

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

2008, № 1

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
Л.И. Буторова,  
П.С. Ветшев,  
А.В. Калинин,  
Т.Л. Лапина,  
Е.Г. Лебедева,  
А.Ф. Логинов,  
И.В. Маев,  
М.В. Маевская,  
А.В. Охлобыстин,  
А.С. Трухманов,  
А.А. Шептулин,  
Н.Д. Ющук

**Учредители:**  
Российская гастроэнтерологическая  
ассоциация,  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Издатель:**  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж:** 5000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

**Подписной индекс:**  
**82127** – по каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован  
Министерством РФ по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций 30.06.2000 г.  
(ПИ № 77-3872)

**Для корреспонденции:**

125284, Москва, а/я 74

**E-mail:** mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых  
научных журналов и изданий ВАК Минобрнауки  
России, в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученой степени доктора наук

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2008

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

- А.В. Бращенкова, С.Н. Мехтиев,  
В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук*  
Неалкогольная жировая болезнь печени:  
факторы прогрессирования и критерии выбора  
терапии больных сахарным диабетом 2-го типа .....3
- А.Н. Казюлин, М.Ю. Бяхов, И.А. Королева,  
С.В. Козлов, Ю.А. Кучерявый*  
Ранняя и поздняя панкреатоксичность  
при неoadъювантной и адъювантной химиотерапии  
Нег-негативного рака молочной железы:  
ретроспективное мультицентровое исследование .....11
- А.О. Буеверов, В.С. Ешану,  
М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин*  
Эссенциальные фосфолипиды  
в комплексной терапии стеатогепатита  
смешанного генеза .....17
- И.Н. Григорьева, Т.И. Романова*  
Возможности этиологической и симптоматической  
терапии болевого синдрома при хроническом  
панкреатите .....23
- С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, А.Ш. Хасаев*  
Некоторые аспекты нейроэндокринных и иммунных  
нарушений при абдоминальном ожирении .....29
- Резюме диссертаций: информация из ВАК России .....35
- Школа клинициста .....39
- Правила для авторов .....40

Scientific  
and practical  
journal  
for clinicians

2008, No 1

**Editor-in-chief:**  
V.T. Ivashkin

**Production Manager:**  
G.G. Piskunov

**Editorial Board:**  
A.O. Bueverov (secretary-editor),  
L.I. Butorova,  
P.S. Vetshev,  
A.V. Kalinin,  
T.L. Lapina,  
E.G. Lebedeva,  
A.F. Loginov,  
I.V. Mayev,  
M.V. Mayevskaya,  
A.V. Okhlobystin,  
A.S. Troukhmanov,  
A.A. Sheptulin,  
N.D. Yuschuk

**Founders:**  
Russian gastroenterological  
association,  
Open Venture «M-Vesti»  
Publishing house»

**The publisher:**  
Open Venture «M-Vesti»  
Publishing house»

**Periodicity of the edition:**  
bimonthly

The magazine is registered by the Ministry  
for the Russian Federation on affairs of press,  
TV-radio broadcasting and mass media  
on 30.06.2000  
(PI № 77-3872)

**For the correspondence:**  
125284, Moscow, p.o. 74  
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association  
Russian society for the study of the liver (RSSL)

# Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

## Contents

<i>A.V. Brashchenkova, S.N. Mekhtiyev, V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk</i> Non-alcoholic fatty liver disease: factors of progression and criteria for choice of therapy in patients with 2-nd type diabetes mellitus . . . . .	3
<i>A.N. Kazyulin, M.Yu. Byakhov, I.A. Koroleva, S.V. Kozlov, Yu.A. Kucheryavy</i> Early and late pancreatic toxicity at neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of Her-negative breast cancer: retrospective multicenter investigation . . . . .	11
<i>A.O. Buyeverov, V.S. Yeshanu, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> Application of essential phospholipids in complex therapy of steatohepatitis of the mixed origin . . . . .	17
<i>I.N. Grigor'yeva, T.I. Romanova</i> Current options of etiologic and symptomatic therapy of pain at chronic pancreatitis . . . . .	23
<i>S.N. Mammayev, A.M. Karimova, A.Sh. Khasayev</i> Some aspects of neuroendocrine and immune disorders at abdominal obesity . . . . .	29
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission . . . . .	35
Tutorial for clinician . . . . .	39
Rules for Authors . . . . .	40

УДК 616.379-008.64-06:616.36-003.826-07

# Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы прогрессирования и критерии выбора терапии больных сахарным диабетом 2-го типа

А.В. Бращенко, С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук

(Кафедра терапии усовершенствования врачей № 2 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

**Цель исследования:** изучить факторы прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и возможности их коррекции с помощью комплексной терапии, включающей  $\alpha$ -липоевую кислоту.

**Материалы и методы:** у 77 больных сахарным диабетом 2-го типа диагноз НАЖБП подтвержден клинико-лабораторными данными и результатами гистологического исследования.

**Результаты:** при регрессионном анализе установлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа неблагоприятному течению НАЖБП способствует влияние таких факторов, как возраст, пол, длительность диабета, избыточная масса тела, нарушение липидного обмена, гиперинсулинемия и повышение активности щелочной фосфатазы. Благодаря назначению  $\alpha$ -липоевой кислоты при жировом гепатозе по 600 ЕД/сут на протяжении 6 мес значительно уменьшились клинические проявления НАЖБП, достоверно улучшились показатели липидного и углеводного обмена. На фоне лечения  $\alpha$ -липоевой кислотой не отмечено прогрессирования НАЖБП в виде возрастания степени стеатоза и развития воспалительных изменений.

