–17 – вероятный;
10–13 – возможный;
6–9 – маловероятный;
<6 – исключается.
Показатель >9 – обладает чувствительностью 70–88% и специфичностью 92–99%

Aithal G.P., Rawlins M.D. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. J Hepatol 2000; 33:949-52

ный диагноз: *сочетанное заболевание* – острый лекарственный гепатит, индуцированный приемом тиоктовой кислоты, метформина; сахарный диабет 2-го типа, морбидное ожирение, дислипидемия («метаболический синдром»).

Гипотеза лекарственного гепатита была проверена с помощью балльной шкалы [4] для оценки вероятности лекарственного повреждения печени (табл. 1). Появление клинической симптоматики и повышение активности сывороточных трансаминаз отмечено у пациентки через 7–10 дней от времени увеличения дозы метформина и назначения тиогаммы, что дает основание согласно используемой шкале оценить такую вероятность

Таблица 2

Обоснование диагноза «метаболический синдром»

Показатель	Критерии IDF	Данные пациентки
Ожирение	От >80 см или ИМТ>30 кг/м^2	ИМТ 49,8 кг/м^2
Триглицериды, мг/дл	>150	191
ЛПВП-хс, мг/дл	<50	31,3
АД, мм рт. ст.	130/85	130/90
Гипергликемия, ммоль/л	>5,6 или СД	Страдает СД 2-го типа

в 3 балла. Внепеченочные проявления, такие как сыпь, лихорадка, артралгия, эозинофилия, у пациентки отсутствовали, что соответствует 0 (нулю) баллов.

В представленной шкале есть такой критерий, как данные о токсических свойствах лекарственного препарата, вызвавшего развитие лекарственного гепатита. В нашем случае проводится связь между повреждением печени и увеличением дозы метформина, а также назначением тиоктовой (α-липоевой) кислоты.

Метформин – это пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов, которое улучшает усвоение глюкозы тканями за счет повышения чувствительности к инсулину, снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике. Побочные действия развиваются редко. Прямой гепатотоксичностью не обладает.

Тиогамма (тиоктовая кислота; липоевая кислота) – эндогенный антиоксидант, по характеру биохимического действия близкий к витаминам группы В. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови, участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает трофику нейронов. Применяется с профилактической и лечебной целью в комплексной терапии диабетической полинейропатии. Гепатотоксичностью не обладает.

Учитывая отсутствие данных о гепатотоксичных свойствах применяемых препаратов суммарный балл по шкале оценки вероятности лекарственного повреждения печени сделал наш предварительный диагноз «лекарственного гепатита» маловероятным (см. табл. 1).

Диагноз метаболического синдрома был поставлен на основании критериев IDF (International Diabetes Federation) – табл. 2.

В *лабораторных показателях* выявлены следующие изменения: повышение активности АлАТ до 2040 ЕД/л (в 51 выше верхней границы нормы), АсАТ – до 1059 ЕД/л (в 26 раз выше), увеличение содержания общего билирубина в 3 раза, незначительное снижение уровня сывороточного альбумина (3,1 г/дл при нижней границе нормы 3,5 г/дл).

Дифференциальный диагноз проводился с заболеваниями, которые могут протекать с такими же высокими значениями сывороточных трансаминаз [23] (табл. 3).

Алкогольная природа заболевания исключена в связи с отсутствием данных о приеме пациенткой спиртных напитков. Вирусная природа повреждения печени исключена на основании отсутствия в сыворотке крови маркёров вирусов гепатита А, В, С. Пациентка не имела также отклонений со стороны показателей обмена железа и меди. Нарушения функции щитовидной железы

Таблица 3

Причины повышения активности аминотрансфераз

Часто встречающиеся печеночного происхождения	Редко встречающиеся печеночного происхождения	Внепеченочного происхождения
Алкогольная болезнь печени (острый алкогольный гепатит)	Аутоиммунный гепатит	Врожденные или приобретенные миопатии
Цирроз печени	Гемохроматоз	Целиакия
Вирусные гепатиты (HAV, HBV, HCV)	Недостаточность альфа1-антитрипсина	Нарушения функции щитовидной железы
Неалкогольный стеатогепатит / стеатоз	Болезнь Вильсона	Тяжелые физические нагрузки (тренировки)
Воздействие лекарств/токсинов	Синдром Бадда–Киари	Недостаточность надпочечников
	Ишемический гепатит	

Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342:1266-71

нередко сопровождаются изменениями печеночных тестов, в нашем случае показатель тиреотропного гормона соответствовал норме. Затем был исследован спектр аутоантител для исключения аутоиммунного поражения печени, получены следующие результаты: антинуклеарные антитела (ANA) – отрицательные, антитела к гладким мышцам (ASMA) в пограничном титре 1:40, анти-LKM-1 – отрицательные. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, паренхима печени и поджелудочной железы с признаками стеатоза. Эти данные согласуются с тем, что пациентка страдает ожирением и имеет ряд ассоциированных с ним метаболических нарушений. Можно было бы предположить, что столь высокая активность сывороточных трансаминаз связана с развитием у нее *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). Однако эта гипотеза противоречит научным сведениям, касающимся клинического течения НАСГ, что было представлено на последнем Фальк-симпозиуме по рассматриваемой проблеме в 2009 г.

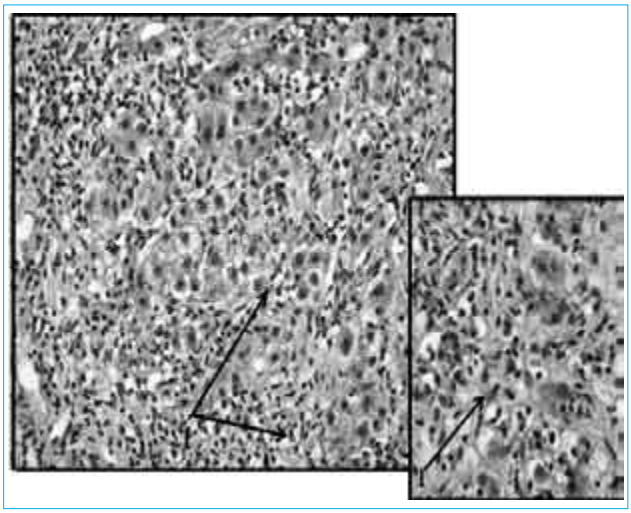


Рис. 2. Биопсия печени от 16.04.2009 (1 – плазмоциты)

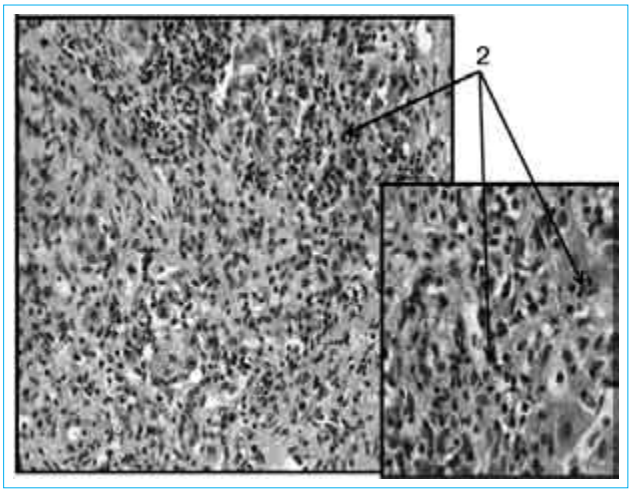


Рис. 3. Биопсия печени от 16.04.2009 (2 – эозинофилы)

[12]. Тем не менее ожирение в сочетании с ультразвуковыми признаками стеатоза печени позволяло диагностировать у пациентки неалкогольную жировую болезнь печени, поскольку ультразвуковой феномен стеатоза предполагает, что более 30% ее паренхимы имеют включения жира. Для более точного описания патологического процесса необходимо было выполнить биопсию печени (рис. 2, 3).

При гистологическом исследовании (1 – плазмоциты, 2 – эозинофилы) жировой инфильтрации не обнаружено, выявлены гидропическая дистрофия гепатоцитов, признаки лимфоидной инфильтрации с высоким *индексом гистологической активности* (ИГА 4+3+4+3=14 баллов) и выраженным фиброзом. В биоптате имела место также эозинофильная инфильтрация.

Полученный гистологический результат свидетельствует в пользу аутоиммунного повреждения печени, но и не отвергает возможности развития воспалительного процесса вследствие лекарственного воздействия, так как в биоптате выявлена эозинофильная инфильтрация. Не исключено, что лекарственное воздействие послужило триггерным фактором манифестации АИГ. В то же время нельзя полностью исключить и неалкогольную жировую болезнь печени, поскольку техника слепой биопсии имеет свои погрешности, в первую очередь связанные с размером исследуемого образца ткани, который составляет одну пятидесятитысячную от массы печени.

Диагностическая гипотеза АИГ оценивалась с помощью соответствующей балльной системы [1], в нашем клиническом случае количество баллов составило 15, что соответствует «вероятному» диагнозу аутоиммунного гепатита (табл. 4).

С учетом комплекса упрощенных диагностических критериев, разработанных Американской ассоциацией по изучению болезней печени (ASSLD) [2], и полученных гистологических данных диагноз АИГ подтверждался (табл. 5).

Наличие сопутствующего стеатоза печени не противоречит диагнозу АИГ, но, как правило, требует отражения в клиническом диагнозе, который на основании полученных данных был сформулирован следующим образом: *сочетанное заболевание* – аутоиммунный гепатит 1-го типа с высокой степенью активности (триггерный фактор – лекарственное воздействие); неалкогольная жировая болезнь печени (стеатогепатит с выраженным фиброзом); сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести в фазе компенсации; морбидное ожирение (метаболический синдром).

На лекарственный компонент заболевания воздействие оказывалось внутривенным введением адеметионина, что привело к снижению активности трансаминаз, однако они продолжали персистировать на уровне высоких значений. Для лечения аутоиммунного компонента были назначены кор-

Таблица 4

Балльная система диагностики аутоиммунного гепатита

Параметр	Баллы
Женский пол	**+2**
Состояние ЩФ/АсАТ	–2
3 и более	**+2**
Менее 3	
Концентрация гамма-глобулинов или IgG	
Выше нормы в 2 раза и более	+3
Выше нормы в 1,5–2 раза	+2
Выше нормы в 1,5 и менее	**+1**
Титр ANA, SMA или анти-ГКМ-1	
Меньше 1:80	+3
1:80	+2
1:40	**+1**
Наличие АМА	–2
Вирусные маркеры	
HBsAg или анти-HAV IgM	–3
HCV RNA или другие гепатотропные вирусы	–3
Анти-HCV, по данным RIBA	–2
Все указанные анализы негативные	**+3**
Сопутствующие иммунноопосредованные заболевания	+1
Применение гепатотоксичных препаратов	
Да	–2
Нет	**+1**
Гемотрансфузии в анамнезе	
Да	–2
Нет	**+1**
Употребление алкоголя	
Меньше 25 г в день	**+2**
Больше 60 г в день	–2
Гистологические признаки	
Лобулярный гепатит + мостовидные некрозы	+3
Только ступенчатые некрозы	**+2**
Розетки	+1
Значительное количество плазматических клеток	+1
Поражение желчных протоков	–1
Признаки другой этиологии	–3
HLA B8-DR3 или DR4	+1
Ответ на лечение глюкокортикостероидами	
Полный	+2
Частичный	0
Отсутствие	–2
Обострение	–3

Сумма баллов, определяющая диагноз	
До лечения:	*После лечения:*
определенный >15	определенный >17
вероятный 10–15	вероятный 12–17

Таблица 5

Комплекс упрощенных диагностических критериев АИГ (ASSLD)

Критерий	Количество баллов
Повышение уровня сывороточного IgG:	
>16 г/л	1
>18,5 г/л	**2**
Аутоантитела:	
ANA, SMA или LKM >1:40	**1**
>1:80 или SLA/LP	2
Гистологическая картина:	
не противоречит диагнозу АИГ	**1**
характерна для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	**2**
>5 – диагноз АИГ вероятен; **>6 – диагноз АИГ подтвержден**	

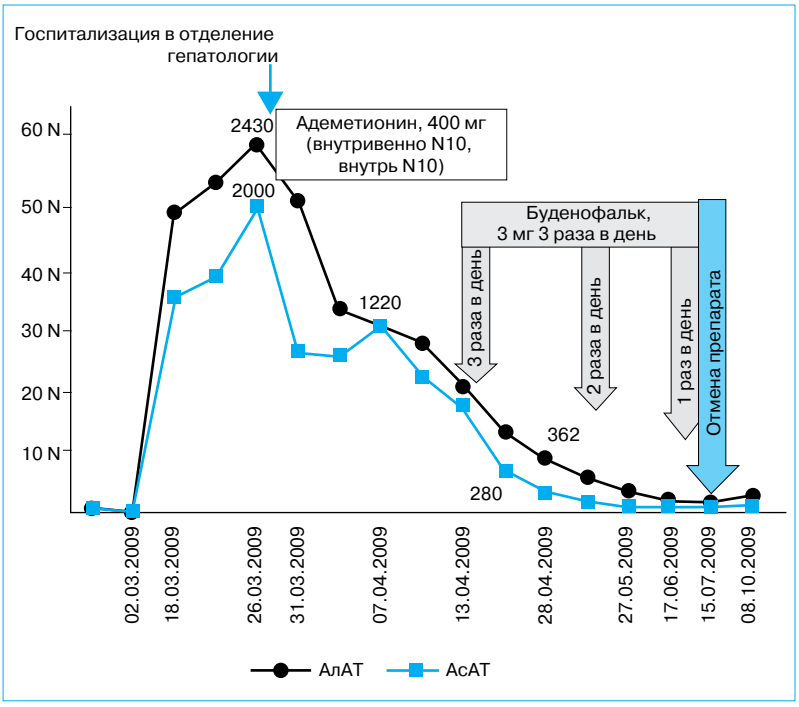


Рис. 4. Динамика АлАТ, АсАТ

тикостероиды. С целью минимизации вероятности развития побочных проявлений у пациентки с морбидным ожирением и метаболическим синдромом выбран препарат будесонид (буденофальк) в дозе 9 мг/сут, что привело к нормализации сывороточных трансаминаз в течение последующих 3 мес и послужило дополнительным критерием в пользу АИГ (рис. 4).

Хорошее самочувствие на фоне проводимого лечения, психологический эффект нормальных печеночных тестов послужили основанием для самостоятельной отмены пациенткой препарата. Через 1 мес после прекращения приема буденофалька активность сывороточных трансаминаз снова увеличилась – АлАТ до 108 ЕД/л (N 10–40), АсАТ до 53 ЕД/л (N 10–40), и больная повторно обратилась в клинику. За прошедший период (9 мес) путем строгой диеты и физической активности пациентка добилась снижения массы тела на 10 кг. При физикальном исследовании определялась умеренная гепатомегалия (печень на 2 см выступала из-под края правой реберной дуги по срединно-ключичной линии). В лабораторных показателях обращало внимание повышение уровня АлАТ до 140 ЕД/л и АсАТ – до 100 ЕД/л. С целью верификации диагноза и выбора оптимальной лечебной тактики была выполнена повторная биопсия печени.

В биопсийном материале (рис. 5, 6) выявлены участки гидропической, мелко-крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, в портальных трактах – фиброзные изменения, умеренная лимфоидная инфильтрация (мелкие очаги инфильтрации также в дольках), нечастые ступенчатые некрозы, две фиброзные септы. ИГА: 3+1+3+3=10 баллов (3+1+3+3), умеренный фиброз. Обозначения: 1 – склерозирование стенок сосудов, фиброз вокруг портального тракта; 2 – мелко-крупнокапельная жировая дистрофия; 3 – гликозилированные ядра гепатоцитов, что подтверждает наличие СД.

Пациентке повторно назначен буденофальк в дозе 9 мг/сут, на фоне его применения сывороточные трансаминазы вновь нормализовались (рис. 7).

Окончательный диагноз сформулирован следующим образом: *сочетанное заболевание* – ауто-

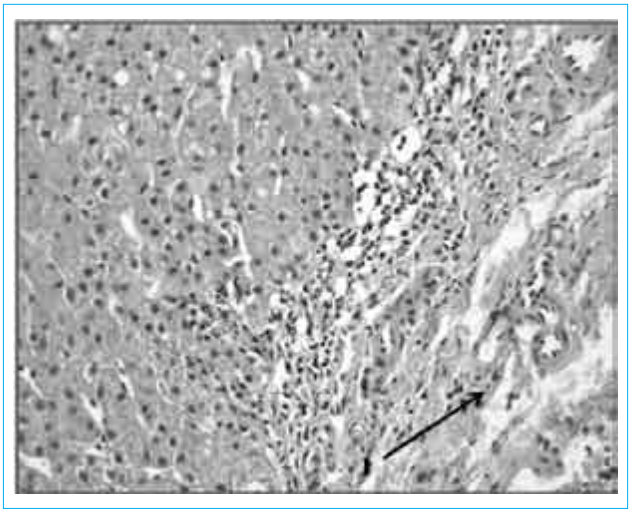


Рис. 5. Биопсия печени от 22.01.2010 г.

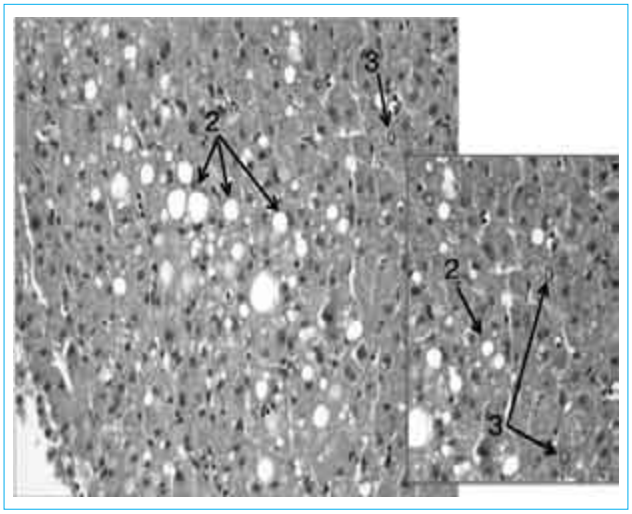


Рис. 6. Биопсия печени от 16.04.2009 г.

иммунный гепатит 1-го типа с высокой степенью активности (триггерный фактор — лекарственное воздействие); неалкогольная жировая болезнь печени (стеатогепатит с выраженным фиброзом), сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести в фазе компенсации, морбидное ожирение (метаболический синдром).

Заключение

Аутоиммунный гепатит — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, выраженной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител. Развивается преимущественно у женщин (до 80%), имеет прогрессирующее течение и сочетается с разнообразными системными проявлениями. Сведения о распространенности АИГ, приводимые в литературе, весьма вариабельны. Так, в Европе и Северной Америке заболеваемость АИГ составляет от 0,1 до 1,9 случая на 100 000 населения. По данным европейской и североамериканской статистики, АИГ

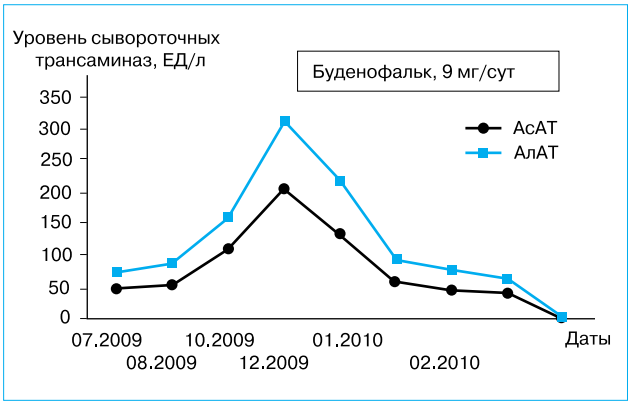


Рис. 7. Динамика уровня сывороточных трансаминаз (июль 2009 г. — февраль 2010 г.)

составляет до 20% от всех случаев хронического гепатита, в Японии, по приблизительным оценкам, — до 5% [1].

Часто это заболевание длительное время протекает бессимптомно или проявляется немногочисленными клиническими признаками, характерными для большинства хронических заболеваний печени. По результатам недавно опубликованного исследования немецких авторов [13] из 126 человек с криптогенным гепатитом около трети, несмотря на отсутствие в их сыворотке крови характерных антител, соответствовали международным критериям диагноза АИГ и хорошо отвечали на иммуносупрессивную терапию.

Распространенность неалкогольной жировой болезни варьирует в зависимости от популяции. В России по результатам исследования DIREG (2007 г.) она составляет 27% от популяции пациентов, обратившихся за медицинской помощью к поликлиническим врачам [15]. Имеются сведения, что у лиц с метаболическим синдромом неалкогольный стеатогепатит развивается в 42% случаев [3]. Согласно международным данным, среди больных, которым проводилась биопсия печени, НАСГ встречается приблизительно в 7–9% случаев в западных странах [17, 24] и в 1,2% случаев — в Японии [20]. Однако эти показатели не отражают распространенность НАСГ в популяции в целом [10, 16, 17].