**Выводы:** установление предикторов неблагоприятного течения НАЖБП способствует выбору адекватных методов лечения выявленных метаболических нарушений. Одним из вариантов патогенетической терапии, препятствующей прогрессированию НАЖБП при сахарном диабете 2-го типа, следует рассматривать назначение  $\alpha$ -липоевой кислоты по 600 ЕД/сут в течение 6 мес.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа,  $\alpha$ -липоевая кислота.

## Non-alcoholic fatty liver disease: factors of progression and criteria for choice of therapy in patients with 2-nd type diabetes mellitus

A.V. Brashchenko, S.N. Mekhtiyev, V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk

**Aim of investigation:** to study factors of progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with diabetes mellitus of the 2-nd type and possibility of their correction by complex therapy including  $\alpha$ -thioctic acid.

**Methods:** in 77 patients with 2-nd type diabetes mellitus diagnosis of NAFLD was confirmed by clinical and laboratory data and results of histological investigation.

**Results:** at regression analysis it was revealed, that for patients with diabetes mellitus of 2-nd type unfavorable course of NAFLD was promoted by such factors as age, gender, past history of diabetes, excessive body weight, disorders of lipid metabolism, hyperinsulinemia and elevation of alkaline phosphatase activity. Due to prescription of  $\alpha$ -thioctic acid at the dose of 600 U/day for 6 months clinical manifestations of NAFLD have considerably decreased, scores of lipid and carbohydrate metabolism have significantly improved. On background of  $\alpha$ -thioctic acid treatment no progression of NAFLD as increased steatosis degree and inflammatory changes was detected.

**Conclusions:** setting up of NAFLD unfavorable course predictors promotes adequate choice of treatment of metabolic disorders. Prescription of 600 U/day of  $\alpha$ -thioctic acid for 6 months can be one of the variants of pathogenetic therapy preventing NAFLD progression at diabetes mellitus of the 2-nd type.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, 2-nd type diabetes mellitus,  $\alpha$ -thioctic acid.

**С**ахарный диабет (СД) 2-го типа – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины.

В первую очередь это обусловлено хроническим течением болезни, которое приводит к развитию тяжелых осложнений, играющих важное значение для качества и прогноза жизни пациентов. Рассмотрение проблемы осложнений СД 2-го типа и влияния хронической гипергликемии на состояние внутренних органов включает и морфофункциональные изменения в печени.

Впервые поражение печени у пациентов с СД описал Frerichs еще в 1884 г. Так в медицинской лексике появились термины «*диабетический гепатоз*» и «*жировой гепатоз*». С другой стороны, было отмечено, что у пациентов с хроническими болезнями печени (цирроз, гепатит) частота СД и *нарушения толерантности к глюкозе* (НТГ) в несколько раз выше, чем в общей популяции. Исследования этих факторов привело к описанию в клинической практике новой нозологической формы – *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП).

В 1980 г. J. Ludwig, наблюдая характер изменений печени у больных СД и ожирением без указаний на прием алкоголя в токсичных дозах, впервые сформулировал понятие *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) [11].

В настоящее время НАСГ наряду с *жировым гепатозом* (ЖГ) и циррозом печени представляет различные стадии НАЖБП. Общими характеристиками для всех стадий НАЖБП являются отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах, повышение биохимической активности печеночных ферментов в крови и морфологические изменения в печени, подобные алкогольному поражению.

Распространенность НАЖБП в общей популяции достигает 10–40%, тогда как у больных СД 2-го типа этот показатель достигает 70–90%. В первую очередь это

Таблица 1. Факторы риска развития фиброза печени

По J.B. Dixon et al. [2001]	По V. Ratziu et al. [2000]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артериальная гипертензия</li> <li>• Увеличение активности АлАТ</li> <li>• Индекс ИР (НОМА – <i>Homeostasis Model Assessment</i>) более 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Индекс массы тела</i> (ИМТ) более 28 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Увеличение активности АлАТ в 2 раза и более</li> <li>• Уровень ТГ более 1,7 ммоль/л</li> <li>• Возраст старше 50 лет</li> </ul>

связано с тем, что обе болезни имеют общий патогенез, обусловленный синдромом *инсулинорезистентности* (ИР) [2, 14].

Синдром первичной ИР и сопутствующей системной гиперинсулинемии является триггерным фактором как для развития СД 2-го типа, так и для НАЖБП. В модели прогрессирования НАЖБП описывают два основных этапа – «толчка».

Первый этап – ИР, способствующая накоплению *триглицеридов* (ТГ) в печени и развитию стеатоза.

Второй «толчок» – окислительный стресс, непосредственно приводящий к развитию воспаления и гибели гепатоцитов с последующим формированием фиброза и цирроза печени [9].

Взаимосвязь патогенеза СД 2-го типа и НАЖБП, основанная на ИР, позволяет рассматривать НАЖБП в качестве одного из компонентов метаболического синдрома.

Сочетание СД 2-го типа с НАЖБП связано с риском не только более тяжелого течения обеих болезней, но и со значительным прогрессированием атеросклероза у данной категории пациентов [14]. Кроме того, сочетание СД 2-го типа с НАЖБП увеличивает риск развития цирроза печени почти в 2,5 раза [15].

Выявление у пациентов с СД 2-го типа НАЖБП связано с более высокой частотой обнаружения ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и атеросклероза периферических артерий, чем у больных с изолированным течением диабета [14]. В связи с этим представляется важным выявление факторов, влияющих на прогрессирование НАЖБП у паци-

ентов с СД 2-го типа, поскольку данная категория больных имеет более высокий риск развития, с одной стороны, цирроза печени и печеночной недостаточности, а с другой, – макроваскулярных осложнений диабета, связанных с прогрессированием атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей и пр.).

Установление факторов, связанных с прогрессированием НАЖБП до стадии гепатита и цирроза, является важным не только для оценки прогноза жизни и возможного течения заболевания, но также имеет существенное значение при выборе адекватного метода лечения по устранению действия этих факторов.