Обычно заболевание проявляется в возрасте 40–60 лет [14, 16, 17, 20] , чаще у женщин (63–83%) [14, 16, 17, 22], хотя B.R. Bacon и соавт. [6] недавно обнаружили значительное преобладание НАСГ среди мужчин (58%). Чаще всего НАСГ сочетается с ожирением [7, 8, 14, 16, 17, 22], хотя в некоторых исследованиях [5, 6] эта связь обнаружена всего у 39% больных. Масса тела у большинства таких пациентов превышает идеальную на 10–40% [5, 6, 14, 16, 17, 25, 26]. Инсулинонезависимый сахарный диабет и уве-

личение содержания глюкозы в крови отмечены у 21–75% больных НАСГ, а гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) – в 20–81% случаев [6, 8, 14, 16, 17–19, 21, 22]. I.R. Wanless и J.S. Lentz [26] показали, что ожирение, сахарный диабет или их сочетание имелось у 20 из 22 включенных в исследование пациентов с НАСГ. Они также отметили тенденцию к большему распространению заболевания среди больных с диабетом 2-го типа, нуждавшихся в инсулинотерапии. Хорошо известно, что НАСГ длительное время может протекать бессимптомно и приводить к выраженному фиброзу.

Сочетание двух заболеваний (неалкогольный стеатогепатит и аутоиммунный гепатит) возможно, о чем свидетельствуют результаты недавно проведенных исследований по изучению роли различных цитокинов в развитии воспаления при данных патологических состояниях. Итальянские авторы [9] изучали циркулирующие уровни адипонектина, туморнекротизирующего фактора альфа (TNFα), резистина и лептина у 42 пациентов с АИГ и сравнивали их с аналогичными показателями у здоровых лиц и пациентов с НАСГ, исследовалась связь между уровнем циркулирующих цитокинов и значениями маркёров воспаления и холестаза, а также тяжестью гистологических изменений. У пациентов с АИГ уровень адипонектина был достоверно выше в сравнении со здоровыми лицами. Авторы высказывают предположение, что адипонектин может быть маркёром прогрессирующего повреждения печени при АИГ.

Основанием для выбранной лечебной тактики у пациентки Щ. служит доказанная эффективность буденофалька в лечении аутоиммунного гепатита, что было продемонстрировано в проспективном, рандомизированном, двойном слепом мультицентровом (30 центров в Европе и Израиль) исследовании BUC-38/AIH. В исследование были включены две группы пациентов с АИГ, одна из которых получала буденофальк в сочетании с азатиоприном (1–2 мг/кг/сут), другая – преднизолон с той же дозой азатиоприна. Полный ответ на лечение (нормализация сывороточных трансаминаз и отсутствие системных побочных действий) был достигнут в 60,2% случаев через 12 мес терапии при приеме буденофалька и только в 49,4% случаев при лечении преднизолоном. Биохимический ответ через 12 мес терапии на фоне приема буденофалька составил 68%, преднизолона – 50,6%. При изменении лечения и переводе пациентов с приема преднизолона на буденофальк стероидоспецифические побочные действия значительно уменьшились(с 40,2 до 18,4%). Таким образом, результаты одного из наиболее крупных рандомизированных плацебоконтролированных исследований показали, что буденофальк обладает высокой эффективностью и небольшим количество побочных эффектов в лечении пациентов с АИГ и может служить альтернативой классической иммуносупрессивной схеме [1].

В нашем клиническом случае способность препарата вызывать минимальное количество побочных проявлений очень актуальна.

Таким образом, и аутоиммунный гепатит, и неалкогольный стеатогепатит могут в течение длительного времени протекать практически бессимптомно и приводить к выраженному фиброзу печени, что иллюстрируется представленным клиническим наблюдением. Эффективность будесонида позволяет предполагать улучшение прогноза заболевания и жизненного прогноза у пациентки Щ., а модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела, приведет к более благоприятному течению неалкогольного стеатогепатита, о чем уже на данном этапе свидетельствуют результаты повторного гистологического исследования печени (снижение степени воспалительной активности в сравнении с первичной биопсией).

Коллектив авторов выражает благодарность кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Росздрава» в лице доцента Некрасовой Т.П. за предоставленные фотографии гистологического исследования печени.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – С. 152–164, 205–216, 217–223.
2. *Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Буеверов А.О.* Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 4–12.
3. *Корнеева О.Н., Драпкина О.М.* Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. (прил. 29). – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 65.
4. *Aithal G.P., Rawlins M.D., Day C.P.* Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 949–952.
5. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group // Lancet. – 1981. – N 1. – P. 707–711.
6. *Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A.* Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1103–1109.
7. *Baldridge A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F.* et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter

retrospective study // J. Pediatr. — 1995. — Vol. 127. — P. 700–704.
8. *Diehl A.M., Goodman Z., Ishak K.G.* Alcohollike disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 95. — P. 1056–1062.
9. *Durazzo M., Niro G., Premoli A.* et al. Type 1 autoimmune hepatitis and adipokines: new markers for activity and disease progression? Department of Internal Medicine, University of Turin, Turin, Italy // J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44, N 5. — P. 476–482.
10. *Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L.* Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition // Acta Med. Scand. — 1986. — Vol. 220. — P. 83–88.
11. *Gerber M.A., Popper H.* Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis. A contribution to the pathogenesis of cirrhosis in alcoholics // Hum. Pathol. — 1972. — Vol. 3. — 199–207.
12. *Gershwin M.E., Lohse A.W., Manns M.P., Vergani D.* Immunology and liver disease (Abstracts of Invited Lectures, Poster Abstracts). Falk Workshop, Hannover (Germany), 2009.
13. *Heringlake S., Schütte A., Flemming P.* et al. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology // Z. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 47, N 5. — P. 417–423.
14. *Itoh S., Yougel T., Kawagoe K.* Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis // Am. J. Gastroenterol. — 1987. — Vol. 82. — P. 650–654.
15. *Ivashkin V., Drapkina O., Ashikhmin Y.* Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. EASL, poster board number 330, April, 2010.
16. *Lee R.G.* Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // Hum. Pathol. — 1989. — Vol. 20. — P. 594–598.
17. *Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434–438.
18. *MacSween R.N., Burt A.D.* Histologic spectrum of alcoholic liver disease // Semin. Liver Dis. — 1986. — Vol. 6. — P. 221–232.
19. *Moran J.R., Ghishan F.K., Halter S.A., Greene H.L.* Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction // Am. J. Gastroenterol. — 1983. — Vol. 78. — P. 374–377.
20. *Nonomura A., Mizukami Y., Unoura M.* et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in nonalcoholics; nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis // Gastroenterol. Jpn. — 1992. — Vol. 27. — P. 521–528.
21. *Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E.* et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41. — P. 172–179.
22. *Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R.* et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // Hepatology. — 1990. — Vol. 11. — P. 74–80.
23. *Pratt D.S., Kaplan M.M.* Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1266–1271.
24. *Propst A., Propst T., Judmaier G., Vogel W.* Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis [Letter] // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 1607.
25. *Storey E., Anderson G.J., Mack U.* et al. Desialylated transferrin as a serological marker of chronic excessive alcohol ingestion // Lancet. — 1987. — N 1. — P. 1292–1294.
26. *Wanless I.R., Lentz J.S.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // Hepatology. — 1990. — Vol. 12. — P. 1106–1110.

УДК 616.34-009.11-085.246.4

Опыт применения современных слабительных препаратов при лечении функциональных запоров у взрослых

Е.К. Баранская

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

Experience of application of modern laxatives at treatment of functional constipation at adults

Ye.K. Baranskaya

Цель исследования. В неинтервенционном наблюдательном исследовании оценить эффективность и переносимость препарата Форлакс® в качестве послабляющего средства при кратковременной задержке стула для достижения однократного послабляющего действия и при курсовом длительном лечении функциональных хронических запоров в амбулаторных и госпитальных условиях у взрослых.

Материал и методы. Кратковременная задержка стула, т. е. ситуационный функциональный запор отмечался у 9 больных (задержка стула, обусловленная вынужденным соблюдением постельного режима, – у 4 пациентов, в первые дни после госпитализации – у 5). Продолжительность в этой подгруппе не превышала 3–5 дней. Хронические функциональные запоры диагностированы у 31 больного. Количество дефекаций не превышало у всех пациентов 2–3 раз в неделю. Больные принимали 20 г макрогола в день. Определяли период времени в часах с момента приема первой дозы форлакса до наступления первого акта дефекации индивидуально для каждого больного (Δt), в среднем по всей группе, а также вычисляли оптимальную дозу препарата, необходимую для наступления первого слабительного эффекта. Продолжительность последующего лечения группы больных с задержкой стула не превышала 5–10 дней. Пациенты с хроническими запорами получали форлакс еще в среднем на протяжении месяца (30±9 дней).

Результаты. Первое послабляющее действие у большинства больных наступало на второй день лечения. Среднее взвешенное время наступле-

Aim of investigation. To estimate efficacy and tolerability of Forlax® in non-interventional observation study as laxative agent at short-term constipation for achievement of one-time laxative effect and at long course treatment of functional chronic constipation at adults in out-patients and hospitalized patients.

Material and methods. A short-term constipation, i.e. state functional constipation was diagnosed in 9 patients (constipation caused by compelled bed rest, – in 4 patients, in the first days after admission to hospital – in 5). Duration did not exceed 3–5 days in this subgroup. Chronic functional constipation was diagnosed at 31 patients. The number of defecations per day did not exceed of 2–3 times per week at all patients. Patients received 20 g of macrogoal per day. Time span in hours from the moment of the first dose of forlax intake to the first defecation time was determined individually for each patient (Δt), on the average for the whole group, the optimal dose of drug necessary for the first purging effect was calculated. Duration of the subsequent treatment in the group of constipated patients did not exceed 5–10 days. Patients with chronic constipation received forlax for a month more (30±9 days) on average.

Results. The first laxative effect at the majority of patients developed on the second day of treatment. Weighted mean time of purging effect onset was 26 h 40 min (total of Δt for each patient by the moment of first defecation, divided by 40). The average weighted dose of forlax necessary for of the first bowel movement – 30 g of macrogoal.

The average frequency of stool on a background of long treatment at patients was 4–6 times per week.

Баранская Елена Константиновна – доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

ния слабительного эффекта составило 26 ч 40 мин (сумма Δt каждого больного к моменту первой дефекации, деленная на 40). Средняя взвешенная доза форлакса, необходимая для достижения первого опорожнения кишечника, – 30 г макрогола.

В среднем частота стула на фоне длительного лечения у больных составляла 4–6 раз в неделю.

Выводы. Наблюдение продемонстрировало высокую клиническую эффективность слабительного действия макрогола: 38 оценок «отлично» и «хорошо» против 2 «удовлетворительно».

Ключевые слова: задержка стула, функциональный запор, макрогол.

Conclusions. Observation demonstrated high clinical efficacy of laxative effect of macrogoal: 38 patents rates the drug as «perfect» and «good» vs 2 as «satisfactory».

Key words: constipation, functional constipation, macrogol.

Широкая распространенность хронических функциональных запоров, преимущественно среди взрослых и пожилых жителей крупных городов экономически развитых стран мира, создает еще одну вполне определенную проблему здоровья населения, которая имеет многосторонний характер.

С одной стороны, на волне эпидемиологической ситуации процветает фармацевтический рынок, связанный со свободной продажей слабительных средств различного механизма действия. Этот рынок носит «дикий» бесконтрольный характер в связи с тем, что большинству потребителей слабительные не нужны. Лечение функциональных запоров у 70% лиц, страдающих ими, заключается в коррекции ежедневного рациона питания, расширении двигательной активности и не требует применения каких-либо лекарственных препаратов. Дать рекомендации по лечению и питанию мог бы врач, но более 80% лиц с функциональными запорами не обращаются за медицинской помощью и занимаются самолечением. Действительно, современному человеку быстрее и проще справиться с проблемой, принимая эффективные, недорогие слабительные, чем тратить время на визиты к врачу, покупку продуктов и приготовление «полезной» пищи, посещение спортивных залов.

С другой стороны, ежедневный прием в течение длительного времени, часто на протяжении многих лет, слабительных лекарственных средств, поднимает вопросы безопасности лечения. При этом одни ученые считают, что длительный прием слабительных безопасен и не наносит вред здоровью человека, не влияет на качество жизни, редко ведет к тяжелым побочным эффектам и осложнениям, прямо или косвенно связанным с лечением. Другие исследователи свидетельствуют о развитии множества разнообразных осложнений, которые связаны с превышением дозы (передозировкой) слабительных, возникающей при необоснованном постоянном приеме препаратов с раздражающим, стимулянтным действием, а также о токсичности некоторых из них. Вместе с тем крупных эпидемиологических исследований по сравнению заболеваемости, смертности и продолжительности жизни в группах лиц, не пользующихся слабительными и принимающих их постоянно, пока не проводилось.

Побочные действия слабительных можно разделить на две группы: ранние, возникающие непосредственно после приема препарата, и поздние, отсроченные.

Ранние нежелательные побочные эффекты наиболее характерны для стимулянтных, раздражающих и солевых средств, которые обладают быстрым и интенсивным послабляющим действием, способствуя появлению обильного патологического жидкого стула, т. е. *диареи*. При этом у пациентов наблюдаются все характерные симптомы раздражения кишечника — вздутие, урчание в животе, боли в его нижних отделах, отхождение газов, тошнота. Послабляющее действие таких слабительных нередко носит мучительный характер для пациента, отличаясь множественными императивными позывами, профузным поносом с потерей жидкости, жжением и схваткообразными болями в области заднего прохода.

Поздние осложнения при постоянном приеме слабительных в большинстве случаев связаны с *хронической диареей*, которая сопровождается потерей жидкости, электролитов, витаминов.

Многие слабительные, кроме того, имеют дозозависимый эффект и при длительном применении в возрастающих дозах могут привести к так называемой *лаксативной болезни*. В некоторых странах (например, США) такие слабительные из группы антраквиноидов (препараты сенны) изъяты из аптечной сети.

К сожалению, до пациентов не доходит информация о вреде подобного лечения хронических запоров. У нас в стране широкое распространение получили препараты раздражающего действия и до сих пор лидируют продажи слабительных из группы антраквиноидов.

Для длительного лечения хронических функциональных запоров согласно международным

рекомендациям следует использовать осмотические слабительные средства нового поколения из группы макроголов, представленные на нашем рынке препаратом **Форлакс**® («Ipsen», Франция). Активным веществом препарата служит полиэтиленгликоль – инертный полимер с молекулярной массой 4000 (макрогол 4000). Он вызывает увеличение объема содержимого кишечника и его смягчение за счет образования водородных связей с молекулами воды. Благодаря высокой молекулярной массе препарат не всасывается в кровь и не метаболизируется в организме, а также не оказывает влияния на слизистую оболочку кишечника и процессы пищеварения.

Многочисленные результаты клинических исследований в разных странах свидетельствуют о высокой эффективности форлакса, его хорошей переносимости и низкой частоте побочных проявлений при постоянном применении, что обусловлено фармакологическими характеристиками и механизмом действия препарата.

Физиологичность клинической активности форлакса заключается в том, что это слабительное не раздражает кишечник, способствует появлению нормального позыва к дефекации, обладает мягким послабляющим эффектом без сопутствующих болей в животе, метеоризма и диареи. Благодаря надежному клиническому действию, не требующему со временем повышения дозы, препарат может безопасно применяться для продолжительного лечения функциональных запоров. Он отличается от других слабительных не только хорошей переносимостью, но и отсутствием отсроченных побочных эффектов при длительном применении. Описана уникальная способность форлакса восстанавливать естественные позывы к дефекации, надежно удерживать клинический эффект после окончания курса лечения, т. е. тренировать или восстанавливать функцию кишечника при длительном, курсовом применении. К настоящему времени накоплен большой опыт применения препарата в течение года и более.

Клинических работ, посвященных анализу однократного послабляющего действия препарата, в том числе с определением оптимальной дозы и времени, необходимого для достижения первого акта дефекации, в литературе немного.

В связи с этим **целью** настоящего наблюдательного исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Форлакс® в различных клинических ситуациях: в качестве послабляющего средства при кратковременной задержке стула для достижения однократного послабляющего действия и при курсовом длительном лечении функциональных хронических запоров в амбулаторных и госпитальных условиях у взрослых.

Материал и методы исследования

Форлакс® назначался больным, страдающим запорами и задержкой стула, обусловленными следующими заболеваниями и клиническими ситуациями:

– *синдром раздраженной кишки* (СРК) с преимущественными запорами в стадии обострения легкого, среднетяжелого и тяжелого течения;

– хронические запоры у больных с дивертикулами толстой кишки;

– функциональные хронические запоры;

– преходящая задержка стула, обусловленная вынужденным соблюдением постельного режима;

– кратковременная задержка стула в первые дни после госпитализации, связанная с изменением характера питания и ограничением физической активности в условиях стационара.

Изучение клинических аспектов действия форлакса проходило в виде открытого моноцентрового неинтервенционного наблюдения, общая продолжительность которого составила 4 мес.

Оценка эффективности и переносимости препарата проводилась у 40 пациентов. Среди них было 9 мужчин и 31 женщина в возрасте от 18 до 70 лет (средний – 55±16 лет), при этом 75% пациентов было старше 50 и 30% (12 человек) – старше 65 лет. Средний показатель *индекса массы тела* (ИМТ) больных составил 29±3,3 кг/м^2.

Распределение пациентов в зависимости от показаний к назначению форлакса было следующим. Кратковременная задержка стула, т. е. ситуационный функциональный запор, отмечался у 9 больных. В этой подгруппе было 5 женщин и 4 мужчины в возрасте 35–68 лет (средний – 50±17 лет), один больной старше 65 лет. Задержка стула, обусловленная вынужденным соблюдением постельного режима, развилась у 4 пациентов. Причиной необходимости соблюдения постельного режима у 3 человек была острая пневмония и у одной пациентки – состояние после гипертонического криза. Кратковременная задержка стула в первые дни после госпитализации, связанная с изменением характера питания и ограничением физической активности в условиях стационара, наблюдалась у 5 больных, продолжительность запоров не превышала 3–5 дней. В анамнезе у пациентов этой подгруппы, как правило, был самостоятельный регулярный стул и длительных запоров ранее не отмечалось.

Хронические функциональные запоры диагностированы у 31 больного – 26 женщин и 5 мужчин в возрасте от 18 до 70 лет (средний – 58±12 лет), 33,3% пациентов (11 человек) старше 65 лет. Больных с синдромом раздраженной кишки и преимущественными запорами было 11, из них у 7 наблюдалось легкое течение СРК, у 3 – среднетяжелое и у 1 – тяжелое. Больных с хроническими запорами и дивертикулами тол-

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, значению индекса массы тела

Показания к лечению форлаксом	Количество больных	Женщин	Мужчин	Средний возраст, лет	Лиц, старше 65 лет, %	ИМТ, кг/м^2
Хронические функциональные запоры	31	27	4	58±12	33,3	29,2±3,3
Задержка стула	9	4	5	50±17	11,1	27,4±2,8
Всего …	40	31	9	54±16	30	28,1±6,7

стой кишки без признаков дивертикулита было трое. Функциональные хронические запоры (без сопутствующих болей, дискомфорта в животе) отмечались у 17 пациентов. Продолжительность хронических запоров у 27 больных этой подгруппы превышала 2 года (87% пациентов).

Характеристика больных по подгруппам представлена в табл. 1.

В стационарных условиях препарат получали 30 больных, в амбулаторных — 10. В клинику 34 пациента обратились впервые, 6 наблюдались ранее по поводу других заболеваний. У всех запоры или задержка стула были основной жалобой при первичном осмотре несмотря на наличие сопутствующих заболеваний. При этом у отобранных больных не было патологии, вошедшей в перечень критериев исключения из программы исследования, к которым относились следующие:

- Возраст моложе 18 и старше 70 лет,
- Беременность и кормление грудью,
- Участие в других клинических исследованиях,
- Несогласие на принятие участия в наблюдении,
- Прием препаратов, замедляющих время кишечного транзита,
- Наличие нижеперечисленной органической патологии кишечника и других органов и систем по данным проведенного обследования:

— злокачественные опухоли органов пищеварения и подозрение на их наличие;

— воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, лимфоцитарный колит и др.);

— ишемический колит;

— острая боль в животе;

— симптомы кишечной непроходимости;

— синдром Огилви;

— синдром Гиршпрунга;

— признаки желудочно-кишечного кровотечения;

— острый инфаркт миокарда;

— нестабильная стенокардия и стенокардия напряжения II, III функциональных классов;

— недостаточность кровообращения II, III стадии;

— почечная недостаточность II, III стадии.

Количество дефекаций не превышало у всех пациентов 2–3 раз в неделю перед началом лечения форлаксом.