Анализ данных литературы свидетельствует, что в ряде исследований были выявлены факторы риска прогрессирования НАЖБП (табл. 1) [4, 10, 13]. Однако изучение предикторов, связанных с прогрессированием НАЖБП именно в группе больных с одновременным течением СД 2-го типа и НАСГ, не проводилось.

**Целью настоящего исследования** явились изучение факторов прогрессирования НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа и возможности их коррекции с помощью комплексной терапии, включающей *α-липоевую кислоту* (АЛК) – препарат «Берлитион®», производитель – фирма «Берлин-Хеми/Менарини».

#### Материал и методы исследования

В результате целенаправленного обследования в состав

анализируемой выборки были привлечены 77 больных СД 2-го типа, средний возраст которых составил 55,4±0,5 года. Соотношение числа женщин и мужчин составило 68,8 и 31,2% (53 и 24 больных соответственно). Средний возраст женщин составил 56,2±0,7 года, мужчин – 52,8±1,1.

Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включались только европеоиды. Средняя продолжительность СД составила 5,4±0,3 года. В момент включения в исследование у всех пациентов достигнута субкомпенсация углеводного обмена (гликозилированный гемоглобин менее 7,0%). Все больные до начала исследования получали комбинированную терапию глибенкламидом и метформином не менее одного года.

*Диагноз НАЖБП устанавливался на основании:*

- анамнеза болезни и образа жизни (оценка жалоб, вредные привычки, профессиональные вредности, физическая активность, отягощенность наследственности в отношении СД 2-го типа, болезни печени;

- выявления злоупотребления алкоголем – идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя, проводилась с использованием теста, разработанного специалистами ВОЗ;

- установления среднесуточной дозы спиртных напитков в пересчете на 100% этанол – допустимыми для включения в исследование считались дозы этанола менее 20 г/сут для женщин и менее 40 г/сут для мужчин;

- объективного обследования (антропометрические данные, признаки активности патологического процесса в печени – гепато- и спленомегалия, болезненность при пальпации области правого подреберья и др.);

- лабораторных данных (биохимического анализа крови – активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровни об-

щего белка, билирубина, сулемового титра, показатели тимоловой пробы, коагулограммы и липидного спектра);

- отрицательных результатов вирусологического исследования крови с помощью *иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР)* – определение антителных (анти-НВс, анти-НСV) и антигенных (НВsAg) маркеров вирусного поражения печени, в том числе ПЦР-ДНК для НВV и ПЦР-РНК для НCV;

- ультразвукового исследования печени с использованием ультразвукового сканера «Logic-400» (США) с конвексным датчиком частотой 3,5 МГц; степень стеатоза определялась в соответствии с классификацией С.С. Бацкова (1995) [1];

- результатов пункционной биопсии печени по стандартной методике; степень ЖГ и стеатогепатита, стадия фиброза оценивались по Е.М. Врунт и соавт. [6, 7].

На основании анамнестических, клинико-лабораторных, инструментальных, гистологических данных из исследования были исключены пациенты с гемохроматозом, болезнью Вильсона, аутоиммунными гепатитами. Помимо этого изучено состояние углеводного обмена, включавшее определение показателей гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), уровня глюкозы нато-

щак, *иммунореактивного инсулина (ИРИ)*. Для оценки ИР был использован индекс НОМА, разработанный D.R. Matthews и соавт. [12]:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{ИРИ (мкЕД/мл)} \times \text{ГПН (ммоль/л)}}{22,5}$$

где ИРИ – иммунореактивный инсулин, ГПН – глюкоза плазмы крови натощак.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате обследования у 46 больных СД 2-го типа был установлен диагноз НАСГ, у 31 – получены данные, свидетельствовавшие о ЖГ (табл. 2).

Средний возраст пациентов с НАСГ был несколько выше, чем больных ЖГ (p=0,002), и составил 57,0±0,6 года (55,3±1,2 года – у мужчин, 57,6±0,6 года – у женщин) против 53,1±0,9 года (50,6±1,3 года – у мужчин, 52,7±1,4 года – у женщин) соответственно. Соотношение числа мужчин и женщин в обеих группах составило: при НАСГ – 9 (19,6%) и 37 (80,4%) соответственно, при ЖГ – 15 (45,1%) и 16 (54,9%). Средняя продолжительность СД 2-го типа была достоверно выше у пациентов с НАСГ и составила 6,8±0,3 года, а в группе ЖГ – 3,0±0,2 года (p=0,001).

Таблица 2. Результаты обследования больных СД 2-го типа с НАЖБП, n (%), p±m<sub>p</sub>

Показатель	ЖГ (n=31)	НАСГ (n=46)
Жалобы отсутствовали	12 (38,7±8,7)	4 (8,7±4,2)*
Синдром:		
болевой (в правом подреберье)	5 (16,1±6,6)	18 (39,1±7,2)*
диспепсический	16 (51,6±9,0)	35 (76,0±6,3)*
астеновегетативный	17 (54,8±8,9)	39 (84,7±5,3)*
Физикальное исследование:		
гепатомегалия	16 (51,6±9,0)	41 (89,1±4,6)*
болезненность в правом подреберье	6 (19,4±6,7)	19 (41,3±7,3)*
избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	19 (61,3±8,7)	21 (45,6±7,3)
ожирение (ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup> )	2 (6,4±4,4)	22 (47,8±7,4)*

\* Различия показателей группы больных ЖГ статистически достоверны (p<0,05).