В соответствии с Римскими критериями *функциональный хронический запор* определялся как редкий стул, появлявшийся не чаще 3 раз в неделю в течение последних 3 мес, *задержка стула* — как временное отсутствие самостоятельного стула в течение 3–5 дней в ответ на определенную ситуацию при наличии в анамнезе регулярного стула и отсутствии хронических запоров.

Из 40 пациентов 7 хотя бы однократно ранее принимали слабительные препараты, трое никогда не пользовались ими до включения в наблюдение. Постоянно длительно (чаще 1 раза в неделю) слабительными пользовались 12 больных, а эпизодически часто (не реже 1 раза в неделю) — 15. Среди ранее применявшихся слабительных средств 19 человек указывали на препараты сенны, 6 использовали бисакодил, 5 — препараты лактулозы, 4 — форлакс (в том числе и больные, принимавшие в разное время различные средства).

Во многих случаях (у 12 пациентов из 27) лечение слабительными в анамнезе проходило в виде самолечения без консультации и контроля врача. Выбор препарата по рекомендации врача осуществлялся 11 больными, по рекомендации фармацевта в аптеке — 4 пациентами.

Для определения времени наступления первого слабительного эффекта проводилось мониторирование функции кишечника с помощью ведения «Дневника больного», где пациенты отмечали дату и время приема препарата, его дозу, дату и время первого акта дефекации и др. Для оценки эффективности длительной терапии хронических запоров подсчитывали количество актов дефекации в неделю до лечения, на фоне и после курса приема форлакса.

До начала лечения у 31 больного из 40 отмечались увеличение продолжительности акта дефекации, необходимость дополнительных потужных усилий, выделение оформленного твердого кала, ощущение неполного опорожнения кишечника.

Качество акта дефекации оценивалось по общей характеристике позывов (болезненные, срочные, ложные и т. д.), по количеству дефекаций в день и в неделю после начала действия препарата, по продолжительности акта дефекации, необходимости дополнительных потужных усилий, ощущению неполного опорожнения кишечника. Особое внимание обращали на характеристику кала на фоне лечения форлаксом (твердый, жидкий, кашицеобразный, примесь крови, слизи и др.). Клиническая оценка результатов терапии

Таблица 2

Результаты суточного мониторирования функции кишечника на фоне лечения форлаксом

День лечения	Время приема форлакса	Количество пакетиков (доза макрогола)	Отсчет времени от начала лечения (Δt), ч	Число больных в указанный час лечения	
				с первой дефекацией	с ненаступившей дефекацией
Первый	Первый 8 ч 00 мин	1 (10 г)	0	–	40
	Второй 20 ч 00 мин	1 (10 г)	12	–	–
			13	2	38
			15	3	35
			22	2	33
Второй	Третий 8 ч 00 мин	1 (10 г)	24	–	33
			25	10	23
			26	9	14
			27	2	12
			31	2	10
			32	1	9
			33	2	7
	Четвертый 20 ч 00 мин	1 (10 г)	36	–	7
			37	2	5
			39	2	3
			47	1	2
Третий	Пятый 8 ч 00 мин	1 (10 г)	48	2	–

дополнялась лабораторными и инструментальными исследованиями, которые включали копрологическое исследование, анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям – эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию до и после лечения.

Оценку эффективности, переносимости и безопасности приема форлакса, в том числе по сравнению с другими слабительными средствами (если таковые применялись ранее), врач проводил совместно с больным. Общая оценка действия препарата осуществлялась по пятибалльной системе.

Данные, полученные в ходе наблюдения, включающие результаты клинического обследования, лабораторных анализов и инструментальных диагностических процедур, а также сведения о времени наступления слабительного эффекта, консистенции стула, качестве акта дефекации фиксировались врачом совместно с пациентом в «Дневнике больного».

Дизайн наблюдения и дозировка препарата

Все 40 больных были включены в наблюдение по оценке однократного послабляющего действия форлакса. Согласно зарегистрированной инструкции, препарат назначали в дозе 2 пакетика в день: 1 пакетик (10 г макрогола) утром строго во время завтрака и 1 пакетик (10 г макрогола) вечером во время ужина. Предварительно содержимое пакетика пациенты растворяли в стакане воды и принимали обязательно вместе с приемом пищи.

В последующем определяли период времени (в часах) с момента приема первой дозы форлакса до наступления первого акта дефекации индивидуально для каждого больного (Δt), в среднем по всей группе, а также вычисляли оптимальную дозу препарата, необходимую для появления первого слабительного эффекта. После его наступления все пациенты продолжали лечение. Длительность последующей терапии в группе больных с задержкой стула не превышала 5–10 дней. При хронических запорах пациенты получали форлакс еще в среднем на протяжении месяца (30±9 дней).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка однократного послабляющего действия форлакса

Согласно цели наблюдения, основное внимание уделялось анализу однократного послабляющего действия исследуемого препарата. Результаты суточного мониторирования функции кишечника на фоне лечения представлены в табл. 2, где отмечен промежуток времени от приема первой дозы

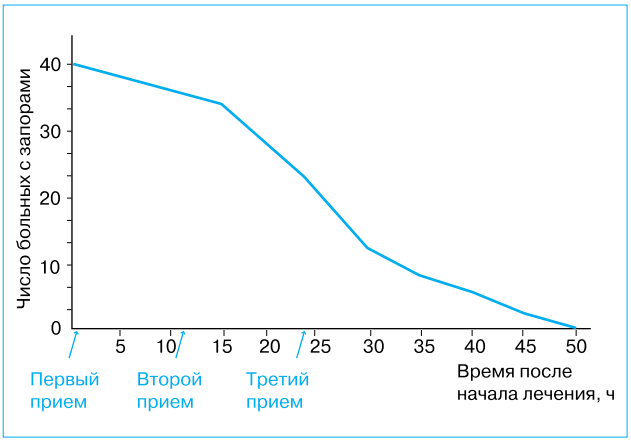


Рис. 1. Эффективность и время наступления первого слабительного действия форлакса

форлакса до достижения первого акта дефекации (Δt), а также доза препарата к моменту первого опорожнения кишечника.

Первое послабляющее действие форлакса у большинства больных зафиксировано на второй день лечения. Среднее взвешенное время его наступления в целом по группе пролеченных больных составило 26 ч 40 мин (сумма Δt каждого больного к моменту первой дефекации, деленная на 40). Средняя взвешенная доза, необходимая для достижения первого опорожнения кишечника по всей группе больных, составила 3 пакетика, т. е. 30 г макрогола.

Эффективность и быстрота действия препарата наглядно продемонстрирована на рис. 1, где отчетливо видно, что уже через 30 ч от начала лечения, как правило, на следующий день после приема первой дозы, у 70% больных был первый стул.

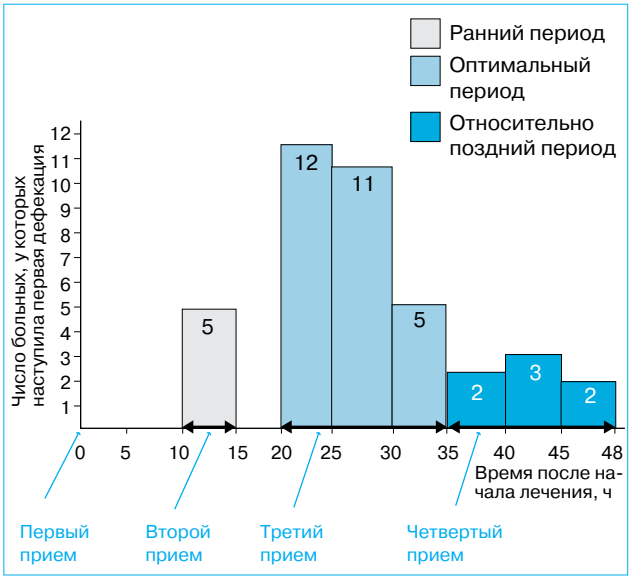


Рис. 2. Время наступления слабительного эффекта у 40 больных на фоне лечения запоров форлаксом в дозе 2 пакетика в день (20 г макрогола в сутки)

При графическом изображении результатов в виде гистограммы (рис. 2) бросалось в глаза наличие 3 основных периодов начала действия препарата, которые условно можно обозначить как ранний период, составивший 10–15 ч, после которого первый стул появился у 5 больных; «оптимальный» период – от 20 до 35 ч, названный так в связи с тем, что у большинства пациентов – 28 (70%) из 40 – первое послабляющее действие состоялось именно в эти сроки; относительно поздний период – от 36 до 48 ч, за который отмечалось первое опорожнение кишечника у 7 больных.

Пациенты, вошедшие в группы раннего и оптимального действия форлакса (33), отличались по своим общим характеристикам от больных с поздним наступлением результата. *Во-первых*, все 9 мужчин, участвовавших в наблюдении как с хроническими запорами (5), так и с временной задержкой стула (4), вошли в эти группы. *Во-вторых*, сюда вошли все пациенты с ситуационными задержками стула (9), не страдавшие ранее запорами, трое из которых ранее никогда не принимали слабительных средств. *В-третьих*, среди больных с ранним и оптимальным действием наблюдались лица сравнительно молодого возраста – 46±19,6 года, хотя различия с возрастом пациентов в целом по группе оказались недостоверными.

Напротив, группа из 7 больных с относительно поздним началом действия препарата была представлена исключительно женщинами, длительно страдающими функциональными хроническими запорами (более 5 лет) и систематически принимающими стимулянтные слабительные (бисакодил, препараты сенны).

Таким образом, можно сделать вывод, что скорость наступления первого слабительного действия препарата форлакс при режиме его приема в дозе 1 пакетик (10 г макрогола) 2 раза в день во время завтрака и ужина выше у мужчин, в случаях кратковременных ситуационных задержек стула и у лиц молодого и среднего возраста.

Качество первого акта дефекации, по мнению всех пациентов, не отличалось от нормального опорожнения кишечника. Болей в животе, метеоризма, срочных позывов, неконтролируемой дефекации не отмечалось ни у одного больного. Стул был мягкий, однократный, чаще кашицеобразной консистенции. Водной диареи, чувства неполного опорожнения кишечника не наблюдалось. Однократное действие форлакса 38 больных оценили на «отлично» и «хорошо». Только 2 пациентки с функциональными хроническими запорами поставили оценку «удовлетворительно», так как рассчитывали на появление стула через несколько часов после приема препарата. Однако после объяснения современных особенностей рациональной и безопасной терапии запоров обе пациентки продолжили лечение и в дальнейшем изменили оценку на положительную.

Оценка длительного применения форлакса при курсовом лечении хронических функциональных запоров

После того как у каждого из 40 больных, включенных в наблюдение, появился первый стул, все они продолжали лечение в прежней дозе. Пациенты с задержкой стула прекратили прием через 5–10 дней и затем не отмечали возобновления запоров. У всех больных полностью восстановился самостоятельный стул. Это свидетельствует о том, что форлакс является высокоэффективным препаратом для мягкого послабляющего действия при кратковременных преходящих ситуационных задержках стула и способен через 2–5 дней лечения восстановить его регулярность.

В оценке длительной курсовой терапии хронических запоров участвовал 31 больной. Продолжительность ее, как уже указывалось, составила 30±9,2 дня. В среднем частота стула на фоне терапии в этой группе составляла 4–6 раз в неделю. Через 2 нед от начала лечения 3 пациента с СРК перешли на однократный прием препарата в дозе 1 пакетик (10 г макрогола) вечером во время ужина. При этом стул оставался регулярным. Больные продолжали соблюдать диету, богатую балластными веществами, овощами, фруктами, принимали не менее 1 л жидкости в день.

Одним из «мифов» о препаратах из группы полиэтиленгликолей в клинической практике служит утверждение о том, что при их применении требуется прием чрезмерного количества жидкости, вследствие чего они противопоказаны больным с заболеваниями сердца, почек, гипертонической болезнью, асцитом. В настоящем наблюдения ни один больной (и врач, который его курировал) не указывали на это. Пациенты отмечали приятный вкус раствора препарата, а обильное питье, до 1,0–1,5 л, входит, как правило, в программу лечения функциональных запоров и не превышает допустимого объема жидкости у больных с перечисленными заболеваниями. У больных пожилого возраста не наблюдалось развития пастозности и отеков нижних конечностей на фоне лечения, не усиливалась одышка, не повышалось артериальное давление. Следует напомнить, что все другие осмотические слабительные препараты, в том числе содержащие лактулозу, также требуют приема достаточного количества жидкости.

Качество актов дефекации оставалось физиологичным, в связи с чем переносимость лечения была удовлетворительной. У 19 больных проводили контрольное изучение данных лабораторных анализов и ультразвуковое исследование органов брюшной полости после завершения терапии. Ни в одном случае ухудшения не отмечалось. У 2 пациенток с сахарным диабетом II типа не обнаружено ухудшения показателей углеводного обмена. Во время лечения не наблюдалось появления болей в животе и вздутия живота. Итоговая оценка эффективности длительного курсового лечения форлаксом хронических запоров была «отлично» (26) и «хорошо» (5).

По сравнению с другими слабительными во всех случаях отмечалось более мягкое и щадящее действие форлакса. Эффективность и переносимость препарата приближали его действие к нормальной функции кишечника и, по мнению всех больных, существенно превосходило другие слабительные (31 пациент оценили эффект на «отлично»).

Выводы

Наблюдение продемонстрировало высокие клинические результаты слабительного действия форлакса (38 оценок «отлично» и «хорошо» против 2 «удовлетворительно»). Оптимальным для получения первого послабляющего эффекта в течение 35 ч после первого приема препарата следует признать режим дозирования по 2 пакетика в день (20 г макрогола в сутки) – 1 пакетик, растворенный в 1 стакане воды утром вместе с завтраком, и 1 пакетик, растворенный в 1 стакане воды вечером во время ужина. Средняя суммарная доза, способствующая появлению первого слабительного действия у пролеченных больных, составила 3 пакетика препарата (30 г макрогола).

Первое слабительное действие после начала приема форлакса проявлялось уже через 10–48 ч и выражалось в появлении безболезненного физиологичного позыва к дефекации, нормального опорожнения кишечника и мягкого стула. Среднее время наступления первого акта дефекации после начала приема препарата составило 26 ч 40 мин.

При режиме приема в дозе 1 пакетик (10 г макроголя) 2 раза в день первое слабительное действие препарата появлялось быстрее у мужчин, в случаях кратковременных ситуационных задержек стула и у лиц молодого и среднего возраста. Физиологичный клинический эффект удерживался на протяжении всего периода терапии как при кратковременном лечении для получения однократного стула, так и при длительной курсовой терапии хронических запоров.

Наблюдение позволило убедиться в отличной клинической переносимости форлакса. У всех больных отсутствовали симптомы раздражения кишки, неприятные ощущения, боли в животе сразу после приема препарата, при позывах, а также во время акта дефекации (40 оценок «отлично»). Тяжелых болезненных позывов, стремительных и срочных актов дефекации, патологического симптома диареи не отмечалось ни у одного больного. Ощущение неполного опорожнения кишечника не наблюдалось ни в одном случае (40 оценок «отлично» и «хорошо»). Все это послужило основанием сделать вывод о том, что прием

форлакса не снижает качество жизни пациентов, связанное с лечением запоров.

Хорошая переносимость препарата была убедительно подтверждена отсутствием ухудшения клинического состояния больных, признаков обезвоживания, отрицательной динамики лабораторных анализов мочи, крови, кала, результатами инструментальных исследований на фоне лечения (40 оценок «отлично).

Форлакс обладает высокой послабляющей эффективностью, прогнозируемым временем действия в сочетании с отличной клинической переносимостью и безопасностью. Он может быть рекомендован для широкого применения в качестве слабительного средства выбора как для длительного лечения хронических запоров, так и для достижения однократного послабляющего действия в амбулаторной и госпитальной практике у взрослых.

Выбор препарата должен осуществлять врач, поскольку только специалист может установить причину запора, владеет информацией о современных безопасных средствах, о токсичности некоторых групп слабительных, их способности вызывать раздражение кишечника и другие тяжелые побочные эффекты. Выбор определяется не быстротой действия препарата, а его физиологичностью, т. е. способностью вызывать нормальный безболезненный акт дефекации, мягкое послабляющее действие с хорошей переносимостью, прогнозируемым временем наступления эффекта, способностью восстанавливать самостоятельный регулярный стул.

Форлакс® принадлежит к новейшему классу осмотических слабительных — препаратов полиэтиленгликолей, принципиально отличающихся от других групп послабляющих средств, и отвечает всем современным требованиям. Это эффективное слабительное быстро действует и обладает хорошей переносимостью.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.* Клиника и диагностика функциональных запоров // Лечащий врач. — 2001. — № 5–6. — С. 26–29.
2. *Hallmann F.* Toxicity of commonly used laxatives // Med. Sci. Monit. — 2000. — Vol. 6, N 3. — P. 618–628.
3. *Schumann C., Füsgen I.* Clinical aspects and treatment of constipatuion // Curt. R. Vincentz Verlag, Hannover, 2001.

УДК 616.34-008.87

Синдром избыточного бактериального роста

Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян

(ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»)

Bacterial overgrowth syndrome

Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganesyan

Цель обзора. Предоставить современную информацию о патогенезе, диагностике и лечении *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР).

Основные положения. В настоящее время нет общих рекомендаций по диагностике синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, кроме того, нет единого мнения, какой из диагностических тестов является предпочтительным. Интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду должна использоваться в особых случаях. Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактулоза, глюкоза, ксилоза), с гликохолатом, водородный дыхательный тест обладают различной чувствительностью и специфичностью. Лечение основного заболевания, спровоцировавшего начало СИБР, – наиболее важная мера. Назначают антибиотики широкого спектра действия. Обосновано использование современных энтеросорбентов, обладающих цитопротективными свойствами.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дыхательные тесты, лечение, смекта.

The aim of review. To present the up-to-date information on pathogenesis, diagnostics and treatment of *bacterial overgrowth syndrome* (BOS).

Original positions. Now there are no general guidelines on diagnostics of bacterial overgrowth syndrome in small intestine besides there is no common opinion which diagnostic test is preferable. Intestinoscopy with aspiration of small intestinal contents and culture of aspirate should be used in the special cases. Breath tests with carbohydrate-containing substrates (lactulose, glucose, xylose), with glycocholate, hydrogen breath test have various sensitivity and specificity. Treatment of the basic disease, that provoked development of BOS, is the most important approach. Broad-spectrum antibiotics are prescribed. Application of modern enterosorbents having cytoprotective properties is proved.

Key words: bacterial overgrowth syndrome, breath tests, treatment, smecta.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава.
Контактная информация для переписки: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Оганесян Татьяна Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент той же кафедры.
Контактная информация для переписки: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) – это патологическое состояние, развивающееся вследствие бактериальной контаминации тонкой кишки различной микрофлорой и сопровождающееся функциональными нарушениями работы пищеварительного конвейера.

Большинством ученых, занимающихся этой проблемой, признается, что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ *колониеобразующих единиц/мл* (КОЕ/мл) в аспирате из тонкой кишки [24, 25]. Однако существует мнение, что диагноз СИБР может быть установлен даже при более низких значениях данного показателя ($>10^3$ КОЕ/мл), если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями [10, 21].

Отечественными учеными выделены три степени выраженности СИБР в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке [1, 4]:

I степень – при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$–10^6 КОЕ/г);

II степень – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$–10^7 КОЕ/г);

III степень – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более).

Этиология и патогенез

В настоящее время описан широкий круг факторов, способствующих развитию СИБР. Уровень доказательности каждой из причин, приводящих/способствующих развитию СИБР, разный и колеблется от описательных и сугубо теоретических работ до когортных исследований. Ниже приведены основные факторы развития СИБР с указанием механизмов [14, 15 с изм., доп.]:

1. Гипохлоргидрия, ахлоргидрия, состояние после гастрэктомии или резекции желудка (ослабление/отсутствие антибактериального барьера в желудке). Одной из потенциальных причин развития СИБР в последние годы декларируется длительный прием *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), однако ни в одном из крупных контролируемых исследований такое нежелательное явление не отмечалось; вопрос причастности ИПП к развитию СИБР остается сегодня дискуссионным. Теоретически ни один из имеющихся на фармакологическом рынке ингибиторов при пероральном приеме в средних дозах не способен полностью блокировать секрецию соляной кислоты. Оптимальным уровнем pH при приеме этих препаратов, позволяющим реализовать лечебный эффект, является pH>4. Однако не все ингибиторы, и не с первого приема, и не у всех лиц способны создать подобный уровень pH в теле желудка. Поэтому теоретические обоснования развития СИБР на фоне длительного применения ИПП в отсутствие данных контролируемых исследований о развитии СИБР при использовании этого класса лекарственных средств являются, по крайней мере, умозрительными.

2. Органические и функциональные заболевания кишечника, сопровождающиеся хроническими нарушениями моторики тонкой и толстой кишки с преобладанием гипокинеза, явлениями хронического тонко- и толстокишечного стаза и т. п. Основным механизмом СИБР при данной группе нозологических форм и синдромов является нарушение естественного пассажа, длительное нахождение нутриентов в просвете тонкой кишки, недостаточность баугиниевой заслонки с рефлюксом толстокишечного содержимого в тонкую кишку. К этой группе факторов развития СИБР можно отнести:

– хроническую псевдообструкцию тонкой кишки при системной склеродермии, амилоидозе, диабетической энтеропатии, гипотиреозе, феохромоцитоме, болезни Паркинсона, инсультах, опухолях вегетативной и центральной нервной систем и др.;

– прием некоторых лекарственных средств, угнетающих функцию гладкой мускулатуры кишечника (трициклические антидепрессанты, ганглиоблокаторы, опиоиды и др.);

– *синдром раздраженного кишечника* (СРК). Учитывая чрезвычайно высокую распространенность последнего в популяции, несмотря на экспериментально пока не доказанную патофизиологическую связь с СИБР, необходимо отметить, что этот синдром регистрируется у пациентов с СРК не менее чем в 50% случаев [12, 15, 18], достигая 78% и более [2, 5]. Результаты последнего метаанализа, включающего 11 исследований, показали, что патологические дыхательные тесты значительно чаще регистрируются у больных с СРК, чем у здоровых лиц (ОР=4,46; 95% ДИ=1,69–11,80) [22];

– стриктуры и опухоли тонкой кишки;

– тонко-толстокишечные анастомозы и свищи.

3. Хронические очаги инфекции в тонкой кишке (дивертикул Меккеля).

4. Хронические заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом (алкоголизм, СПИД, состояния в процессе длительного лечения цитостатиками и т. д.).

5. Хронические заболевания печени и поджелудочной железы (чаще всего цирроз печени и хронический панкреатит), сопровождающиеся объемным снижением секреции желчи и панкреатического сока и приводящие как к несостоятельности дуоденального антибактериального барьера, так и к грубым нарушениям пищеварения в верхнем отделе пищеварительно-транспортного конвейера, в первую очередь жиров, являющихся субстратом для избыточного роста микрофлоры в тонкой

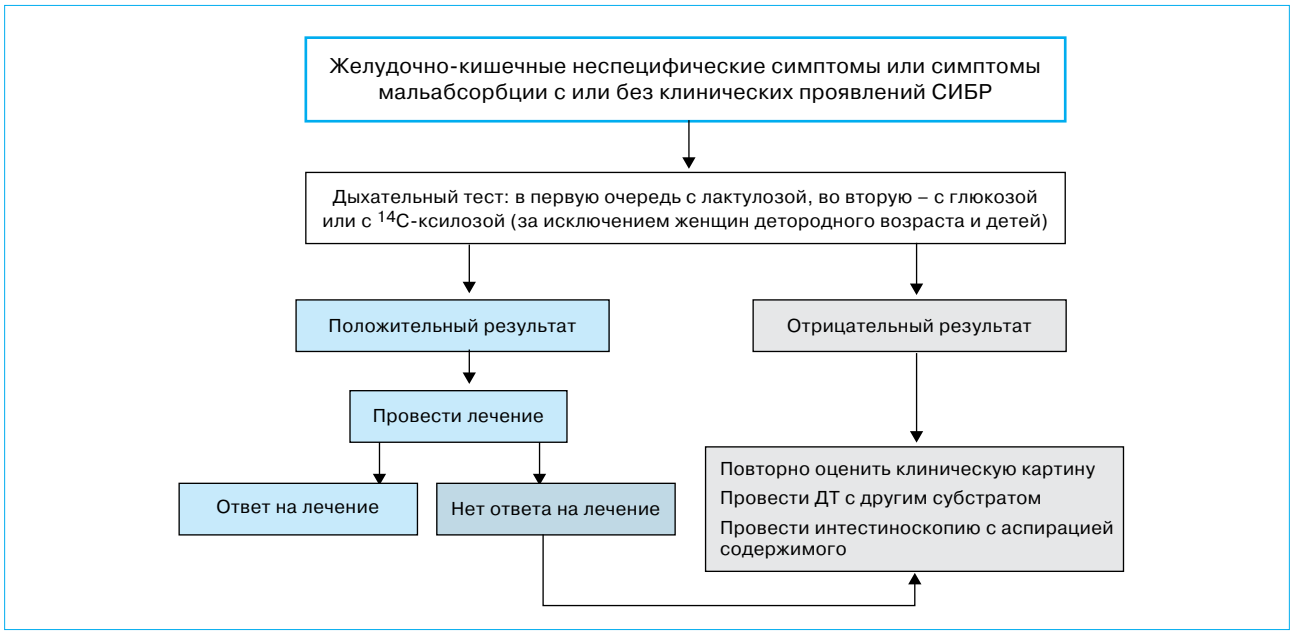


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения СИБР (по R. Quera и соавт., с изм., доп. [15])

кишке. СИБР значительно чаще встречается у больных циррозом печени, имеющих латентную печеночную энцефалопатию (в 38,6% по сравнению с 8,9% в контроле; p=0,001), и частота его регистрации возрастает при увеличении класса цирроза по Child–Pugh (30,8% – при A, 69,2% – при B и C; p=0,054) [6].

Таким образом, круг патологических процессов в организме человека при СИБР включает развитие дефицита ряда нутриентов (цианокобаламин, жирорастворимые витамины, аминокислоты, простые углеводы, жирные кислоты) и эндогенных субстратов (желчные кислоты, энзимы) за счет поглощения их тонкокишечной флорой и избыточной элиминации (у больных с диарейным синдромом). Следует отметить развитие сочетанных органных поражений (стеатоз печени, желчнокаменная болезнь), развитие синдрома вторичной панкреатической недостаточности вследствие разрушения бактериями панкреатических ферментов в двенадцатиперстной и начальных отделах тощей кишки. Как следует из вышеизложенного, один сбой в пищеварительно-транспортном конвейере ведет к множественным «поломкам» всей пищеварительной системы.

Диагностика

В настоящее время нет международных рекомендаций по диагностике СИБР, кроме того, нет единого мнения по выбору оптимального диагностического теста. Клиническая картина неспецифична и полиморфна и позволяет только предполагать клинический диагноз. Отчасти это объясняется непосредственной причиной развития СИБР, маскирующей проявления самого синдрома. Имея немалый собственный опыт работы с рассматриваемой категорией больных, можно выделить ряд наиболее часто встречаемых симптомов, которые условно можно разделить на абдоминальные (объективный метеоризм, особенно через небольшой промежуток после приема пищи, неустойчивый стул со склонностью к диарее, лиентерея и стеаторея, плохо контролируемая стандартными дозами панкреатина) и общие (признаки дефицита жирорастворимых витаминов, цианокобаламина и фолиевой кислоты, железа; невротические расстройства).

«Золотым стандартом» диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду. Метод позволяет высокодостоверно выявить исследуемый синдром, определить степень его тяжести, выявить вид контаминирующих бактерий и установить их чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако применение этого метода связано с рядом трудностей и ограничений, в первую очередь ввиду чрезмерной инвазивности, не идущей ни в какое сравнение со значимостью получаемых результатов. Интестиноскопия требует проведения общей анестезии, наличия двухбаллонного интестиноскопа, высокой квалификации врача-эндоскописта, мощной бактериологической службы с возможностью культивирования не только аэробов, но и анаэробов, тщательного выполнения алгоритма метода на всех этапах от забора материала до посева на среды и интерпретации полученных данных. Все это объясняет возможность проведения интестиноскопии с аспирацией содержимого тонкой кишки только в крупных диагностических или научно-исследовательских центрах. Безусловным минусом процедуры является и длительный период ожидания результата

– от 3–5 до 10 дней и более (в зависимости от получаемой культуры, скорости роста, возможности идентификации и проведения тестов по определению чувствительности к антибактериальным препаратам). К весомым критичным отзывам следует отнести и высокую совокупную стоимость метода.

Лучшей альтернативой диагностики СИБР в настоящее время является проведение *дыхательных тестов* (ДТ) – неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых. На наш взгляд, наиболее целесообразен алгоритм диагностики СИБР, приведенный испанскими учеными R. Quera и соавт. в 2005 г. [15] (рис. 1). Как следует из предлагаемой схемы, интестиноскопия с аспирацией тонкокишечного содержимого является исключительной мерой и должна выполняться только у ограниченного числа больных.

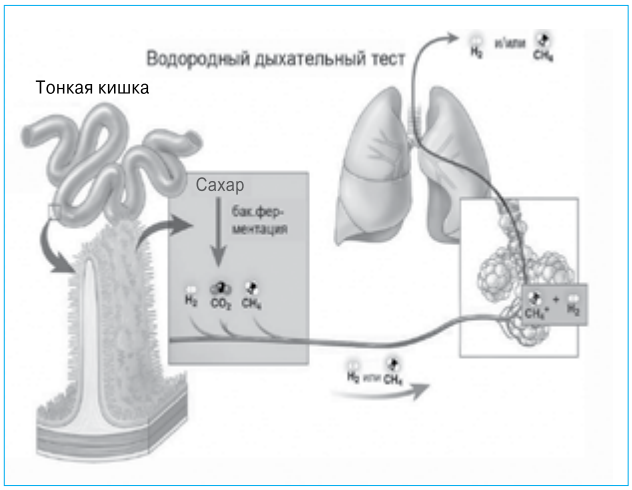


Рис. 2. Схематическое изображение механизма дыхательного теста при помощи углеводсодержащих субстратов (по R. Saad, W. Chey [18])

Методики проведения дыхательных тестов

Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактулоза, глюкоза, ксилоза) основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов – водорода и/или метана (рис. 2).

В норме все эти вещества должны метаболизироваться толстокишечными бактериями, появление же этих веществ раньше, чем они достигают толстой кишки, является маркёром наличия СИБР. Одной из диагностических проблем, возникающих при проведении дыхательных тестов, является наличие двух пиков содержания водорода в выдыхаемом воздухе: ранний пик – тонкокишечный и поздний – толстокишечный. При этом временные характеристики появления водородных пиков связаны с индивидуальными особенностями двигательной активности кишки.

Важной особенностью ДТ является необходимость информирования пациентов перед тестированием о соблюдении ряда правил, направленных на минимизацию возникновения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. К таковым относят запрет приема углеводной пищи накануне теста вечером (хлеб, макаронные изделия), необходимость использования ополаскивателя рта с антибактериальным эффектом непосредственно перед исследованием, воздержание от курения и физических нагрузок (развитие гипервентиляционного синдрома) минимум за 2–3 ч до тестирования.

Дыхательный тест с ^{14}C-ксилозой основан на обнаружении меченого углекислого газа, который образуется в результате метаболизма грамотрицательными аэробами (которые всегда достаточно представлены при СИБР).

Дыхательный тест для оценки содержания желчных кислот основан на обнаружении $^{14}CO_2$ в большом количестве в выдыхаемом воздухе. В норме 95% конъюгированных желчных кислот всасываются в подвздошной кишке. Перорально принимают ^{14}C-гликохолат (конъюгированная с глицином холевая кислота) [3].

Чувствительность и специфичность различных методов диагностики по данным различных авторов представлены в таблице.

Методы диагностики СИБР (по R. Quera и соавт., с изм., доп. [15])

Тест	Чувствительность	Специфичность	Инвазивность
Посев смыва	100	100	Да
Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки	90,3	100	Да
Дыхательный тест:			
с ксилозой	14,3–95	100	+–
с глюкозой	6–39	78–100	Нет
с лактулозой	6–68	44–70	Нет
Водородный тест	33–81	67–91	Нет
Тест с желчными кислотами	33–70	60–76	Нет

Лечение

Терапия пациентов с СИБР должна преследовать цель устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке, восстановление нормального микробиоценоза кишечника, нормализацию кишечного пищеварения. Кроме того, необходимо параллельное проведение лечения основного заболевания, спровоцировавшего начало СИБР [5, 6]. Учитывая многофакторность патогенеза и широкий спектр заболеваний органов пищеварения, при которых имеет место персистирование СИБР, лечение должно быть комплексным и дифференцированным. Предлагается индивидуализировать фармакотерапию в каждом конкретном случае [6].

Лечение, основанное на эмпирических курсах антибиотиков широкого спектра действия, остается краеугольным камнем, поскольку в доступной литературе практически нет данных относительно выбора и продолжительности терапии или же они слишком разнятся, чаще всего назначают пероральный прием тетрациклина (по 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллина (по 0,5 г 4 раза в сутки) или метронидазола (500 мг 3 раза в сутки) [8]. В последнее время предпочтение отдается невсасывающимся антибиотикам/антисептикам (рифаксимин) [7, 12, 19]. В одной из обзорных работ отмечено, что применение рифаксимина привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% больных и редукции СИБР у 84% пациентов с СРК [17]. Однако до сих пор отсутствует убедительная научная база, демонстрирующая высокую эффективность рифаксимина при СИБР, как это имеет место при диарее путешественников и печеночной энцефалопатии [11]. Большая часть исследований характеризуется коротким периодом и небольшим количеством наблюдений [6]. Безусловным преимуществом подобных препаратов является отсутствие системных нежелательных явлений, а недостатком – высокая стоимость. Курс лечения антибактериальными препаратами составляет от 7 до 14 дней; как правило, требуются повторные курсы.

Крайне малочисленны данные по использованию адсорбентов и пробиотиков в лечении СИБР, не ассоциирующегося с СРК. Опубликовано лишь несколько исследований с хорошим дизайном [5, 9, 20, 23]. Так, J.S. Barrett использовал *Lactobacillus casei* в течение 6 нед по 65 мл ежедневно, в результате чего 65% больных показали отрицательный ДТ с лактулозой после лечения [5]. Мы скорее склонны поддержать мнение: отсутствие достаточной доказательной базы, свидетельствующей об эффективности пробиотиков в терапии СИБР [6, 16], не позволяет пока рекомендовать их в клинической практике.

Весьма перспективным средством патогенетического лечения СИБР, с нашей точки зрения, является применение адсорбентов (смекта) коротким курсом (7–10 дней) с последующим назначением пребиотиков [4]. Такой подход более безопасен и, безусловно, более экономичен, чем при использовании современных антибактериальных средств.

Следует подчеркнуть, что диоктаэдрический смектит (смекта) имеет большое преимущество перед другими адсорбентами, а именно мукоцитопротективное действие. Смекта образовывает поливалентные связи с гликопротеидами слизи, связывается в том числе и с поврежденными участками, восстанавливая целостность надэпителиального слизистого слоя, увеличивая его массу, вязкость и защитные свойства. Кроме того, показано, что смекта улучшает реологические свойства слизи, повышая сопротивляемость слизистой оболочки к действию раздражителей, включая инфекционные агенты, что особенно актуально при СИБР.

Прогноз при СИБР обычно благоприятный и определяется тем фоновым заболеванием, которое способствовало контаминации тонкой кишки. Достаточно высока частота рецидива СИБР после успешного лечения, достигающая 44% спустя 9 мес после эффективной терапии рифаксимином [13]. Известные риски рецидива СИБР включают пожилой возраст (ОР=1,1) и аппендэктомию в анамнезе (ОР=5,9) [13].

Список литературы

1. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
2. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Consilium Medicum. – 2007. – № 7. – С. 44–50.
3. *Хендерсон Д.М.* Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. – 3-е изд., испр. – М.: БИНОМ; Харьков: МТК-Книга, 2005. – 272 с.
4. *Щербаков П.Л.* Применение энтеросорбентов в лечении дисбиоза кишечника // Эксп. клин. гастроэнтерол. – 2009. – № 3. – С. 88–92.
5. *Barrett J.S., Canale K.E., Gearry R.B.* et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 32. – P. 5020–5024.
6. *Bures J., Cyrany J., Kohoutova D.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 2978–2990.
7. *Cuoco L., Salvagnini M.* Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2006. – Vol. 52. – P. 89–95.
8. *Di Stefano M., Miceli E., Missanelli A.* et al. Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21, N 8. – P. 985–992.

9. *Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E.* et al. Bacillus clausii as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1327–1328.
10. *Justensen T., Haagen Nielsen O., Jacobson E.* The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults // Scand. J. Gastroneterol. – 1984. – Vol. 19. – P. 279–282.
11. *Koo H.L., DuPont H.L.* Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26, N 1. – P. 17–25.
12. *Lauritano E.C., Gabrielli M., Lupascu A.* et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22. – P. 31–35.
13. *Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy// Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 2031–2035.
14. *Mcphee S.J., Papadakis M.A., Tierney L.M.* Current medical diagnosis and treatment. – 4th ed. – McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2007. – 1931 p.
15. *Pimentel M.* Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS // Expert Opin. Invest. Drugs. – 2009. – Vol. 18, N 3. – P. 349–358.
16. *Quera R., Quigley E., Madrid A.* Sobrecrecimiento bacteriano intestinal // Rev. Med. Chil. – 2005. – Vol. 133. – P. 1361–1370.
17. *Quigley E.M.* Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders--infections, bacterial overgrowth, and probiotics // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2007. – Vol. 36. – P. 735–748.
18. *Saad R., Chey W.* Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 1763–1766.
19. *Scarpignato C., Pelosini I.* Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // Digestion. – 2006. – Vol. 73 (suppl. 1). – P. 13–27.
20. *Schiffrin E.J., Parlesak A., Bode C.* et al. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions // Br. J. Nutr. – 2009. – Vol. 101. – P. 961–966.
21. *Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: A meta-analysis // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55, N 9. – P. 2441–2449.
22. *Simon G.L., Gorbach S.L.* The human intestinal microflora // Dig. Dis. Sci. – 1986. – Vol. 31 (suppl. 9). – P. 147–162.
23. *Stotzer P.O., Blomberg L., Conway P.L.* et al. Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by Lactobacillus fermentum KLD // Scand. J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 28. – P. 615–619.
24. *Toskes P.* Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // Adv. Intern. Med. – 1993. – Vol. 38. – P. 387–407.
25. *Vanner S.* The small intestinal bacterial overgrowth – Irritable bowel syndrome hypothesis: Implications for treatment // Gut. – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 1315–1321.

УДК 616.33-002.44-07.312/313

Проблемы в установлении клинического диагноза и ведении медицинской отчетности по МКБ-10 при гастродуоденальных язвах и НПВП-гастропатиях

И.А. Аргунова

(ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии)

Problems in establishment of clinical diagnosis and conducting the medical reporting on ICD-10 at gastroduodenal ulcers and NSAID-related gastropathies

I.A. Argunova

Цель обзора. Привлечь внимание к проблемам оформления клинического диагноза и его кодирования при гастродуоденальных язвах и НПВП-гастропатиях по МКБ-10.

Основные положения. Многообразие причин язвообразования в желудке и двенадцатиперстной кишке ведет за собой необходимость определения нозологической принадлежности гастродуоденальных изъязвлений и изменения системы их регистрации в медицинской статистике. МКБ-10 не отвечает современным требованиям разграничения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, объединяя их в общую рубрику «язва» и таким образом приравнивая к язвенной болезни. Предложены варианты усовершенствования их шифровки в рамках МКБ.

Заключение. Изменение кодирования эрозивно-язвенных поражений в системе МКБ приведет к уточнению диагноза при симптоматических гастродуоденальных язвах и НПВП-гастропатиях, разработке дифференцированных подходов к их лечению и профилактике, улучшению статистической отчетности.

Ключевые слова: язвенная болезнь, симптоматические гастродуоденальные язвы, НПВП-гастропатии, клинический диагноз, классификация, МКБ-10, медицинская статистика.

The aim of review. To draw attention to problems of the style of clinical diagnosis and its encoding at gastroduodenal ulcers and NSAIDs-related gastropathies according to ICD-10.

Original positions. Multiplicity of causes of stomach and duodenum ulcers requires assessment of nosological belonging of gastroduodenal ulcers and changes of system of their registration in medical statistics. ICD-10 does not meet modern demands of differentiation of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum, combining them in a joint heading of «ulcer» equating thereby to peptic ulcer. Variants of improvement of their encryption in frameworks of ICD are presented.

Conclusion. Change of erosive and ulcerative lesions encoding within ICD system results in specification of diagnosis at symptomatic gastroduodenal ulcers and NSAIDs-related gastropathies, development of differentiated approaches to their treatment and prophylaxis, improvement of statistical reporting.

Key words: peptic ulcer, symptomatic gastroduodenal ulcers, NSAIDs-related gastropathies, clinical diagnosis, classification, ICD-10, medical statistics.