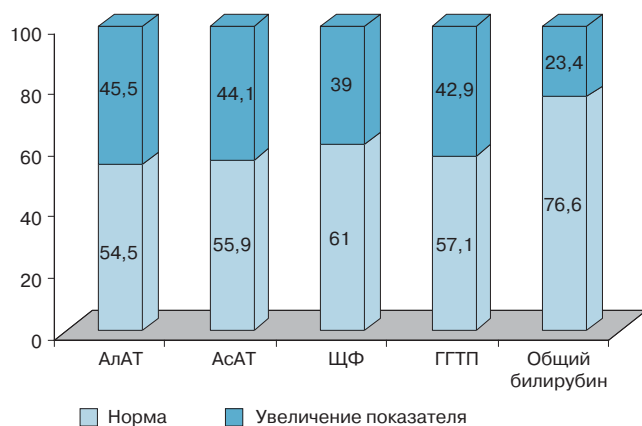


Рис. 1. Распределение больных НАЖБП в зависимости от активности показателей цитолитического и холестатического синдромов: по оси абсцисс – показатели, по оси ординат – удельный вес числа пациентов, %

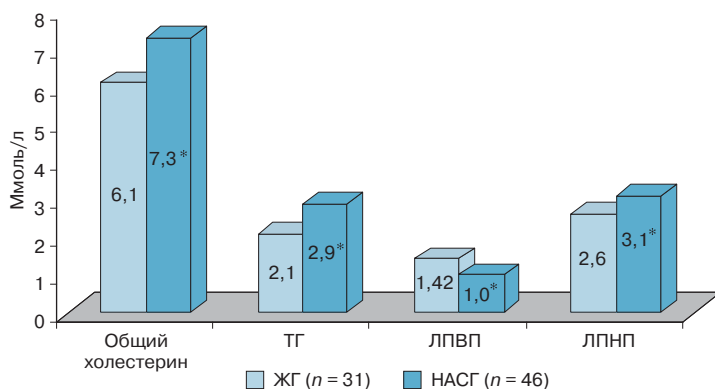


Рис. 2. Показатели липидного спектра у обследованных пациентов: по оси абсцисс – группы больных, по оси ординат – среднее значение показателей, ммоль/л, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

\*Различия с группой больных ЖГ статистически достоверны ( $p < 0,01$ )

Из данных табл. 2 следует, что прогрессирование НАЖБП от стеатоза до гепатита характеризовалось достоверным ростом клинических проявлений болезни. Это подтверждалось более низкой частотой в группе НАСГ пациентов, у которых отсутствовали жалобы. Наиболее частым клиническим симптомом в обеих группах был астеновегетативный синдром.

Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением отмечено как у больных ЖГ, так и у пациентов с НАСГ. Однако именно в группе НАСГ достоверно выше было число лиц с ожирением, что подчеркивало его патогенетическую роль в формировании стеатогепатита и подтверждало единство метаболических нарушений.

Лабораторные показатели у пациентов с НАЖБП характеризовались цитолитическим и холестатическим синдромами, которые, однако, выявлялись менее чем у половины обследованных (рис. 1).

Активность аминотрансфераз у больных НАСГ (АсАТ –  $58,5 \pm 5,2$  Е/л, АлАТ –  $74,8 \pm 6,1$  Е/л) была достоверно выше ( $p = 0,005$ ), чем у пациентов с ЖГ (АсАТ –  $30,2 \pm 2,0$  Е/л, АлАТ –  $32,8 \pm 2,4$  Е/л), что закономерно свидетельствовало о большей выраженности цитолитического синдрома при НАСГ.

Аналогичные результаты получены при синдроме холестаза. Так, активность ЩФ, ГГТП, уровни общего билирубина у больных НАСГ были достоверно выше, чем у пациентов с ЖГ: ЩФ –  $153,5 \pm 10,5$  и  $78,5 \pm 5,9$  Е/л ( $p = 0,001$ ), ГГТП –

$80,2 \pm 6,3$  и  $51,0 \pm 3,5$  Е/л ( $p = 0,002$ ), общий билирубин –  $21,2 \pm 1,1$  и  $16,1 \pm 0,9$  мкмоль/л ( $p = 0,001$ ) соответственно. Содержание форменных элементов крови, общего белка, альбуминов, фибриногена, показатели тимоловой и сулемовой проб, протромбинового индекса не отличались от нормы.

В данной работе изучено нарушение липидного обмена у больных НАЖБП как одного из основных факторов липогенеза в печени и развития атеросклероза. Наибольший интерес представлял уровень ТГ, поскольку гипертриглицеридемия является одним из ведущих нарушений липидного обмена при НАЖБП [2, 3, 5, 10].

Повышение содержания ТГ отмечено у 45 ( $58,4 \pm 5,6\%$ ) пациентов с НАЖБП. У больных НАСГ встречаемость гипертриглицеридемии была достоверно выше, чем у пациентов с ЖГ, –  $73,9 \pm 6,9$  и  $35,5 \pm 8,6\%$  ( $p = 0,001$ ) соответственно. Кроме гипертриглицеридемии, у больных НАЖБП зарегистрированы другие нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии и снижении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Следует отметить, что наличие более тяжелой формы заболевания – НАСГ – сопровождалось нарастанием дислипидемии с достоверным увеличением уровня ТГ и общего холестерина в сочетании со значимым уменьшением концентрации ЛПВП в сыворотке крови, подтверждающим ранние нарушения белково-синтетической функции печени у данной категории пациентов (рис. 2).

Следующим исследуемым патогенетическим фактором формирования НАЖБП была оценка показателей углеводного обмена у пациентов (табл. 3).