Аргунова Ирина Аркадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава». Контактная информация для переписки: argunova.irina@mail.ru; 214036, г. Смоленск, ул. П. Алексеева, д. 22/72, кв. 357

Несмотря на успехи в лечении классической *язвенной болезни* (ЯБ) желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), становится все более ясным, что кислотозависимые заболевания не сдают своих позиций. Неснижающаяся актуальность эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны связана с возрастанием числа их причин. В определенной степени это вызвано достижениями медицины – выживанием прежде некурабельных пациентов. Так, острые язвы обнаруживаются примерно у 80–90% больных, находящихся в реанимационных отделениях в критическом состоянии на фоне стрессовых воздействий (обширные хирургические вмешательства, тяжелые травмы, ожоги, сепсис, полиорганная недостаточность) [14, 31]. Появляются также новые или расширяются показания к применению старых лекарственных препаратов, которые кроме лечебных свойств обладают побочными ульцерогенными эффектами [6, 22, 26, 28].

Общеизвестно, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки являются свидетельством не только ЯБ как таковой. Эрозивно-язвенные дефекты верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), кроме того, могут быть проявлениями различных по нозологической принадлежности заболеваний [18, 24]. Выделяются вторичные (*симптоматические*) *гастродуоденальные язвы* (СГДЯ), которые возникают в ответ на экстремальные или лекарственные ульцерогенные воздействия, а также на фоне тяжелой соматической патологии [10, 11, 31]. Не все предлагаемые классификации ориентируют на существование СГДЯ, что затрудняет их дифференциацию от собственно ЯБ. За рубежом распространена классификация H.D. Johnson и соавт., которая разделяет язвы только на 3 типа, основываясь на локализации и кислотопродукции [18]. Тем не менее значительная часть гастроэнтерологов подчеркивает необходимость выделения симптоматических изъязвлений, образующихся при воздействии определенных факторов. Давно описаны язвы Курлинга при обширных ожогах, язвы Кушинга при опухолях и травмах головного мозга, синдром Золлингера–Эллисона (гастринома), язвы на фоне инфаркта миокарда, цирроза печени и другой патологии [4, 6, 32].

В России наиболее известна отечественная классификация СГДЯ, подразделяющая их по причинам развития на: 1) стрессовые; 2) вторичные, сопутствующие тяжелым заболеваниям внутренних органов; 3) лекарственные; 4) эндокринные [10, 11]. Фундаментальная классификация язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки А.Л. Гребенева и А.А. Шептулина также выделяет по нозологической самостоятельности кроме ЯБ подгруппу СГДЯ, включающую стрессовые, лекарственные, эндокринные язвы и язвы при некоторых заболеваниях внутренних органов [3]. П.Я. Григорьев в своей классификации язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки относит СГДЯ к группам 1 – «острые язвы» и 3 – «эндокринные (гормональные) язвы», а в отдельный раздел хронических рецидивирующих гастродуоденальных язв причисляет таковые, вызванные лекарственными средствами (ацетилсалициловой кислотой и другими *нестероидными противовоспалительными препаратами* – НПВП) [5]. И.И. Дегтярева еще более подробно останавливается на причинах симптоматических изъязвлений, хотя и включает их в собственную «Классификацию пептической ЯБ» [7].

В современных концепциях развития гастроэнтерологической патологии особая роль принадлежит общей и региональной гипоксии, которые через отек, очаговый некроз сосудов и эпителиоцитов, угнетение слизеобразования и дисфункцию клеточных мембран ведут к нарушению защитных, адаптационных, компенсаторных и восстановительных процессов в *слизистой оболочке* (СО) желудка [2, 20]. Для СГДЯ типично, что один или группа патогенетических факторов, нарушающих равновесие между факторами «агрессии» или «защиты» СО, становятся ведущими в ульцерогенезе [10]. В отличие от ЯБ при СГДЯ наследственная предрасположенность не играет роли. Преимущественное значение в язвообразовании при стрессовых воздействиях, травмах, кровопотерях придается острой ишемии СО желудка и ДПК в условиях расстройства микроциркуляции, гиповолемии, плазмопотери и гипотонии с последующим нарушением биоэнергетики и окислительных процессов. Увеличение стрессовой продукции адренокортикотропных гормонов, кортикостероидов, катехоламинов, гистамина оказывает неблагоприятное действие на защитный барьер слизистой оболочки, усиливает кислотно-пептическую агрессию и нарушает гастродуоденальную моторику [10, 11, 20]. Возможно, фактором риска развития СГДЯ и гастропатий, связанных с приемом НПВП (НПВП-гастропатий), является также *Helicobacter pylori* [10, 12].

СГДЯ – недостаточно исследованная в сравнении с ЯБ патология, нередко не отделяемая от нее и в практической медицине. Причинно-следственная связь симптоматических язв с совершенно разными патологическими состояниями и заболеваниями организма и в то же время морфологическая однородность поражений в виде изъязвлений СО желудка и ДПК создает значительные трудности их разграничения как внутри данной группы, так и собственно с ЯБ. Этому способствует то обстоятельство, что МКБ-10 различий между ними не уточняет [1, 16].

СГДЯ отличают отсутствие хронического язвенного анамнеза, стертая клиническая картина, множественность острых изъязвлений, наклонность к кровотечениям [6, 9–11, 15]. Медикаментозные

язвы, как правило, характеризуются острым течением, чаще локализуются поверхностно в желудке и сочетаются с эрозивными процессами слизистой оболочки [14, 25, 26]. Эрозивно-язвенные поражения выступают как основная причина кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Показатели летальности при этом остаются на уровне 10%, а у лиц пожилого и старческого возраста в 5–7 раз превышают таковые у пациентов моложе 60 лет [8, 15, 27, 30].

Острота проблемы дифференцирования гастродуоденальных изъязвлений усугубляется тем, что частота ЯБ стала существенно снижаться в странах, использующих в лечении схемы антигеликобактерной терапии [27, 30]. В то же время наблюдается рост случаев отдельных видов СГДЯ, особенно лекарственного происхождения, входящих в настоящее время в понятие НПВП-гастропатий. Их актуальность возрастает в связи с постарением населения, все более широким применением НПВП в гериатрической практике [10, 22, 25]. В связи с успехами медицины множится число реанимационных и послеоперационных больных, имеющих наибольшие шансы возникновения у них стрессовых язв. Установление же нозологической принадлежности язв важно для прогнозирования их развития и отсюда адекватной профилактики при экстремальных ульцерогенных воздействиях, а также для определения лечебной тактики.

Повсеместно используемая «Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10-го пересмотра, изданная в 1992 г., на данный момент существенно устарела. Эта ситуация усугубляется тем обстоятельством, что в России МКБ становится руководством к действию лишь через несколько лет после ее принятия во всем мире. К тому же в настоящее время задерживается издание Всемирной организацией здравоохранения МКБ-11, и не факт, что проблема разграничения в ней различных по происхождению гастродуоденальных эрозивно-язвенных процессов будет разрешена до конца.

При рассмотрении в МКБ-10 используемых для шифровки язв рубрик К25–К27 XI класса «Болезни органов пищеварения» возникает много вопросов. Узаконенный за рубежом термин «пептическая язва» не предусматривает принятое в России подразделение желудочно-кишечных изъязвлений на собственно «язвенную болезнь» и «симптоматические гастродуоденальные язвы», хотя их различия признаются практически всеми отечественными гастроэнтерологами [4–6, 18, 24]. СГДЯ как отдельные нозологические формы или осложнения заболеваний согласно МКБ-10 не выделяются. Поэтому при установлении клинического диагноза, его кодировании и дальнейшей статистической обработке ЯБ и СГДЯ регистрируются совместно как «язва» соответствующей локализации (XI класс, К25–К26). Таким образом, разнородные по этиопатогенезу и нозологической принадлежности изъязвления сводятся в единую рубрику, что не отражает истинного положения дел. Все это обусловливает трудности в нозологическом разграничении гастродуоденальных язв, оформлении клинических и патологоанатомических диагнозов в медицинской документации, создает путаницу при статистической отчетности [1].

Стереотипность ответа человеческого организма в виде развития эрозивно-язвенных изменений в желудке и двенадцатиперстной кишке вследствие многих экстремальных воздействий ведет к тому, что стрессовые поражения по данным Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко составляют $^1/_3$ от числа всех симптоматических язв [10]. Однако XX класс МКБ-10 «Внешние причины заболеваемости и смертности» для кодирования СГДЯ практически не применяется. Стрессовые изъязвления как отдельные нозологические формы или осложнения ранений, массивных кровотечений, ожогов, отморожений, оперативных вмешательств, сепсиса согласно МКБ-10 не выделяются, поэтому их приходится кодировать как сопутствующие поражения в единых рубриках с ЯБ: К25–К26 [1, 16]. Это является одной из причин того, что многие врачи не прослеживают этиопатогенетическую связь острых язв с хирургическими операциями и медикаментозной терапией.

У больных с приобретенными заболеваниями сердца, в том числе с нарушениями ритма, частота развития эрозивно-язвенных процессов гастродуоденальной зоны достигает 30%, что, по мнению ряда авторов, обусловлено длительным ежедневным приемом ацетилсалициловой кислоты [28, 29]. У 30–40% пациентов, принимающих НПВП по поводу ревматических заболеваний, возникают гастралгии и диспептические явления, а в дальнейшем и эрозивно-язвенные изменения. В связи с этим предлагалось даже выделение симптоматических язв при ревматизме и ревматоидном артрите, хотя к ульцерации ведут не сами заболевания, а применение при них НПВП, о чем стало известно позднее [3, 4, 22].

Эрозивно-язвенные изменения лекарственного происхождения как проявление НПВП-гастропатий должны согласно логике регистрироваться в блоке «Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств» XX класса МКБ-10 под рубрикой Y45. Однако из-за неопределенности расшифровывающей ее значение формулировки («Аналгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении») на практике этого не происходит. К тому же недостаточная ориентированность врачей на изменение структуры причин язвообразования часто не позволяет им связать впервые воз-

никшие в жизни язвы с приемом аспирина, НПВП и других ульцерогенных медикаментов. Путаницу в определении нозологической принадлежности эрозивно-язвенных изменений вносит также общеизвестное положение о том, что прием НПВП способствует развитию ЯБ и одновременно может вызывать НПВП-гастропатии [7, 10, 22, 24].

В неопределенности номенклатурной классификации СГДЯ имеет значение то, что в их этиопатогенезе, как правило, участвует одновременно несколько механизмов. Некоторые лекарства, использующиеся в лечении всевозможных травм и заболеваний, способствуют язвообразованию и развитию желудочно-кишечных кровотечений. Таковы уже упомянутые НПВП, применяемые для обезболивания; назначаемые в различных клинических ситуациях глюкокортикостероиды; предотвращающие тромбэмболические осложнения антикоагулянты и антиагреганты, особенно аспирин [11, 22, 27–29]. Примером сочетанности ульцерогенных воздействий может быть инфаркт миокарда, сам являющийся стрессовым фактором, приводящим к ишемизации слизистой оболочки, при котором возможно развитие эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны как на фоне применения антикоагулянтов и антиагрегантов, так и без них. Однако среди осложнений инфаркта миокарда СГДЯ не числятся, обычно их появление клиницисты с медикаментозным влиянием также не связывают. Подобная многофакторность ульцерогенеза при многих заболеваниях способствует тому, что в формулировке и шифровке диагноза при развитии СГДЯ и лекарственных гастропатий практически не используются такие подрубрики XX класса МКБ-10, как Y42.0 — неблагоприятные реакции при терапевтическом применении глюкокортикоидов, Y44.2 — антикоагулянтов, Y45.1 — салицилатов. К тому же «неблагоприятные реакции» — чрезмерно расплывчатое понятие.

Вторичные гастродуоденальные изъязвления, возникающие на фоне других соматических заболеваний, также могут быть патогенетически с ними связаны. В последние годы уточнена роль атеросклероза аорты и ее абдоминальных ветвей, провоцирующего язвообразование вследствие нарушения кровоснабжения слизистой оболочки желудка и ДПК, снижения ее резистентности к кислотно-пептической агрессии [9, 23]. Ишемический фактор играет главную роль в возникновении так называемых «старческих» язв у пациентов старше 60 лет с атипичным клиническим течением болезни [12, 13, 24]. Нередко они крупного размера, носят хронический характер и образуются при атеросклеротическом поражении брюшного отдела аорты на фоне хронической недостаточности регионального кровообращения гастродуоденальной зоны [10, 13, 23]. Снижение сократительной способности миокарда у пожилых усугубляет нарушения микроциркуляции, способствуя язвообразованию [17]. Дополнительное значение может иметь и прием ульцерогенных медикаментов, впервые начатый в пожилом и старческом возрасте. В клиническом диагнозе «старческие» язвы могут позиционироваться как осложнение атеросклероза — трофические или вторичные язвы, но нередко ошибочно ставится диагноз «язвенная болезнь». Этому способствует отсутствие в МКБ-10 определенности местоположения ишемических язв желудка и ДПК при атеросклерозе [16].

Трофическими являются также эрозивно-язвенные процессы, осложняющие тяжелые диффузные заболевания печени, болезни сердца, почек, легких и другие, которые протекают с соответствующей органной недостаточностью [3]. В их развитии дополнительное значение может иметь применение системных глюкокортикостероидов, антиагрегантов и антикоагулянтов. В связи с тем что в классах МКБ-10, кодирующих болезни сердца, легких, печени и почек, не выделяются эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения, их регистрируют статистически как сопутствующее заболевание — K25 или K26, приравнивая таким образом к ЯБ.

В МКБ-10 в таких ситуациях предлагается на примере других заболеваний использовать двойной код. При этом необходимо шифровать основное состояние — в данном случае заболевание, вызвавшее ульцерацию, и другое состояние — «язву» соответствующей локализации, применяя необязательный добавочный код. Однако такой принцип ведет к потере их взаимосвязи, и вторичная язва предстает как сочетанная патология. К тому же слово «необязательный» предполагает необязательность действий, что приводит к утрате истинной статистики по симптоматическим язвам. С нашей точки зрения, более точно отражало бы причинно-следственную связь язвообразования и основного заболевания предлагаемая в той же МКБ-10 двойная система кодирования со значками «крестик» (+), обозначающий основную болезнь, и «звездочка» (*) — дополнительный код, отражающий ее проявление или осложнение, являющееся самостоятельной причиной для оказания медицинской помощи [16]. Другим вариантом кодирования СГДЯ и НПВП-гастропатий могло бы быть дополнительное введение в рубрики K25–K26 четырехзначных подрубрик, обозначивших вторичный характер язвы. Но при эрозивно-язвенных поражениях такие варианты не предусмотрены. Выходу из создавшегося положения способствовало бы введение дополнений в новую редакцию МКБ.

Расширяется группа эрозивно-язвенных процессов эндокринного происхождения. Синдром Золлингера–Эллисона, главным проявлением которого является рецидивирующее язвообразо-

вание, имеет в МКБ-10 собственную подрубрику для шифровки в IV классе – E16.8, что позволяет четко разграничить его с ЯБ статистически. Однако клинически их дифференцировка нередко затруднительна, в результате нераспознанные случаи этого заболевания также часто относят к пептической язве [32]. Помимо давно известных улцераций при гастриноме и гиперпаратиреозе появляются новые сведения об эндокринной патологии. При многолетнем наблюдении за больными сахарным диабетом I типа с изначально интактной гастродуоденальной зоной установлено быстрое формирование у них диабетической гастропатии, которая проходит этапы атрофического гастрита, развития эрозий и язв [21]. Выявлена также взаимосвязь эрозивно-язвенных изменений желудка, ДПК и субклинического гипотиреоза с узлообразованием [19].

В России имеется устойчивая тенденция к росту числа больных с кровоточащими язвами, что обусловлено увеличением количества СГДЯ [8, 9, 15]. В то же время не все хирурги разделяют ЯБ и СГДЯ как разные по нозологической принадлежности причины кровотечений из верхних отделов ЖКТ [8]. Ряд случаев СГДЯ, при которых развивается желудочно-кишечное кровотечение, проходят в XI классе под рубрикой K92 без уточнения его происхождения, что принято в хирургической практике. Для острого геморрагического (эрозивного) гастрита с кровотечением, в том числе вызванного аспирином, в XI классе должен использоваться шифр K29.0, который в медицинской отчетности при поражении, индуцированном ацетилсалициловой кислотой, применяется редко.

Ситуация, когда клинические диагнозы и статистические данные не отражают истинной распространенности СГДЯ и НПВП-гастропатий, ведет к тому, что значительная их часть не учитывается, в связи с чем методы дифференцированного лечения и профилактики недостаточно разработаны.

Таким образом, наиболее известные отечественные клинические классификации язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки ориентируют врачей и медицинских статистиков на существование СГДЯ, отдельных от ЯБ. Однако клиницисты, правильно распознающие СГДЯ, вынуждены зашифровывать их соответственно рубрикации МКБ-10, во многом не отражающей истинной картины по подразделению эрозивно-язвенных процессов. Это связано с тем, что МКБ-10 не акцентирована на симптоматических вариантах язв, а существование НПВП-гастропатий признает косвенно.

Назрела проблема пересмотра международной статистической классификации гастродуоденальных язв, которая требует прежде всего определения их нозологической принадлежности. Стереотипной реакцией организма человека в ответ на разнообразные воздействия являются эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Все более глубокое дифференцирование их этиопатогенеза и снижение частоты ЯБ в связи с тенденцией к эрадикации *Helicobacter pylori*, по-видимому, и далее будет способствовать выделению из большой группы пептических язв другой патологии. Это приведет к четкому определению положения СГДЯ и НПВП-гастропатий в классификациях, улучшению их диагностики, разработке этиотропного и патогенетического направлений лечения больных с гастродуоденальными изъязвлениями, совершенствованию методов их профилактики, уточнению медицинской статистической отчетности.

Список литературы

1. *Аргунова И.А., Семионенкова Н.В.* Трудности классификации, лечения и профилактики стрессовых гастродуоденальных язв // Современные проблемы медицинского обеспечения обороны и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций / Под ред. *А.Н. Наконечного*. – Смоленск: СГМА, 2007. – С. 5–9.
2. *Банщик Н.Л., Госманова Т.С.* Гипербарическая оксигенация в гастроэнтерологии // Гипербарическая физиология и медицина. – 1995. – № 2. – С. 17–19.
3. *Гребенев А.Л., Шептулин А.А.* Некоторые соображения по поводу классификации язвенной болезни // Клин. мед. – 1989. – № 1. – С. 142–145.
4. *Гребенев А.Л., Шептулин А.А.* Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. *Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева*. – Т. 1. Болезни пищевода и желудка. – М.: Медицина, 1995. – С. 534–550.
5. *Григорьев П.Я.* Классификация и номенклатура гастродуоденальных язв // Язвенная болезнь: современные представления об этиологии, диагностике и лечении. – М., 1990. – С. 9–16.
6. *Григорьев П.Я., Яковенко А.В.* Клиническая гастроэнтерология: Учебник для медицинских вузов. – 3-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 768 с.
7. *Дегтярева И.И.* Язвенная болезнь // Клиническая гастроэнтерология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 70–148.
8. *Доброквашин С.* Гастродуоденальные кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Мед. газета. – 2007. – Вып. № 59 (1319). – № 88. – С. 8–9.
9. *Забродин О.Н.* Стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Интенсивная терапия угрожающих состояний. – СПб: Медицинское издательство, 2002. – С. 190–195.
10. *Калинин А.В.* Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 22–31.
11. *Комаров Ф.И., Калинин А.В., Рапопорт С.И.* Симптоматические гастродуоденальные язвы // Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. В 4 т. / Под ред. *Ф.И. Комарова*. – Т. 3. Болезни органов пищеварения – М.: Медицина, 2003. – С. 89–100.

12. *Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я.* и др. Терапия кислотозависимых заболеваний // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 4. – С. 3–18.
13. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А.* Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. – М.: Анахарсис, 2003. – 136 с.
14. *Лапина Т.Л.* Фармакологические основы антисекреторной терапии // Болезни органов пищеварения. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 23–27.
15. *Маев И.В., Самсонов А.А., Вьючнова Е.С.* Желудочно-кишечные кровотечения: современные методы лечения // Фарматека. – 2004. – № 5. – С. 1–6.
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10 пересмотр: пер. с англ. – В 2 т. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1995.
17. *Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Морозов И.А.* и др. Клинические и морфологические особенности язвенной болезни у пожилых больных с артериальной гипертонией // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 1. – С. 130–131.
18. *Пиманов С.И.* Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: Руководство для врачей. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.
19. *Савина Л.В., Баянова И.В.* Структурно-функциональная характеристика щитовидной железы при эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 1. – С. 177.
20. *Уголев А.М., Радбиль О.С.* Гормоны пищеварительной системы: Физиология, патология, теория функциональных блоков. – М.: Наука, 1995. – 238 с.
21. *Чернышова Т.Е., Курникова И.А., Захарова Т.И., Бакирова Н.М.* Этапы формирования диабетической гастропатии // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 1. – С. 138–139.
22. *Шептулин А.А.* Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: факторы риска, лечение, профилактика // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 1. – С. 27–31.
23. *Щупакова А.Н.* Клинико-диагностическое значение атеросклероза брюшной аорты и непарных висцеральных артерий у больных с гастродуоденальными язвами. Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Смоленск, 1998. – 16 с.
24. *Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П.* Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 376 с.
25. *Ярустовский М.Б., Шипова Е.А., Кокарева А.В., Хайдурова Т.К.* Эффективность применения антисекреторных препаратов в лечении острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных с приобретенными заболеваниями сердца // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 6. – С. 33–38.
26. *Agrawal N., Aziz R.* Prevention of gastrointestinal complications associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // J. Rheumata. – 1998. – Vol. 51 (suppl.). – P. 17–20.
27. *Chan F.K.L., Chung S.C.S., Suen B.Y.* et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen // N. Engl. J. Med. – 2001. – N 344. – P. 967–973.
28. *Garcia-Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S., de Abajo F.L.* Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – N 52. – P. 563–571.
29. *Laheij R.J.F., Jansen J.B.M.J., Verbeek A.L.M., Verheugt F.W.A. Helicobacter pylori* infection as a risk factor for gastrointestinal symptoms in patients using aspirin to prevent ischemic heart disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – N 15. – P. 1055–1059.
30. *Vergara M., Casellas F., Saperas E.* et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents reccurence from peptic ulcer haemorrhage // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – N 12. – P. 733–737.
31. *Wormsley K.G.* Association between duodenal ulcer and other diseases // Scand. J. Gastroenterol. – 1980. – Vol. 15 (suppl. 63). – P. 27–35.
32. *Zollinger H., Ellison E., O'Dorison T.* et al. Thirty years experience with gastrinoma // World J. Surg. – 1984. – Vol. 8. – P. 427–435.

УДК 616.345-002-07:616.153.1-074

Содержание пируваткиназы типа М2 (М2-РК) в плазме крови больных воспалительными заболеваниями толстой кишки

Е.А. Конович, И.Л. Халиф

(Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий)

Contents of plasma M2-pyruvate kinase (M2-PK) in patients with inflammatory bowel diseases

Ye.A. Konovich, I.L. Khalif

Цель исследования. Определение уровня *М2-пируваткиназы* (М2-РК) у больных *язвенным колитом* (ЯК) и *болезнью Крона* (БК) и его зависимости от характера течения и клинико-эндоскопической активности заболевания.

Материал и методы. Обследованы 70 пациентов: 42 – с ЯК, 15 – с БК, 13 – с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК) и 10 здоровых лиц. Концентрацию М2-РК в плазме крови определяли твердофазным сэндвич методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «ScheBo» (Германия).

Результаты. Уровень М2-РК у больных ЯК, БК, СРК и здоровых лиц составил соответственно 29,1±3,0, 17,3±1,5, 7,9±1,6 и 7,0±1,5 ед./мл ($p<0,05$ – для ЯК и БК в сравнении с СРК и контрольной группой и для ЯК в сравнении с БК). Уровень М2-РК значительно повышался у больных с тяжелой (45,9±6,4 ед./мл) и среднетяжелой (20,9±3,2 ед./мл) формами ЯК, включая пациентов, резистентных к стероидной терапии (61,5±6,2 ед./мл), по сравнению с больными в стадии ремиссии (11,0±1,8 ед./мл, $p<0,05$) и у пациентов с хроническим непрерывным течением по сравнению с хроническим рецидивирующим течением (40,3±5,0 и 22,7±3,8 ед./мл, $p<0,05$). Уровень М2-РК имел выраженную тенденцию к повышению с усилением эндоскопической активности ЯК.

Aim of investigation. Assessment of M2-*pyruvate kinase level* (M2-PK) at patients with *ulcerative colitis* (UC) and *Crohn's disease* (CD) and its relation to course, clinical and endoscopical activity of disease.

Material and methods. Overall 70 patients were investigated: 42 – with UC, 15 – with CD, 13 – with *irritable bowel syndrome* (IBS) and 10 healthy patients. Blood plasma concentration of M2-PK was determined by solid-phase sandwich method of enzyme-linked immunoassay with application of «ScheBo» (Germany) test-systems.

Results. The level of M2-PK in patients with UC, CD, IBS and healthy persons was 29,1±3,0, 17,3±1,5, 7,9±1,6 and 7,0±1,5 U/ml respectively ($p<0,05$ – for UC and CD in comparison to IBS and control group and for UC in comparison to CD). The level of M2-PK considerably raised in patients with severe (45,9±6,4 U/ml) and moderate (20,9±3,2 U/ml) UC, including steroid-resistant patients (61,5±6,2 U/ml), in comparison to patients in remission (11,0±1,8 U/ml, $p<0,05$) and at patients with chronic continuous course in comparison to chronic relapsing course (40,3±5,0 and 22,7±3,8 U/ml, $p<0,05$). The level of M2-PK had the strong tendency to increase with progression of endoscopic activity of UC. Increase of M2-PK concentration ($M\pm\sigma$ of the control group, $p<0,05$) was observed in 76,2% of UC patients, at 73,3% of patients with CD and in 15,4% of patients with IBS.

Конович Евгений Аронович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Государственного научного центра колопроктологии Росмедтехнологий. Контактная информация для переписки: gnck@tsr.ru; 123423, Москва, ул. Салям Адиля, 2. ГНЦ колопроктологии

Халиф Игорь Львович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-организационной работе Государственного научного центра колопроктологии

Увеличение концентрации М2-РК (M±σ контрольной группы, p<0,05) наблюдалось у 76,2% больных ЯК, у 73,3% больных БК и у 15,4% пациентов с СРК.

Выводы. Содержание М2-РК в крови больных ЯК и БК значительно возрастает. Повышение уровня М2-РК у больных ЯК ассоциировано с усилением клинико-эндоскопической активности, хроническим непрерывным течением и резистентностью к стероидной терапии.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, М2-пируваткиназа.

Conclusions. Blood level of M2-PK of patients with UC and CD increases considerably. Elevation of M2-PK level at patients with UC is associated to enhancement of clinical and endoscopical activity, chronic continuous course and steroid-resistance.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, M2-pyruvate kinase.

Пируваткиназа, ключевой фермент гликолиза, присутствует в различных тканях в виде определенных изоформ, имеющих тетрамерную структуру (типы L, R, M1 и M2). В активно пролиферирующих и опухолевых клетках пируваткиназа продуцируется в форме димера, обозначаемого как М2-РК (tumor M2-pyruvate kinase) [6, 9, 15]. Антигенная специфичность М2-РК и увеличение ее концентрации в крови и кале онкологических больных явились основанием для изучения М2-РК в качестве онкомаркёра: у больных с опухолями легкого, почки, молочной железы и желудочно-кишечного тракта чувствительность и специфичность метода составили соответственно 60–80% и 80–90% [2, 8, 14, 18, 21]. В последующем установлено, что повышение уровня М2-РК наблюдается также при некоторых неопухолевых заболеваниях, включая острые и хронические воспалительные процессы, заболевания сердца, сахарный диабет и др. [3, 16–18, 20, 23]. Первые публикации данных по *язвенному колиту* (ЯК) и *болезни Крона* (БК) показали возможность использования теста для дифференциации органических и функциональных заболеваний толстой кишки, активного воспалительного процесса и его ремиссии [4, 5, 7, 11].

Исследования последних лет значительно развили представления о роли изменений врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Полученные сведения подтверждают гипотезу о генетической обусловленности нарушений иммунорегуляции в слизистой оболочке кишечника и отмене толерантности к нормальной микрофлоре [22, 24]. Интенсивно изучаются механизмы взаимодействия микрофлоры в виде ее патоген-ассоциированных молекулярных паттернов с рецепторами клеток, включая систему toll-подобных рецепторов [19, 22]. Показано, что воспалительный процесс является следствием нарушений взаимодействия врожденного иммунитета с адаптивным иммунным ответом, включая дисбаланс основных типов эффекторных клеток (Th1-, Th-2-клетки, Т-регуляторные клетки, NK-клетки и др.) Активация различных типов клеток адаптивного иммунитета при ЯК (Th2- и NK Т-клетки) и БК (Th1- и Th17-клетки) опосредуется различными системами цитокинов [10, 13, 26]. Исследования критериев активности воспаления, дифференциальной диагностики и прогнозирования рецидива воспалительного процесса являются актуальными вопросами в проблеме воспалительных заболеваний кишечника.

В связи с изложенным **цель** настоящей работы состояла в изучении уровня М2-РК в крови больных ЯК и БК в зависимости от характера течения и клинико-эндоскопических параметров воспалительного процесса.

Материал и методы исследования

В течение 2009–2010 гг. обследовали 70 больных, находившихся на лечении в ГНЦ колопроктологии: у 42 диагностирован ЯК, у 15 – БК и у 13 – *синдром раздраженного кишечника* (СРК). 10 здоровых лиц были обследованы в качестве контрольной группы. Диагноз устанавливали на основании данных клинико-инструментальных исследований (эндоскопического, ультразвукового, рентгенологического и морфологического) в соответствии с международными критериями заболеваний [1].

Среди 42 больных ЯК женщин было 25, мужчин – 17, средний возраст – 42,6±1,8 года (17–68 лет). Длительность ЯК составила 6,7±1,3 года (6 мес. – 35 лет). Тотальное поражение толстой кишки выявлено у 35 пациентов, левосторонний колит – у 7. Среднетяжелая и тяжелая формы заболевания диагностированы соответственно у 17 и 15 больных, клинико-эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 10. В группе пациентов с активным ЯК хроническое непрерывное течение отмечено у 21, хроническое рецидивирующее течение – у 11.

Среди 15 больных БК женщин было 8, мужчин – 7. Средний возраст – 31,5±3,2 года (16–58 лет). Длительность заболевания составила 8,8±1,3 года (1,5 года – 19 лет). Поражение толстой кишки наблюдалось у 12 человек, илеоколит – у 3. Воспалительная (нестриктурирующая и

непенетрирующая) форма БК диагностирована у 11, пенетрирующая форма – у 2 и стриктурирующая – у 2. Перианальные поражения были обнаружены у 10 пациентов. У всех больных в соответствии с индексом Беста зарегистрирована активная форма заболевания [1].

Концентрацию М2-РК в плазме крови определяли твердофазным сэндвич методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «ScheBo» (Германия). В лунки планшета для иммуноферментного анализа, содержащие моноклональные антитела 1-го типа, специфичные к М2-РК, вносили стандартные растворы М2-РК и исследуемые образцы плазмы. М2-РК стандартных растворов и плазмы связывается с антителами и, таким образом, иммобилизуется на планшете. На следующем этапе вносили моноклональные антитела 2-го типа, конъюгированные с биотином, которые связываются с иммобилизированной на предыдущем этапе М2-РК. Далее проводили инкубацию с конъюгатом пероксидазы со стрептавидином, который соединяется с биотином антител 2-го типа. На заключительном этапе активность связавшейся пероксидазы определяли по интенсивности окисления субстрата – ТМБ (тетра-метил бензидина). Результат реакции регистрировали на иммуноферментном фотометре «ЭФОС 9305» (Россия).

Для статистического анализа использовали критерии *t* Стьюдента и Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты определения уровня М2-РК в плазме представлены в табл. 1, из которой видно, что концентрация М2-РК значительно увеличивается у больных ЯК и БК по сравнению с больными СРК и здоровыми лицами. У больных ЯК содержание М2-РК выше, чем у больных БК ($p<0,05$).

Уровень М2-РК при ЯК увеличивался с усилением клинической активности: он был достоверно выше у пациентов с активной формой болезни (32,6±3,6 ед./мл) по сравнению с больными в фазе ремиссии (11,0±1,8 ед./мл, $p<0,05$) и при тяжелом течении ЯК (45,9±6,4 ед./мл) по сравнению со среднетяжелым (20,9±3,2 ед./мл, $p<0,05$). Концентрация М2-РК была значительно более высокой при тотальном колите (37,3±5,0 ед./мл), чем при левостороннем поражении (20,2±5,6 ед./мл, $p<0,05$) и при хроническом непрерывном течении (40,3±5,0 ед./мл) по сравнению с хроническим рецидивирующим (22,7±3,8 ед./мл, $p<0,05$) – табл. 2.

Среди больных тотальным ЯК выраженная и умеренная эндоскопическая активность воспалительного процесса наблюдалась в 9 и 23 случаях соответственно. При выраженной активности воспаления по сравнению с умеренной отмечена четкая тенденция к увеличению содержания М2-РК: 48,2±9,5 и 27,8±4,4 ед./мл соответственно ($p>0,05$).

В целом повышение уровня М2-РК в плазме при ЯК, БК, СРК (>M±σ контрольной группы,

Таблица 1

Уровень М2-РК пируваткиназы у больных воспалительными заболеваниями толстой кишки (ед./мл)

Язвенный колит (n=42)	Болезнь Крона (n=15)	Синдром раздраженного кишечника (n=13)	Контрольная группа (n=10)
29,1±3,0* (0–84)	17,3±1,5** (8,6–26)	7,9±1,6 (4,0–15)	7,0±1,5 (0–14)

* $p<0,05$ – между группами больных ЯК и БК, ЯК и СРК, ЯК и контрольной группой;
** $p<0,05$ – между группами больных БК и СРК, БК и контрольной группой.

Таблица 2

Уровень М2-РК пируваткиназы в зависимости от степени тяжести, протяженности поражения толстой кишки и характера течения язвенного колита

Уровень М2-РК (ед./мл)	Степень тяжести			Протяженность поражения		Характер течения		Контрольная группа
n=42	тяжелая n=15	средне-тяжелая n=17	ремиссия n=10	тотальная n=24	левосторонняя n=8	хроническое непрерывное n=21	хроническое рецидивирующее n=11	n=10
29,1±3,0 (0–84)	45,9±6,4* (0–84)	20,9±3,2* (4,5–50)	11,0±1,8 (4,5–21)	37,3±5,0* (0–84)	20,2±5,6 (4,5–42)	40,3±5,0* (0–84)	22,7±3,8 (6,8–45)	7,0±1,5 (0–14)

*$p<0,05$ при сравнении подгрупп больных с тяжелой и среднетяжелой формами ЯК; при сравнении этих подгрупп с больными в фазе ремиссии и контрольной группой; подгрупп с тотальным и левосторонним ЯК; при сравнении больных с хроническим непрерывным и хроническим рецидивирующим течением.

уровень значимости $p<0,05$) наблюдалось у 32 из 42 (76,2%), у 11 из 15 (73,3%) и у 2 из 13 (15,4%) больных соответственно.

У 8 больных с тяжелой формой ЯК в связи с неэффективностью консервативной терапии были выполнены хирургические операции: колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки (5) и субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илео- и сигмостом (3). При обследовании до операции уровень М2-РК у этих больных составил 61,5±6,2 (37–84) ед./мл, что значительно превышало ее уровень у пациентов с тяжелой формой, чувствительных к стероидной терапии – 25,1±8,0 (0–45) ед./мл ($p<0,05$).

Таким образом, сказанное свидетельствует о том, что уровень М2-РК при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки (ЯК и БК) существенно повышается по сравнению с СРК как заболеванием неорганической природы и по сравнению со здоровыми лицами. Концентрация М2-РК возрастает с усилением агрессивности течения ЯК – клинико-эндоскопической активности и резистентности к стероидной терапии.

Полученные нами результаты согласуются с проведенными в последние годы исследованиями уровня М2-РК в кале. Увеличение концентрации фермента наблюдалось в 70–95% случаев [4, 5, 11]: у больных ЯК и БК при активном воспалении оно составляло 40,0 (6,2–87) ед./мл и 30,0 (8–70) ед./мл соответственно, при неактивном воспалительном процессе – 1,2 (0–2,4) ед./мл и 0,55 (0–1,7) ед./мл [4]. Показано также, что фекальная М2-РК является чувствительным маркёром воспаления резервуара (поушита), развивающегося как осложнение после хирургического лечения больных ЯК [12, 25].

Предпочтение фекальному тесту как неинвазивному методу отдается при обследовании детей [5]. Вместе с тем кал как субстрат количественных исследований является более трудным объектом стандартизации по сравнению с плазмой, особенно при диарее, которая наблюдается у большинства больных с активным ЯК. Поэтому выбор субстрата определения М2-РК с учетом клинической ситуации может быть сделан после проведения соответствующих сравнительных исследований.

Представленные данные расширяют спектр органических заболеваний толстой кишки (рак, ЯК, БК), при которых выявляется увеличение содержания М2-РК-пируваткиназы в крови больных, и подтверждают ее ценность как критерия клинико-эндоскопической активности воспалительного процесса.

Заключение

В результате проведенных исследований выявлено увеличение в плазме крови больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки концентрации М2-пируваткиназы, которая составила 29,1±3,0 ед./мл у пациентов с ЯК, 17,3±1,5 ед./мл – с БК, 7,9±1,6 ед./мл – с СРК и 7,0±1,5 ед./мл – у здоровых лиц. Уровень М2-РК значительно повышался при активном ЯК в его среднетяжелой (20,9±3,2 ед./мл) и тяжелой (45,9±6,4 ед./мл) формах, включая больных, резистентных к стероидной терапии (61,5±6,2 ед./мл), по сравнению с пациентами в стадии ремиссии (11,0±1,8 ед./мл), а также при хроническом непрерывном течении болезни (40,3±5,0 ед./мл) по сравнению с рецидивирующим течением (22,7±3,8 ед./мл). Увеличение концентрации М2-РК наблюдалось у 76,2, 73,3 и 15,4% больных ЯК, БК и СРК соответственно.

Список литературы

1. *Михайлова Т.Л., Халиф И.Л.* Язвенный колит. Болезнь Крона. Клиническая характеристика // Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа.* – М.: Миклош, 2008. – С. 136–155.
2. *Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Хомяков В.М.* и др. Динамика содержания в плазме крови опухолевой пируваткиназы М2-типа (TuM2-PK) на этапах диагноостики, лечения и мониторинга больных колоректальным раком // Рос. онкол. журн. – 2007. – № 5. – С. 9–12.
3. *Cerwenca H., Aigner R., Bacher H.* et al. TUM2-PK (pyruvate kinase type tumor M2), CA19-9 and CEA in patients with benign, malignant and metastasizing pancreatic lesions // Anticancer Res. – 1999. – Vol. 19. – P. 849–852.
4. *Chung-Faye G., Hayee B., Maestranzi S.* et al. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation // Inflamm. Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13. – P. 1374–1378.
5. *Czub E., Herzig K.H., Szaflarska-Popawska A.* et al. Fecal pyruvate kinase:a potential new marker for intestinal inflammation in chidren with inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, N 10. – P. 1147–1150.
6. *Eigenbrodt E., Reinacher M., Scheefers-Borchel U.* et al. Double role for pyruvate kinase type M2 in the expansion of phosphometabolite pools found in tumor cells // Critical Rev. Oncogenesis. – 1992. – Vol. 3. – P. 91–115.
7. *Ewald T., Toepler M., Akinci A.* et al. Pyruvate kinase M2 (tumor M2-PK) as a screening tool for colorectal cancer (CRC). A review of current published data // Z. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 43, N 12. – P. 1313–1317.
8. *Hang U., Hundt S., Brenner H.* Sensitivity and specificity of faecal tumour M2-pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study // Br. J. Cancer. – 2008. – Vol. 99, N 1. – P. 133–135.
9. *Ibsen K.H., Orlando R.A., Garrat K.N.* et al. Expression of multimolecular forms of pyruvate kinase in normal, benign and malignant human breast tissue // Cancer Res. – 1982. – Vol. 42. – P. 888–892.
10. *Izcue A., Coombes J.L., Powrie F.* Regulatory lymphocytes and intestinal Inflammation // Annu. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 27. – P. 313–338.
11. *Jeffery J., Lewis S.J., Ayling R.M.* Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders

// Inflamm. Bowel Dis. — 2009. — Vol. 15, N 11. — P. 1630–1634.
12. *Johnson M.W., Maestranzi S., Duffy A.M.* et al. Faecal M2-pyruvate kinase: a novel noninvasive marker of ileal pouch inflammation // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 21, N 5. — P. 544–550.
13. *Kobayashi T., Okamoto S., Hisamatsu T.* et al. IL-23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1682–1689.
14. *Luftner D., Mesterharm J., Akrivakis C.* et al. Tumor Type M2-pyruvate kinase expression in advanced breast cancer // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20. — P. 5077–5082.
15. *Mazurek S., Grimm H., Oehmke M.* et al. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumor cells // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20. — P. 5151–5154.
16. *Oremek G., Muller R., Sapoutzis N., Wigand R.* Pyruvate kinase type tumor M2 plasma levels in patients afflicted with rheumatic diseases // Anticancer Res. — 2003. — Vol. 23. — P. 1131–1134.
17. *Oremek G., Rutner F., Sapoutzis N., Sauer-Eppel H.* Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy // Anticancer Res. — 2003. — Vol. 23. — P. 1155–1158.
18. *Oremek G., Sapoutzis N., Kramer W.* et al. Value of tumor M2 (Tu M2-PK) in patients with renal carcinoma // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20. — P. 5095–5098.
19. *Rakoff-Nahoum S., Hao L., Medzhitov R.* Role of toll-like receptors in spontaneous commensal-dependent colitis // Immunity. — 2006. — Vol. 25. — P. 319–329.
20. *Schneider J., Morr H., Velcovsky H.* et al. Quantitative detection of tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases // Cancer Detect. Prev. — 2000. — Vol. 24, N 6. — P. 531–535.
21. *Schneider J., Velcovsky H., Morr H.* et al. Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NCE and SCC in the diagnosis of lung cancer // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20. — P. 5053–5058.
22. *Shih D.Q., Targan S.R.* Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 390–400.
23. *Staib P., Hoffmann M., Schinkothe T.* Plasma levels of tumor M2-pyruvate kinase should not be used as a tumor marker for hematological malignancies and solid tumors // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44, N 1. — P. 28–31.
24. *Strober W., Fuss I., Mannon P.* The fundamental basis of inflammatory bowel disease // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 514–521.
25. *Walkowiak J., Banasiewicz T., Krokowicz P.* et al. Fecal pyruvate kinase (M2-PK): a new predictor for inflammation and severity of pouchitis // Scand. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 40, N 12. — P. 1493–1494.
26. *Zenewicz L.A., Antov A., Flawell R.A.* CD4 T-cell differentiation and Inflammatory bowel disease // Trends Mol. Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 199–207.