Как следует из данных табл. 3, прогрессирование НАЖБП с формированием стеатогепатита у пациентов с СД 2-го типа сопровождалось ухудшением метаболического контроля в виде достоверного повышения показателей  $HbA_{1c}$  и уровня гликемии натощак. По-

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у больных СД 2-го типа и НАЖБП,  $\bar{x} \pm m_x$

Показатель	ЖГ (n=46)	НАСГ (n=46)	p
ИРИ, мкМЕ/мл	19,3±1,5	25,0±0,8	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,4	6,20±0,06	0,001
HbA <sub>1c</sub> , %	6,00±0,07	6,4±0,1	0,005

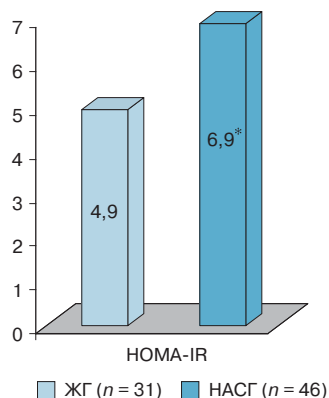


Рис. 3. Значения показателей индекса ИР (НОМА) у больных СД 2-го типа и НАЖБП: по оси абсцисс – группы больных, по оси ординат – величина НОМА-ИР.

\* Различия с группой больных ЖГ статистически достоверны (p<0,01)

скольку в развитии СД 2-го типа и НАСГ основную роль играет ИР, одной из важных задач было ее определение. В нашей работе использовался расчетный показатель – индекс НОМА-ИР (рис. 3). Его среднее значение было достоверно выше у пациентов с НАСГ (p=0,001).

Более высокие значения индекса НОМА-ИР у пациентов с НАСГ указывали на роль окислительного стресса в прогрессировании ИР на фоне воспалительно-деструктивных изменений в печени. В свою очередь, нарастание ИР способствовало гиперинсулинемии, которая, с одной стороны, уменьшала количество инсулиновых рецепторов и снижала фосфорилирование восстановленных рецепторов в гепатоцитах. Это обстоятельство, формируя порочный круг, усиливало ИР, а с другой стороны, активировало процессы фиброгенеза в печени.

Наиболее важный раздел исследования – оценка гистологиче-

ской картины печени, включавшая определение степени стеатоза, воспаления и стадии фиброза (табл. 4).

Как следует из данных табл. 4, у пациентов с НАСГ преобладала более тяжелая степень стеатоза, чем у больных ЖГ. Почти у половины больных НАСГ выявлялась умеренная активность воспаления. В этой же группе у 84,8% пациентов наблюдались фиброзные изменения в печени.

Полученные результаты в целом не отличались от общеизвестных литературных данных: слабый или умеренный фиброз обнаруживается у 47–100% больных НАСГ [3]. Очаговый или распространенный мостовидный фиброз (III стадия) выявлен у 5 (10,9%) пациентов с НАСГ. Ни у одного пациента не выявлена IV стадия фиброза (цирроз) печени. Выявление фиброза в группе ЖГ не связано с воспалением, а отражало прогрессирование

возрастных изменений в печени у данной категории пациентов.

С целью изучения факторов, влияющих на прогрессирование НАЖБП, использовали *линейный регрессионный анализ*. С помощью корреляционного анализа были отобраны переменные, достоверно связанные со значениями исследованных показателей (p<0,05). В дальнейшем посредством поочередного включения в модель наиболее существенных и исключения наименее значимых факторов были сформированы группы признаков для построения моделей *множественной линейной регрессии*.

*Линейное уравнение регрессии* для показателя «стеатогепатит» у больных СД 2-го типа имело такой вид:

$$1. Y = 2,5 + 0,04X_1 + 0,14X_2 + 0,001X_3 - 0,96X_4 - 0,32X_5 - 0,11X_6 - 0,19X_7, (F = 38,7, p = 0,000000001, R^2 = 0,80),$$

где Y – стеатогепатит (< 1,5 – нет, ≥ 1,5 – есть),

X<sub>1</sub> – длительность СД 2-го типа (лет),

X<sub>2</sub> – уровень общего холестерина (ммоль/л),

X<sub>3</sub> – активность ЩФ (Е/л),

X<sub>4</sub> – уровень ЛПВП (ммоль/л),

X<sub>5</sub> – индекс АсАТ/АлАТ,

Таблица 4. Результаты гистологического исследования, n (%), p±m<sub>p</sub>

Показатель	НАСГ (n=46)	ЖГ (n=31)
Степень стеатоза:		
I	7 (15,2±5,3)	8 (25,8±7,9)
II	15 (32,6±6,9)	17 (54,8±8,9)
III	24 (52,2±7,4)*	6 (22,5±7,5)
Степень гепатита:		
I	14 (30,4±6,8)	–
II	20 (43,5±7,4)	–
III	12 (26,1±6,5)	–
Без фиброза	7 (15,2±5,3)*	11 (35,5±8,6)
Стадии фиброза:		
I	16 (34,8±7,0)*	19 (61,3±8,7)
II	18 (39,1±7,1)*	1 (3,2±3,1)
III	5 (10,9±4,6)	–
IV	–	–

\* Различия с группой больных ЖГ статистически достоверны (p<0,05).

$X_6$  – коэффициент атерогенности,  $X_7$  – пол (1 – женский, 2 – мужской).

Как следует из уравнения I, развитие стеатогепатита у больных ассоциировалось с длительностью СД. Это обуславливалось более продолжительным воздействием хронической гипергликемии и ИР на печеночную ткань. Кроме того, риск развития стеатогепатита зависел от нарушений липидного обмена (повышение уровня общего холестерина, уменьшение содержания ЛПВП). В целом снижение уровня ЛПВП у больных СД 2-го типа может рассматриваться как неспецифический маркер гепатита, поскольку уменьшение данного показателя отражает раннее нарушение синтетической функции печени.