УДК 616.34-007.274-089

Внебрюшинное закрытие наружных кишечных свищей

Е.Ю. Левчик, С.А. Воробьёв, В.Н. Климушев

(ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург)

Extraabdominal closure of external intestinal fistulas

Ye. Yu. Levchik, S.A. Vorob'yev, V.N. Klimushev

Цель исследования. Сравнительное изучение непосредственных результатов внебрюшинных и внутрибрюшинных восстановительных операций у 98 пациентов со сформированными свищами тонкой и толстой кишки.

Материал и методы. В открытом проспективном контролируемом исследовании изучены результаты внебрюшинных (37) и внутрибрюшинных (59) восстановительных вмешательств у пациентов со сформированными наружными кишечными свищами, оперированных в отделении хирургической инфекции № 2 ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» с 01.01.2002 г. по 31.12.2009 г.

Результаты и выводы. Частота рецидивов кишечных фистул, инфекционных раневых осложнений после выполнения восстановительных вмешательств из внебрюшинных разрезов не отличалась от частоты аналогичных осложнений после операций из лапаротомных доступов. Жизнеопасные осложнения наблюдались только после восстановительных операций из внутрибрюшинных операционных доступов.

Ключевые слова: наружные кишечные свищи, внебрюшинное закрытие.

Aim of investigation. A comparative study of short-term results of extra- and intraperitoneal plastic operations in 98 patients with formed fistulas of small and large intestine.

Material and methods. In the open prospective controlled study results of extraabdominal (37) and intraperitoneal (59) restorative operations at patients with formed external intestinal fistulas, operated in department of surgical infection #2 of the health department «Sverdlovsk regional hospital #1» from 01.01.2002 to 31.12.2009 were investigated.

Results and conclusions. Frequency of intestinal fistulas relapses, wound infection after restorative surgery by extraabdominal approach did not differ from morbidity of operations with laparotomy incisions. Life-threatening complications were observed only after restorative operations with intraperitoneal operative approaches.

Key words: external intestinal fistulas, extraabdominal closure.

Левчик Евгений Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий гнойного хирургического отделения № 2 Свердловской областной клинической больницы № 1, Екатеринбург. Контактная информация для переписки: levchik@2-u.ru; 620066, г. Екатеринбург, ул. Академическая, д. 9, кв. 25

Воробьёв Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург гнойного хирургического отделения № 2 Свердловской областной клинической больницы № 1, Екатеринбург. Контактная информация для переписки: vorobyov.sergej2011@yandex.ru; 620149, г. Екатеринбург, ул. Онуфриева, д. 26/2, кв. 35

Климушев Владимир Николаевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической службе Свердловской областной клинической больницы № 1, Екатеринбург. Контактная информация для переписки: vnk@okb1.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Хирургическое лечение больных с наружными кишечными свищами остается актуальной проблемой хирургии [2]. Преимуществам внебрюшинных восстановительных вмешательств у пациентов со сформированными кишечными свищами (низкие показатели послеоперационной летальности и жизнеопасных инфекционных осложнений) многие авторы противопоставляют высокую частоту рецидивов кишечных фистул [1]. Рядом исследователей обоснованы показания и противопоказания, технические приемы внебрюшинного закрытия свищей кишечника, позволяющие снизить частоту их рецидивирования и инфекционных осложнений области хирургического вмешательства [3]. В доступной литературе мы не встретили публикаций, посвященных сравнительному изучению результатов внебрюшинного и внутрибрюшинного закрытия кишечных фистул, выполненного с учетом этих обстоятельств.

Целью работы было сравнительное изучение непосредственных результатов внебрюшинных и внутрибрюшинных восстановительных операций у пациентов со сформированными свищами тонкой и толстой кишки.

Материал и методы исследования

Выполнено открытое проспективное контролируемое изучение результатов внебрюшинных и внутрибрюшинных вмешательств у 96 из 152 пациентов со сформированными кишечными свищами, оперированных в отделении хирургической инфекции № 2 ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» с 01.01.2002 г. по 31.12.2009 г.

У всех пациентов изучали анамнез заболевания, выполняли комплекс клинических, лабораторных, электрофизиологических, инструментальных (рентгеноскопия органов грудной полости, фистулография, ирригография) исследований. По показаниям изучали продвижение контрастного вещества по кишечнику, применяли фиброгастродуоденоскопию, сонографию и компьютерную томографию брюшной полости и забрюшинного пространства. Перед оперативным лечением все больные консультированы терапевтом, по показаниям – другими специалистами. Для регистрации полученных данных и в расчетах использовали количественные параметры, а также номинальную и порядковую шкалы.

Статистический анализ выполнили на ПЭВМ с использованием табличного процессора Excel из пакета MS Office XP (Microsoft corp., USA, 2008). Для межгрупповых сравнений применяли параметрические критерии Стьюдента (t), Фишера (ϕ), непараметрический точный метод Фишера, при $p<0,05$.

В работе использовали классификацию кишечных свищей по Т.П. Макаренко, А.В. Богданову (1986) [4].

В зависимости от типа операционного доступа были выделены 2 группы сравнения. В *основную группу* вошли 37 из 152 пациентов, которым выполнили внебрюшинные вмешательства, в *контрольную группу* – 59 больных, оперированных из окаймляющего наружное отверстие свища лапаротомного доступа. В контрольную группу не вошли 56 пациентов, у которых свищи закрывали из внутрибрюшинных доступов в стороне от их наружных отверстий или из продолженных в длину окаймляющих разрезов.

Показаниями к внебрюшинному закрытию тонко- и толстокишечных свищей считали: 1) неполные по функции губовидные и трубчатые (пристеночные) свищи; 2) губовидные, полные по функции, двуствольные раздельные свищи, выведенные в одной анатомической области брюшной стенки [3].

Внебрюшинное закрытие кишечных фистул считали противопоказанным при: 1) механических нарушениях проходимости отводящих от свища отделов кишечника; 2) наличии выступающей шпоры свища; 3) рецидивных свищах; 4) несформированных фистулах; 5) сроках менее 30 сут существования свищей или после выполнения других операций в данной анатомической области живота.

У всех пациентов основной группы стенку кишки со свищом мобилизовали до париетальной брюшины, пересекали кишку с отсечением наружного отверстия свища с последующим ушиванием раны кишечной стенки или наложением межкишечного соустья по типу «конец в конец» двухрядным швом. Над ушитой стенкой кишки отдельными швами соединяли края апоневроза, покровные ткани брюшной стенки. Профилактическое дренирование послеоперационных ран не использовали.

Оперативное лечение больных контрольной группы выполняли из окаймляющих наружные отверстия свищей операционных доступов в пределах одной анатомической области брюшной полости. Раны кишечной стенки также ушивали двухрядным швом или накладывали двухрядные межкишечные анастомозы. Профилактическое дренирование брюшной полости и операционных ран не применяли.

Пациентам обеих групп за 15–30 мин до начала операции проводили антибиотикопрофилактику однократным внутривенным введением защищенных аминопенициллинов (амоксициллина клавуланат 1,2 г) или цефалоспоринов I поколения (цефазолин 1–2 г) с 500 мг метронидазола.

Демографическая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1, из которой видно, что среди оперированных преобладали

Таблица 1

Пол и возраст пациентов в основной и контрольной группах, абс. число (%)

Пол и возраст	Группа пациентов		p
	контрольная, n_2=59	основная, n_1=37	
Мужчины	35 (59,3)	22 (59,5)	>0,2
Женщины	24 (40,7)	15 (40,5)	>0,2
Возраст, M±σ	47,2±11,1	44,6±13,4	>0,2

Таблица 2

Локализация свищей у больных основной и контрольной групп, абс. число (%)

Локализация свищей	Группа пациентов		p
	контрольная, n_2=59	основная, n_1=37	
Тонкая кишка	46 (78,0)	30 (81,1)	>0,2
Толстая кишка	13 (22,0)	7 (18,9)	>0,2

Таблица 3

Характеристика групп пациентов по строению, происхождению, количеству и функции кишечных свищей, абс. число (%)

Характеристика свищей	Группа пациентов		p
	контрольная, n_2=59	основная, n_1=37	
Сформированные, в том числе:			
губовидные	46 (78,0)	30 (81,1)	>0,2
трубчатые	13 (22,0)	7 (18,9)	>0,2
Послеоперационные	30 (50,8)	18 (48,6)	>0,2
Посттравматические	1 (1,7)	1 (2,8)	>0,2
Искусственные	28 (47,5)	18 (48,6)	>0,2
Одиночные	49 (83,1)	33 (89,2)	>0,2
Множественные	10 (16,9)	4 (10,8)	>0,2
Неполные	36 (61)	23 (62,2)	>0,2
Полные	23 (39)	14 (37,8)	>0,2

мужчины (1,5:1). Межгрупповых различий по демографическим показателям не выявлено.

Распределение пациентов по локализации кишечных свищей показано в табл. 2, из которой следует, что в обеих группах значительно преобладали больные со свищами тонкой кишки; по локализации свищей группы были статистически однородны.

Характеристика групп пациентов по строению, происхождению, количеству и функции кишечных свищей приведена в табл. 3. В обеих сравниваемых группах чаще наблюдали больных с губовидными (7:1), послеоперационного или искусственного происхождения (1:1), одиночными (9:1), неполными по функции (1,5:1) кишечными фистулами.

У пациентов обеих групп перед плановыми восстановительными вмешательствами не было декомпенсированных нарушений питания (дефицит массы тела не превышал 20% от идеальной, альбумин сыворотки крови >25 г/л, гематокрит >35%, общий белок сыворотки крови >55 г/л, абсолютное количество лимфоцитов >$1,0\times10^9$/л).

Среди видов выполненных операций преобладало ушивание внутреннего отверстия кишечных свищей; продолжительность вмешательств у всех пациентов составила менее 3 ч, а у половины из них — менее 1 ч (табл. 4).

Таким образом, контрольная и основная группы пациентов с наружными кишечными свищами по большинству значимых параметров были статистически однородны.

Результаты исследования и их обсуждение

В обеих группах пациентов летальных исходов не было (табл. 5). Рецидивы фистул зарегистрированы у 1 (2,7%) из 37 больных основной и у 2 (3,4%) из 59 пациентов — контрольной группы, острая инфекция послеоперационных

Таблица 4

Вид и продолжительность восстановительных операций у пациентов с кишечными свищами, абс. число (%)

Вид и продолжительность операций	Группа пациентов		p
	контрольная, n_2=59	основная, n_1=37	
Ушивание свища	47 (79,7)	31 (83,8)	>0,2
Ушивание свища в ¾ анастомоза	7 (11,9)	4 (10,8)	>0,2
Резекция участка кишки со свищом и анастомозом	5 (8,5)	2 (5,4)	>0,2
Длительность операции			
<1 ч	29 (49,2)	19 (51,4)	>0,2
1–3 ч	30 (50,8)	18 (48,6)	>0,2

ран – соответственно у 4 (10,8%) и 6 (10,2%) обследованных. Очевидно, что частота этих характерных, по данным литературы, для внебрюшинных вмешательств послеоперационных осложнений между исследуемыми группами не различалась (p>0,2).

Развитие такого опасного для жизни осложнения, как распространенный послеоперационный перитонит, имело место у 4 (6,8%) из 59 больных контрольной группы. В этой группе наблюдались также такие послеоперационные осложнения, как внутрибрюшное кровотечение и нозокомиальная пневмония – у 2 (3,4%) из 59 пациентов.

Механическую (стенотическую, на уровне ушивания внутреннего отверстия кишечного свища) тонкокишечную непроходимость, по поводу которой была выполнена единственная лапаротомия после внебрюшинного вмешательства, выявили у 1 (2,7%) из 37 пациентов основной группы. Причиной развития данного осложнения стало несоблюдение показаний к восстановительной операции из внебрюшинного доступа. В контрольной группе по поводу спаечной непроходимости в отводящих от свища отделах тонкой кишки оперированы 2 (3,4%) из 59 пациентов.

Итак, статистически достоверных различий в частоте рецидивов свищей, развития острой раневой инфекции после вне- и внутрибрюшинных вмешательств не обнаружено (p>0,2). Однако опасные для жизни внутрибрюшные осложнения (распространенный и местный перитонит в результате несостоятельности швов анастомоза, перфорация кишки вне зоны соустья; внутрибрюшное кровотечение) наблюдались исключительно после операций из внутрибрюшинного доступа. Среднее количество осложнений на одного пациента в контрольной группе также было в 1,3 раза больше, чем в основной. В целом выполнение внебрюшинных восстановительных операций было возможным у ¼ всех больных со сформированными свищами тонкой и толстой кишки.

Таблица 5

Послеоперационная летальность и осложнения в группах больных, абс. число (%)

Послеоперационные осложнения и исходы	Группа пациентов		p
	контрольная, n_2=59	основная, n_1=37	
Послеоперационная летальность	0	0	>0,2
Несостоятельность кишечного шва или соустья	4 (6,8)	2 (5,4)	>0,2
Перфорация кишки вне зоны соустья	2 (3,4)	1 (2,7)	>0,2
Распространенный перитонит	4 (6,8)	0	>0,2
Местный перитонит	2 (3,4)	0	>0,2
Рецидив свища	2 (3,4)	1 (2,7)	>0,2
Новообразование свища на другом отрезке кишки	1 (1,7)	1 (2,7)	>0,2
Внутрибрюшное кровотечение	1 (1,7)	0	>0,2
Спаечная непроходимость в отводящих от свища отделах кишечника	2 (3,4)	1 (2,7)	>0,2
Острая инфекция послеоперационных ран	6 (10,2)	4 (10,8)	>0,2
Нозокомиальная пневмония	1 (1,7)	0	>0,2
Средний послеоперационный койко-день	22±2,56	9±0,33	<0,05

Выводы

1. У больных со сформированными свищами тонкой и толстой кишки частота рецидивов кишечных фистул и раневых инфекционных осложнений после выполненных по дифференцированным показаниям внебрюшинных и внутрибрюшинных восстановительных операций не различается.

2. Жизнеопасные осложнения после восстановительных операций по поводу наружных кишечных свищей наблюдаются только при использовании внутрибрюшинных операционных доступов.

Список литературы

1. *Базаев А.В., Овчинников В.А., Пузанов А.В.* Лечение сформированных тонкокишечных свищей после резекции подвздошной кишки вблизи илеоцекального угла // Вестн. хир. — 2003. — № 6. — С. 64–66.
2. *Вицын Б.А., Благитко Е.М.* Сформированные и несформированные наружные кишечные свищи. — Новосибирск: Наука, 1983. — 142 с.
3. *Климушев В.Н., Левчик Е.Ю., Мальгин Б.Д., Власов А.А.* Показания и противопоказания к внебрюшинному закрытию наружных кишечных свищей // Вестн. хир. — 2005. — Т. 164, № 3. — С. 23–26.
4. *Макаренко Т.П., Богданов А.В.* Свищи желудочно-кишечного тракта. — М.: Медицина, 1986. — 144 с.

УДК 616-089.17

Оценка качества жизни больных после операций на прямой кишке

В.И. Помазкин

(Государственное учреждение «Свердловская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург)

Evaluation of quality of life of patients after rectal surgery

V.I. Pomazkin

Цель исследования. Измерение психометрических свойств разработанного «Опросника оценки качества жизни при операциях на прямой кишке».

Материал и методы. В исследование включены результаты 86 больных ректальным раком, которым была выполнена передняя резекция прямой кишки. Исследование проводили спустя 3 мес после вмешательства. У 46 пациентов уровень колоректального анастомоза был выше 5 см от заднего прохода, у 40 – ниже 5 см. Оценку проводили с помощью предлагаемого опросника, включающего 34 пункта с выделением шкал «Общее удовлетворение жизнью»; «Изменение образа жизни»; «Социальное функционирование»; «Изменение психоэмоционального статуса»; «Болевой синдром»; «Анальная инконтиненция»; «Частота стула» и «Нарушения эвакуаторной функции прямой кишки».

Результаты. Продемонстрирована надежность опросника. Коэффициент Кронбаха был более 0,7, а коэффициент внутриклассовой корреляции – более 0,8 в каждой шкале. Данные воспроизводимости методом тест-ретест показали стабильность получаемых результатов. Оценка конструктивной валидности свидетельствовала о достаточной чувствительности опросника. Критериальная валидность подтверждена корреляцией со шкалами опросника MOS-SF 36.

Заключение. Сделан вывод о приемлемости предлагаемого «Опросника оценки качества жизни при операциях на прямой кишке» для исследования параметров качества жизни пациентов после сфинктерсохраняющих операций.

Ключевые слова: качество жизни, передняя резекция прямой кишки.

Aim of investigation. To evaluate psychometric properties of original «Quality of life after rectal surgery questionnaire».

Material and methods. Original study included results of 86 patients rectal cancer in whom the anterior rectectomy has been executed. Investigation was carried out in 3 months after intervention. At 46 patients the level of colorectal anastomosis was higher than 5 cm from anus, in 40 – lower, than 5 cm. An assessment carried out by proposed questionnaire including 34 items with defining of following scales: «General life satisfaction»; «Change of life mode»; «Social functioning»; «Change of psychoemotional status»; “Pain syndrome”; «Anal incontinence»; «Frequency of bowel movements» and «Disorders of evacuatory rectal function».

Results. Reliability of questionnaire was shown. Cronbach’s coefficient was higher than 0,7, and quotient of interclass correlation – over 0,8 for each scale. Reproducibility data by test-retest method demonstrated stability of obtained results. Evaluation of design validity proved sufficient sensitivity of the questionnaire. Criterial validity was confirmed by correlation with MOS-SF 36 questionnaire scales.

Conclusion. Conclusion on eligibility of the proposed «Quality of life after rectal surgery questionnaire» for study of parameters of quality of life of patients after sphincter-preserving operations.

Key words: quality of life, anterior rectectomy.

Помазкин Вадим Игоревич – кандидат медицинских наук, сотрудник отделения колопроктологии Государственного учреждения «Свердловская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург. Контактная информация для переписки: yunker@yandex.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185, ГУЗ «СОКБ № 1», отделение колопроктологии

Многие подходы к оперативному лечению как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний прямой кишки претерпевают сегодня существенные изменения. Общей тенденцией при этом является расширение показаний к восстановлению естественного пассажа по толстой кишке с сохранением или воссозданием анального сфинктера и отказом от формирования постоянной илео- или колостомы.

Для определения перспектив развития новых технологий необходимы адекватные способы оценки результатов их применения. Помимо количественных показателей, характеризующих результаты хирургических вмешательств (число послеоперационных осложнений, летальность, выживаемость больных и т. д.), все большее значение приобретают качественные методы исследования, одним из которых является оценка качества жизни пациентов [3]. Числовое выражение последнего позволяет охарактеризовать физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование больного на основе его субъективного восприятия. Прямое измерение качества жизни позволит более точно отразить результаты лечения и при патологии прямой кишки. Особую роль этот метод приобретает тогда, когда сравнение по другим показателям не дает существенных различий при оценке различных вариантов лечения [3].

Однако в настоящее время отмечается определенная нехватка инструмента, позволяющего адекватно и точно исследовать качество жизни после вмешательств на прямой кишке с сохранением или воссозданием анального сфинктера. **Целью** нашего исследования являлась валидация разработанного «Опросника оценки качества жизни при операциях на прямой кишке».