Дополнительными предикторами развития стеатогепатита явились повышение активности ЩФ более  $78,5 \pm 5,9$  Е/л, свидетельствовавшее о повреждении холангиоцитов и дольковом нарушении желчеоттока, и значение индекса АсАТ/АлАТ менее 0,96. Взаимосвязь низких значений коэффициента Де Ритиса и риска развития НАСГ определялась более выраженным повышением именно активности АлАТ у больных НАСГ [3, 10].

Подтверждено также влияние женского пола на более частое, чем у мужчин, формирование НАСГ у пациентов с СД 2-го типа ( $\chi^2=7,1$ ,  $p=0,007$ ). Полученные результаты совпадали с данными литературы о более высокой частоте НАСГ у женщин [5].

Следующим шагом в определении влияния факторов, способствовавших прогрессирующему течению болезни, явилась оценка риска формирования фиброзных изменений в печени у больных НАСГ.

*Модель множественной линейной регрессии для показателя «фиброз» у пациентов с НАСГ имело следующий вид:*

$$\text{II. } Y = -4,5 + 0,13X_1 - 0,15X_2 + 0,1X_3 + 0,02X_4 + 0,1X_5 + 0,03X_6, \\ (F=20,6, p=0,00000000, R^2=0,76),$$

где  $Y$  – фиброз ( $<2,0$  – нет,  $\geq 2,0$  – есть),

$X_1$  – значения ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ),

$X_2$  – уровень ТГ ( $\text{ммоль}/\text{л}$ ),

$X_3$  – длительность СД 2-го типа (лет),

$X_4$  – уровень ИРИ,

$X_5$  – уровень общего холестерина ( $\text{ммоль}/\text{л}$ ),

$X_6$  – возраст (лет).

Как следует из уравнения II, наибольшее влияние на развитие фиброзных изменений в печени имели ИМТ пациентов и выраженность дислиппротеидемии в виде сочетания гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Так, увеличение ИМТ более  $26,4 \pm 0,4$   $\text{кг}/\text{м}^2$  явилось одним из важнейших факторов, связанных с прогрессированием НАСГ, что не противоречило данным литературы [13].

Многими исследователями гипертриглицеридемия также рассматривается в качестве предиктора развития фиброзных изменений в печени. Так V. Ratziu и соавт. отметили более высокий риск развития фиброза печени у больных НАСГ, имеющих уровень ТГ более  $1,7$   $\text{ммоль}/\text{л}$  [13]. В нашем исследовании значимым для развития фиброза стал уровень ТГ более  $2,10 \pm 0,08$   $\text{ммоль}/\text{л}$ .

Кроме того, полученные данные определяли взаимосвязь между фиброзом и возрастом пациентов, что соответствовало результатам других исследователей [4, 13]. Так, в клинике Mayo продемонстрировано, что фиброз развивается лишь у 4% пациентов моложе 45 лет, а у пациентов с нормальной массой тела моложе 45 лет не было зарегистрировано ни одного случая фиброза [4].

Новым, ранее не описанным показателем, явилась длительность существования СД, которая оказалась значимо связанной с риском развития и прогрессирования фиброза у пациентов с НАСГ и отражала влияние ИР и выраженности декомпенсации углеводного обмена на течение НАЖБП. Данная зависимость подтверждалась высоким уровнем ИРИ, поскольку, с од-

ной стороны, гиперинсулинемия являлась маркером ИР, а с другой, инсулин в высоких концентрациях обладает способностью влиять на пролиферацию звездчатых клеток печени и активировать процессы фиброгенеза [8, 10].

Таким образом, кроме известных, связанных с прогрессированием НАЖБП факторов (ИМТ, возраст, уровень ТГ), у пациентов с СД 2-го типа дополнительно выявлены такие предикторы неблагоприятного течения болезни, как длительность СД, гиперхолестеринемия, снижение уровня ЛПВП, гиперинсулинемия.

Используя уравнение линейной регрессии для показателя «стеатогепатит», были оценены факторы риска у больных СД 2-го типа и ЖГ. У 19 пациентов выявлен высокий риск развития НАСГ. С учетом полученных данных эти пациенты были разделены на две сравнимые по всем показателям группы: в 1-ю вошли 11 человек, которым был назначен курс лечения АЛК по схеме: 600 мг Берлитиона® внутривенно капельно ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем пероральный прием препарата по 600 мг/сут однократно в течение 6 мес; во 2-ю (группу сравнения) – 8 больных. Период наблюдения за больными СД 2-го типа и ЖГ составил 6 мес с проведением контрольных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

На фоне лечения у большинства пациентов 1-й группы на 180-й день наблюдения отмечался регресс клинических проявлений НАЖБП: отсутствовали клинические проявления болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов, практически полностью купировалась гепатомегалия. Биохимические показатели цитолитического и холестатического синдромов оставались в пределах референтных значений в течение всего периода наблюдения – до и после лечения.

Важной для пациентов с СД 2-го типа явилась положительная динамика показателей углеводно-



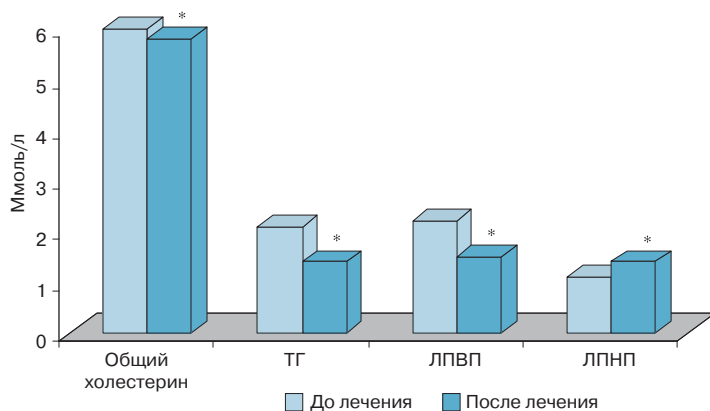


Рис. 4. Динамика показателей липидного спектра у пациентов с ЖГ на фоне лечения Берлитионом®: по оси абсцисс – показатели, по оси ординат – значения показателей в ммоль/л.