Материал и методы исследования

Исследование проведено на основе результатов оценки качества жизни 86 больных ректальным раком, которым была выполнена передняя резекция прямой кишки в отделении колопроктологии СОКБ № 1 г. Екатеринбурга в период с 2005 по 2008 г. Исследование проводили спустя 3 мес после операции (94,2±10,2 дня). Критериями исключения были наличие дооперационных нарушений континентной функции прямой кишки, использование дополнительно лучевой терапии, выполнение комбинированных вмешательств на органах малого таза, формирование при операции превентивной двуствольной коло- и илеостомы. Исключены также пациенты с послеоперационными осложнениями, связанными с несостоятельностью колоректального анастомоза. Возраст больных составлял от 42 лет до 61 года (средний 53,6±5,4 года). Мужчин было 40, женщин — 46. У 40 больных, вошедших в 1-ю группу, уровень колоректального анастомоза был ниже 5 см от края заднего прохода, у 46 пациентов, включенных во 2-ю группу, анастомоз располагался выше 5 см. Группы были сопоставимы по возрастному, половому составу, распределению по стадиям рака. Всем больным был наложен колоректальный анастомоз «конец в конец».

Исследование проводили с помощью разработанного «Опросника оценки качества жизни при операциях на прямой кишке» (прил. 1). На первом этапе создания опросника использовали анкетирование пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, с включением 102 вопросов и утверждений из стандартизированных инструментов оценки качества жизни. Методом факторного анализа из них были выделены те пункты, которые имели особенно важное значение для пациентов и относились к наиболее часто встречающимся у них проблемам. После стилистического редактирования, обеспечивающего четкое понимание больными, опросник в конечном виде включает 34 пункта.

Один пункт касается общего удовлетворения жизнью в измерении от «0» до «100» с использованием визуально-аналоговой шкалы. Для выявления изменений образа жизни, поведения, психоэмоционального состояния используется 19 утверждений с пятью возможными вариантами ответов в зависимости от частоты встречающихся событий. Для оценки выраженности влияния на качество жизни симптомов, связанных с нарушением функции прямой кишки, используется 14 утверждений с 5 вариантами ответов в зависимости от степени причиняемого дискомфорта. Каждому варианту ответов присваивается соответствующий балл. В итоге при шкалировании (прил. 2) выделяются 8 шкал: «Общее удовлетворение жизнью»; «Изменение образа жизни»; «Социальное функционирование»; «Изменение психоэмоционального статуса»;«Болевой синдром»; «Анальная инконтиненция»; «Частота стула» и «Нарушения эвакуаторной функции прямой кишки». При вычислении показатели каждой шкалы находятся в диапазоне от 0 до 100 — большее числовое значение соответствует более высокому качеству жизни.

Для оценки надежности предлагаемого опросника нами были определены значения внутренней взаимосвязанности или внутреннего постоянства и произведена оценка воспроизводимости результатов методом тест-ретест. Для вычисления внутренней взаимосвязанности применяли определение коэффициента Кронбаха и коэффициента внутриклассовой корреляции для каждой шкалы [1, 3]. При этом значение показателей более 0,8 считали доказательством надежности. Для оценки воспроизводимости повторное заполнение пациентами опросника применяли после 2-недельного интервала.

Приложение 1

Опросник оценки качества жизни после операций на прямой кишке

1. Оцените степень удовлетворения своей жизнью в целом на настоящий момент в масштабе от 0 до 100, где «0» соответствует полному неудовлетворению, а «100» полному удовлетворению, отметьте степень удовлетворения жизнью на предлагаемой линейке.

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

2. Для каждого из следующих утверждений, пожалуйста, выберите ту характеристику частоты встречаемости событий, которая наиболее близко относится к Вам, и отметьте соответствующее ей число.

н/п	Утверждения	Никогда	Очень редко	Редко	Часто	Всегда
1	Из-за нарушений функции прямой кишки я избегаю физической активности и не могу делать многого из того, что я хотел бы сделать	1	2	3	4	5
2	Для меня важно планировать свою деятельность с учетом функционирования кишечника	1	2	3	4	5
3	Я боюсь выходить из дома	1	2	3	4	5
4	Я стараюсь избегать длительных поездок на транспорте	1	2	3	4	5
5	Из-за нарушений стула я вынужден(а) ограничивать себя в выборе пищевых продуктов	1	2	3	4	5
6	Мой сон нарушен из-за неконтролируемой функции кишечника	1	2	3	4	5
7	Я вынужден(а) сокращать прием пищи, перед тем как выйти из дома или перед какими-либо домашними мероприятиями	1	2	3	4	5
8	Я стараюсь избегать общения со своими друзьями и знакомыми	1	2	3	4	5
9	Всякий раз, когда я иду куда-нибудь в новое место, я должен(на) определить местонахождение туалета, стараясь оставаться около него в максимально возможной степени	1	2	3	4	5
10	Нарушения функции кишечника оказывают влияние на мои сексуальные отношения	1	2	3	4	5
11	Я стараюсь избегать посещения общественных мест (театр, кино и т. д.)	1	2	3	4	5
12	Я волнуюсь при различных жизненных ситуациях, связанных с контактами с посторонними людьми	1	2	3	4	5
13	Я чувствую себя некомфортно дома во время присутствия там близких людей, т. к. не получаю поддержку от них	1	2	3	4	5
14	Из-за нарушений функции кишечника я не могу испытывать радость в жизни	1	2	3	4	5
15	Я испытываю чувство стыда	1	2	3	4	5
16	Я чувствую себя подавленным(ой)	1	2	3	4	5
17	Я боюсь иметь сексуальные отношения	1	2	3	4	5
18	Вероятность неожиданных нарушений кишечника присутствует в моих мыслях	1	2	3	4	5
19	Я задаюсь вопросом, есть что-нибудь более важное, чем исправление нарушений функции кишечника	1	2	3	4	5

3. Отметьте, в какой степени перечисленные ниже симптомы в течение последних 2 недель причиняли Вам беспокойство.

н/п	Симптомы	Нет беспокойства	Незначительный дискомфорт	Умеренный (но терпимый) дискомфорт	Относительно сильный дискомфорт	Очень сильный дискомфорт
20	Боли в животе, связанные со стулом	1	2	3	4	5
21	Боль в промежности при акте дефекации или после нее	1	2	3	4	5
22	Болезненное раздражение кожи заднего прохода	1	2	3	4	5
23	Невозможность сдерживать стул достаточно долго, чтобы добраться до туалета	1	2	3	4	5
24	Отсутствие позыва на дефекацию	1	2	3	4	5
25	Невозможность различать выделение газов и стула	1	2	3	4	5
26	Необходимость частой смены нижнего белья и использования прокладок	1	2	3	4	5
27	Частый стул, требующий использования приема лекарства для его регуляции	1	2	3	4	5
28	Частая внезапная потребность освободить кишечник	1	2	3	4	5
29	Бесплодные частые позывы на стул	1	2	3	4	5
30	Ощущение неполного опорожнения прямой кишки (незавершенность акта дефекации)	1	2	3	4	5
31	Продолжительный акт дефекации, занимающий 15 минут и более	1	2	3	4	5
32	Необходимость повторных испражнений после дефекации в течение часа	1	2	3	4	5
33	Необходимость значительного напряжения при дефекации	1	2	3	4	5

Приложение 2

Методика расчета шкал для оценки качества жизни после операций на прямой кишке

1. Показателем шкалы «Общее удовлетворение качеством жизни» является отметка на визуально-аналоговой шкале от 0 до 100.

Расчет всех последующих шкал производится по общей формуле:

$$\frac{5 \times \text{число пунктов в шкале} - \text{сумма баллов пунктов шкалы}}{\text{число пунктов в шкале}} \times 25$$

2. Шкала «Изменение образа жизни» включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-й пункты.
3. Шкала «Социальное функционирование» включает 8, 9, 10, 11, 12, 13-й пункты.
4. Шкала «Изменение психоэмоционального статуса» включает 14, 15, 16, 17, 18, 19-й пункты.
5. Шкала «Болевой синдром» включает 20, 21, 22-й пункты.
6. Шкала «Анальная инконтиненция» включает 23, 24, 25, 26-й пункты.
7. Шкала «Изменение частоты стула» включает 27, 28, 29-й пункты.
8. Шкала «Нарушения эвакуаторной функции прямой кишки» включает 30, 31, 32, 33-й пункты.

Для демонстрации валидности опросника мы сформулировали и проверили две гипотезы. Первая гипотеза – *для проверки конструктивной валидности методом «известных групп»* – предполагала, что у пациентов, имеющих более низкий уровень колоректального анастомоза, результаты будут хуже, чем у больных с более высоким его расположением. Показатели сравнивали, используя ранговый критерий Манна–Уитни. Вторая гипотеза – *для проверки критериальной валидности* – предполагала, что данные при использовании разработанного опросника будут коррелировать с данными, полученными при применении общего опросника MOS-36-item Short-Form Health Survey (MOS-SF 36) [5] с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Корреляция при коэффициенте менее 0,3 принималась незначительной, между 0,3 и 0,6 – умеренной, а более 0,6 считалась признаком сильных соотношений.

Результаты исследования

Результаты оценки внутренней взаимосвязанности в шкалах опросника показаны в табл. 1. Все значения коэффициента Кронбаха в шкалах были близкими к 0,8, а коэффициент внутриклассовой корреляции был более 0,8 во всех шкалах, что свидетельствовало о надежности предлагаемого опросника. При оценке воспроизводимости методом тест-ретест отмечено отсутствие статистически значимых различий во всех шкалах при повторном заполнении опросника с интервалом в 2 недели.

При оценке конструктивной валидности пациенты с уровнем колоректального анастомоза ниже 5 см имели достоверно более низкое качество жизни (табл. 2). Особенно большая разница между 1-й и 2-й группами наблюдалась в шкалах «Изменение образа жизни» (61,3 и 78,8), «Социальное функционирование» (63,1 и 79,2), «Изменение психоэмоционального статуса» (72,3

Таблица 1

Показатели внутренней взаимосвязанности в шкалах опросника

Шкалы опросника	Коэффициент Кронбаха	Коэффициент внутриклассовой корреляции	Корреляция показателей при повторном тестировании
Общее удовлетворение жизнью	0,85	0,84	0,92
Изменение образа жизни	0,81	0,85	0,99
Социальное функционирование	0,81	0,83	0,97
Изменение психоэмоционального статуса	0,83	0,91	0,98
Болевой синдром	0,79	0,85	0,95
Анальная инконтиненция	0,80	0,84	0,98
Частота стула	0,82	0,83	0,97
Нарушения эвакуаторной функции прямой кишки	0,83	0,85	0,96
Общее среднее значение шкал	0,81	0,85	0,97

Таблица 2

Показатели качества жизни пациентов в зависимости от уровня колоректального анастомоза, M±SD

Шкалы опросника	Больные с колоректальным анастомозом	
	ниже 5 см	выше 5 см
Общее удовлетворение жизнью	62,3±12,1	72,7±11,4*
Изменение образа жизни	61,3±11,2	78,8±9,4*
Социальное функционирование	63,1±10,6	79,2±7,7*
Изменение психоэмоционального статуса	72,3±14,2	88,7±8,9*
Болевой синдром	88,6±13,1	94,3±12,0
Анальная инконтиненция	82,0±12,2	96,7±4,4*
Частота стула	70,3±12,4	94,2±9,1*
Нарушения эвакуаторной функции прямой кишки	88,7±13,6	92,1±11,5
Общее среднее значение шкал	73,6±12,4	87,1±9,3*

*Значение $p<0,05$ при использовании критерия Манна–Уитни.

Таблица 3

Корреляция шкал опросника со шкалами MOS-SF 36
(показаны только данные с сильной и умеренной коррелятивной связью)

Шкалы опросника	Шкалы MOS-SF 36						
	PF	RF	P	GH	SF	RE	MH
Общее удовлетворение жизнью	0,68*	–	–	0,76*	–	–	0,41**
Изменение образа жизни	–	0,65*	–	–	0,53**	0,61*	–
Социальное функционирование	–	–	–	–	0,82*	0,53**	0,61*
Изменение психоэмоционального статуса	–	–	–	–	–	0,78*	0,71*
Болевой синдром	–	–	0,71*	0,42**	–	0,50**	0,36*
Анальная инконтиненция	–	0,41**	–	–	0,41**	0,34**	0,48**
Частота стула	–	0,36**	–	–	–	–	–
Нарушения эвакуаторной функции прямой кишки	–	–	0,36**	–	–	0,36**	–

Шкалы MOS-SF 36: PF – «Физическое функционирование», RF – «Ролевое функционирование», P – «Боль», GH – «Общее здоровье», VT – «Жизнеспособность», SF – «Социальное функционирование», RE – «Эмоциональное функционирование», MH – «Психологическое здоровье».
*Сильная коррелятивная связь.
**Умеренная коррелятивная связь.

и 88,7), «Частота стула» (70,3 и 94,2) соответственно.

При оценке критериальной валидности данные, полученные при сравнении с показателями общего опросника MOS-SF 36 при уровне статистической значимости $p<0,05$, приведены в табл. 3. При этом показатели шкалы «Общее удовлетворение жизнью» предлагаемого опросника тесно коррелировали со шкалами «Физическое функционирование» и «Общее здоровье» MOS-SF 36. Отмечалось соответствие шкал «Социальное функционирование» обоих опросников, а также шкал, оценивающих влияние боли. Показатели шкалы «Изменение психологического статуса» предлагаемого опросника обладали сильной коррелятивной связью с показателями шкалы психологического здоровья опросника MOS-SF 36.

Обсуждение результатов исследования

Изменение методов оперативного лечения больных с патологией прямой кишки, наблюдающееся в последние годы, сталкивается с проблемой доказательства их объективных преимуществ. Попытка оценки результатов хирургических вмешательств по числу послеоперационных осложнений часто является некорректной. Использование количественного подсчета физиологических параметров (данные анальной манометрии, определение объема культи прямой кишки, электромиография и т. д.) из-за неполного их соответствия с самоощущениями и самооценкой пациента также не дает возможности провести полноценные сравнительные исследования [9, 10].

Оценка послеоперационных результатов по таким количественным параметрам, как частота стула, частота возникновения проявлений анальной инконтиненции позволяет получить представление о степени функциональных нарушений прямой кишки [2]. Однако такие шкалы содержат ограниченное число вопросов (от 5 до 7), сосредоточенных преимущественно на континентной функции [4, 8].

Новым подходом в оценке результатов лечения является исследование отношения к ним самого больного. Объективным отражением этого отношения служит оценка качества жизни пациентов, в улучшении которого собственно и состоит цель сфинктерсохраняющих операций. Однако такие общие опросники, как EORTC QLQ-C30, MOS-SF 36, EuroQul предназначены для оценки состояния здоровья, преимущественно связанного с общим физическим состоянием, и не могут выявить специфичное влияние последствий оперативного вмешательства на прямой кишке. Дополнительный модуль QLQ-CR38 шкалы EORTC QLQ-C30 при лечении опухолей толстой кишки содержит ряд вопросов, касающихся проблем, связанных с нарушением дефекации, но объединяемых при шкалировании в один раздел «Проблемы дефекации», что снижает точность оценки результатов [7].

Оригинальным подходом к измерению изменений аспектов жизни, происходящих под влиянием такой патологии, как недержание кала, является «Шкала качества жизни при анальной инконтиненции», предложенная T. Rockwood и соавт. и используемая некоторыми исследователями для оценки качества жизни после операций на прямой кишке [6]. Однако эта шкала затрагивает только проблемы анальной недостаточности, содержит ряд повторяющихся вопросов и не дает оценки выраженности влияния симптомов.

Взятый за основу этот инструмент был модифицирован и дополнен нами. Более строго мы подошли к отбору пунктов для опросника, дополнительно была введена шкала, оценивающая общее удовлетворение жизнью, расширен и количественно конкретизирован спектр симптомов, оказывающих негативное влияние на дискомфорт пациентов. Исследование результатов лечения больных в относительно ранние сроки после однотипной операции передней резекции прямой кишки, но с разным уровнем расположения колоректального анастомоза показало чувствительность опросника к возникающим послеоперационным проблемам и его специфичность. Измерение психометрических свойств продемонстрировало надежность опросника и стабильность результатов при повторном тестировании. Показатели предложенных шкал коррелировали в целом со шкалами MOS-SF 36. К достоинствам опросника относятся простота заполнения для пациентов и несложность процедуры шкалирования для исследователя.

Заключение

Предлагаемый «Опросник оценки качества жизни при операциях на прямой кишке» является приемлемым инструментом для исследования параметров качества жизни пациентов после сфинктерсохраняющих операций.

Список литературы

1. *Наследов А.Д.* Математические методы психологического исследования: Анализ и интерпретация данных. — СПб: Речь, 2004. — 392 с.
2. *Недозимованный А.И.* Оценка степени тяжести инконтиненции кала // Колопроктология. — 2003. — № 4. — С. 20–22.
3. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — 2-е изд. / Под ред. *Ю.Л. Шевченко*. — М.: ЗАО «ОЛМА Медиа групп», 2007. — 320 с.
4. *Cavanaugh M., Hyman N., Osier T.* Fecal incontinence severity index after fistulotomy: a predictor of quality of life // Dis. Colon Rectum. — 2002. — Vol. 45. — P. 349–353.
5. *McHorney C.A., Ware J.E., Raczeck A.E.* The MOS-36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs // Med. Care. — 1993. — Vol. 31. — P. 247–263.
6. *Rockwood T., Church J., Fleshman J.* et al. Fecal incontinence quality of life scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol.43. — P. 9–17.
7. *Sprangers M., de Velde A., Aaronson N.* The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38) // Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35. — P. 238–247.
8. *Vaizey C.J., Carapeti E., Cahill J.A., Kamm M.A.* Prospective comparison of fecal incontinence grading systems // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 77–80.
9. *Veldhuyzen S.J., Talley N.J., Bylzer P.* et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders // Gut. — 1999. — Vol. 45 (suppl. 2). — P. 69–77.
10. *Whitehead W.E., Corazziari E., Prizont R.* et al. Definition of a responder in clinical trials for functional gastrointestinal disorders // Gut. — 1999. — Vol. 45 (suppl. 2). — P. 117–119.

Памяти Геннадия Ивановича Воробьёва

7 августа 2010 г. на 73 году жизни после тяжелой и продолжительной болезни скончался один из основателей российской колопроктологии, директор Государственного научного центра колопроктологии Минздравсоцразвития России, академик РАМН, профессор **Геннадий Иванович Воробьёв**.

Геннадий Иванович родился 2 мая 1938 г. в городе Люберцы Московской области, где прошли его детские и юношеские годы. В 1955 г. он поступил на лечебный факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, который окончил в 1961 г. Уже с первых курсов института он посвятил себя хирургии. После завершения учебы с 1961 по 1963 г. работал хирургом участковой больницы в селе Сергеевка Атбасарского района Целиноградской области.

Вернувшись в 1963 г. в Москву, Геннадий Иванович поступил в аспирантуру на кафедру госпитальной хирургии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и в 1967 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1966 по 1972 г. он работал ассистентом той же кафедры, а с 1972 по 1974 г. заведовал хирургическим отделением МСЧ-10 Минздрава СССР.

В 1974 г. Г.И. Воробьёв пришел на работу в Государственный научный центр колопроктологии, где трудился до последних дней своей жизни.

Будучи заведующим хирургическим отделением ободочной кишки, он с успехом в 1982 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную одной из малоизученных проблем заболеваний толстой кишки — мегаколон у взрослых.

В 1988 г. Геннадий Иванович Воробьёв был избран на должность директора Государственного научного центра колопроктологии. Возглавляя коллектив центра, он до последнего времени занимался научной и лечебной работой, сочетая ее с руководством кафедрой колопроктологии Российской медицинской академии последипломного образования.

В 1991 г. им была основана Ассоциация колопроктологов России и он был избран ее президентом. По инициативе Геннадия Ивановича специальность «проктология» была переименована в «колопроктологию». В течение многих десятилетий он являлся Главным колопроктологом нашей страны.

Геннадий Иванович Воробьёв — автор более 300 печатных работ, в том числе 8 монографий. За руководство «Клиническая оперативная колопроктология» в 1994 г. ему была присуждена премия имени Н.И. Пирогова РАМН. Под руководством Геннадия Ивановича подготовлено 26 докторских и 45 кандидатских диссертаций.

За цикл научных работ по разработке реконструктивных и восстановительных операций на толстой кишке в 1988 г. Г.И. Воробьёв был награжден Почетной грамотой Президиума Верховного Совета СССР, в 1991 г. за труды по хирургическому лечению врожденных пороков толстой кишки он был удостоен Государственной премии РСФСР в области науки и техники.

С 1994 г. Геннадий Иванович являлся членом-корреспондентом, а с 2000 г. — действительным членом Российской академии медицинских наук. За плодотворную многогранную деятельность он удостоен государственных наград, в 2000 г. получил звание заслуженного деятеля науки РФ, а в 2003 г. награжден премией правительства РФ за ряд работ по пластической хирургии.

Светлая память о Геннадии Ивановиче как талантливом хирурге, наставнике и руководителе сохранится в сердцах многих российских и зарубежных хирургов и колопроктологов.