\* Различия в группе до и после лечения статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

го и липидного обмена на фоне лечения Берлитионом®. После 6-месячной терапии у больных ЖГ в 1-й группе зарегистрировано достоверное улучшение показателей углеводного обмена. Так, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизились уровень ГПН на  $0,5 \pm 0,05$  ммоль/л (с  $5,9 \pm 0,1$  до  $5,4 \pm 0,06$  ммоль/л), уровень  $HbA_{1c}$  – на  $0,6 \pm 0,07\%$  (с  $6,0 \pm 0,2$  до  $5,4 \pm 0,1$ ) и показатель НОМА-IR – на  $1,5 \pm 0,3$  (с  $5,9 \pm 0,7$  до  $4,5 \pm 0,2$ ). Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению уровня ИРИ на  $3,8 \pm 0,5$  мкЕд/мл – с  $22,5 \pm 2,2$  до  $18,7 \pm 0,7$  мкЕд/мл.

Берлитион® положительно влиял на профиль липопротеидов сыворотки крови. В частности, на фоне лечения статистически достоверно возрастало содержание ЛПВП от исходного уровня на 20%

– с  $1,5 \pm 0,2$  до  $1,8 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась общая тенденция к снижению уровней холестерина, ТГ и ЛПНП у пациентов в 1-й группе.

Снижение уровня ТГ произошло в среднем на 26% по сравнению с исходными данными – с  $2,3 \pm 0,1$  до  $1,7 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Уровень общего холестерина снизился в среднем на 10% – с  $6,0 \pm 0,2$  до  $5,4$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о гиполипидемическом действии Берлитиона®, связанном с угнетением синтеза эндогенного холестерина (рис. 4).

У пациентов группы сравнения отмечено умеренное нарастание проявлений цитолитического и холестатического синдромов в виде увеличения активности АлАТ и ЩФ. В этой же группе наблюда-

лась тенденция к ухудшению показателей углеводного и липидного обмена в виде повышения уровня ГПН, значения НОМА-IR и снижения концентрации ЛПВП в крови.

Важный раздел оценки эффективности лечения – повторное гистологическое исследование биоптатов печени. Всем пациентам выполнена контрольная пункционная биопсия печени с гистологическим исследованием через 6 мес (табл. 5).

Как следует из данных табл. 5, в группе, получавшей Берлитион®, не отмечено прогрессирования НАЖБП в виде нарастания стеатоза и развития воспалительных изменений; достоверно уменьшилось число пациентов с III степенью стеатоза и наметилась тенденция к увеличению числа больных с I степенью, у 2 пациентов выявлен регресс жировой дистрофии печени.

В группе сравнения у 5 больных прогрессировала НАЖБП в виде появления мягкого и умеренного гепатита на фоне нарастания явлений стеатоза, у 3 – динамики морфологических показателей при повторном обследовании не выявлено.

Результаты исследования свидетельствуют, что комплексный анализ факторов риска прогрессирования НАЖБП у больных СД 2-го типа позволяет прогнозировать у них развитие НАСГ и выраженных фиброзных изменений в печени.

Кроме того, установление предикторов неблагоприятного течения НАЖБП способствует выбору адекватных методов лечения выявленных метаболических нарушений. Один из вариантов патогенетической терапии, препятствующей прогрессированию НАЖБП у больных СД 2-го типа, следует рассматривать назначение Берлитиона® по 600 ЕД/сут на протяжении 6 мес.

### Выводы

1. Развитие НАСГ у пациентов с СД 2-го типа зависит от длительности СД – более  $3,0 \pm 0,2$  года,

Таблица 5. Динамика гистологической картины у больных СД 2-го типа и ЖГ, n (%)

Показатель	1-я группа (n=11)		2-я группа (n=8)	
	1-й день	180-й день	1-й день	180-й день
Без стеатоза	–	2 (18,2)	–	–
Степень стеатоза:				
I	–	3 (27,2)	–	–
II	5 (45,5)	5 (45,5)	5 (62,5)	3 (37,5)
III	6 (54,5)	1 (9,1)*	3 (37,5)	5 (62,5)
Степень гепатита:				
I	–	–	–	4 (50,0)
II	–	–	–	1 (12,5)
III	–	–	–	–

\* Различия в 1-й группе до и после лечения Берлитионом® статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

женского пола, избыточной массы тела с ИМТ более  $26,4 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>. Дополнительными прогностическими факторами являются снижение индекса АсАТ/АлАТ менее 0,96, повышение активности ЩФ более  $78,5 \pm 5,9$  Е/л, снижение уровня ЛПВП менее  $1,42 \pm 0,04$  ммоль/л, повышение уровней ТГ более  $2,10 \pm 0,08$  ммоль/л и общего холестерина свыше  $6,10 \pm 0,07$  ммоль/л.

2. Факторами, свидетельствующими о прогрессировании фиброзных изменений в печени у больных СД 2-го типа с НАСГ, являются возраст пациента, длительность СД, ИМТ, показатели углеводного (уровень ИРИ) и жирового (уровни общего холестерина и ТГ) обмена.

3. Включение в комплексную терапию больных СД 2-го типа и

НАЖБП  $\alpha$ -липовой кислоты (Берлитион®) препятствует прогрессированию поражения печени, способствует улучшению показателей компенсации СД (уровень гликемии натощак, индекс НОМА, HbA<sub>1c</sub>) и уменьшению явлений дислиппротеидемии (снижение содержания общего холестерина и ТГ, повышение уровня ЛПВП).

## Список литературы

1. Бацков С.С. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. – СПб: Спецлит., 1995. – 186 с.
2. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. – 2005. – Vol. 172, N 7. – P. 899–905.
3. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
4. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1356–1362.
5. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1103–1109.
6. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: definition and pathology // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3–16.
7. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2467–2474.
8. Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 311–320.
9. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16, N 5. – P. 663–678.
10. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 91–100.
11. Ludwig J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
12. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
13. Ratziu V., Giral P., Charlotte F. et al. Liver fibrosis in overweight patients // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 1117–1123.
14. Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens // Diabet. Med. – 2007. – Vol. 24, N 1. – P. 1–6.
15. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2, N 3. – P. 262–265.

УДК 618.19-006.6-085.277.3-07:616.37-092

# Ранняя и поздняя панкреатоксичность при неоадьювантной и адьювантной химиотерапии Her-2-негативного рака молочной железы: ретроспективное мультицентровое исследование

А.Н. Казюлин<sup>1</sup>, М.Ю. Бяхов<sup>2</sup>, И.А. Королева<sup>3</sup>,  
С.В. Козлов<sup>3</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии  
Московского государственного медико-стоматологического университета,

<sup>2</sup>ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва,

<sup>3</sup>Областной онкологический диспансер, Самара)

**Цель исследования:** оценить частоту острой и отсроченной панкреатоксичности при полихимиотерапии рака молочной железы (РМЖ)

**Материал и методы:** проведено ретроспективное мультицентровое случай-контроль исследование на модели неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии Her-2-негативного РМЖ. За период 1993–2003 гг. для анализа отобрано 1643 пациента, средний возраст больных составил  $52,3 \pm 2,8$  года, возрастной диапазон – 28–80 лет. Средний период наблюдения составил 2,9 года. Все больные получали комбинированное лечение в объеме неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии паклитакселом в дозе  $175 \text{ мг/м}^2$  и доксорубицином в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  и радикальной мастэктомии. Всего проведено 8 курсов полихимиотерапии: по 4 до и после оперативного лечения. Интервал между 4-м и 5-м курсами не должен был превышать 8 нед.

**Результаты:** частота *острого панкреатита* (ОП) в процессе химиотерапии достигла 9,1%, частота развития хронического панкреатита в период от 12 мес до 5 лет после курса полихимиотерапии достигла 20,6%. Особенностью лекарственного ОП на фоне полихимиотерапии таксолон и доксорубицином является его субклиническое течение (у 43% больных с ультразвуковыми и биохимическими маркерами заболевания). Только половина случаев хронического панкреатита после химиотерапии может быть обусловлена перенесенным ранее ОП. Ранняя панкреатоксичность в виде лекарственного ОП более чем в половине случаев не повлекла за собой какой-либо реакции лечащих врачей.

**Выводы:** полученные результаты диктуют необходимость обязательного мониторинга за состоянием поджелудочной железы, как в процессе лечения, так и в динамике по его завершению. Перспективная разработка методик коррекции возникающих изменений, в первую очередь профилактическая терапия полиферментными препаратами и антиоксидантами, может существенно снизить риск и частоту панкреатоксичности.

**Ключевые слова:** панкреатит, рак молочной железы, таксолон, доксорубицин.

## Early and late pancreatic toxicity at neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of Her-negative breast cancer: retrospective multicenter investigation

A.N. Kazyulin, M.Yu. Byakhov, I.A. Koroleva, S.V. Kozlov, Yu.A. Kucheryavy

**Aim of investigation:** to estimate frequency of acute and late pancreatic toxicity at polychemotherapy of *breast cancer* (BC).

**Methods:** retrospective multicenter case-control study on the model of neoadjuvant and adjuvant polychemotherapy of Her-2-negative BC was carried out. For the years 1993–2003 1643 patients were selected for analysis, mean age of patients was  $52,3 \pm 2,8$  years, ranged 28 to 80 years. The average term of observation was 2,9 years. All patients received combined treatment as neoadjuvant and adjuvant polychemotherapy by paclitaxel in a dose of 175 mg/m<sup>2</sup> and Doxorubicinum in a dose of 50 mg/m<sup>2</sup>, radical mastectomy. Overall 8 courses of polychemotherapy were carried out: 4 prior to surgery and 4 after surgery. Interval between 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> courses should have not exceed 8 weeks.

**Results:** frequency of *acute pancreatitis* (AP) during chemotherapy has reached 9,1%, frequency of chronic pancreatitis development during the term from 12 months to 5 years after polychemotherapy has reached 20,6%. Drug-induced AP on a background of taxol and doxorubicin polychemotherapy was characterized by subclinical course (in 43% of patients with ultrasound and biochemical signs of disease). Only half of chronic pancreatitis cases after chemotherapy can be explained by earlier attacks of AP. Early pancreatic toxicity including drug-induced AP in more than a half of cases was not reacted by attending physicians.

**Conclusions:** obtained results indicate necessity of pancreas state monitoring, both during treatment, and after its cessation. Correction of developing disorders, first of all preventive therapy by enzyme drugs and antioxidants can decrease risk and frequency of pancreatic toxicity essentially.

**Key words:** pancreatitis, breast cancer, taxol, doxorubicin.

**З**локачественные новообразования занимают одно из ведущих мест среди причин смерти людей моложе 65 лет во всех странах мира. Ежегодно в мире регистрируется 8 млн новых случаев злокачественных новообразований и более 5,2 млн смертей от них.

В России в 2002 г. выявлено 453 256 больных с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования. Большинство из них имеет III–IV ст. и требует комплексного лечения.

Химиотерапия в современной онкологии наряду с хирургическими методами и лучевым воздействием является одним из важнейших компонентов лечения больных злокачественными новообразованиями. Длительное лечение, большое число осложнений и, как следствие, ухудшение качества жизни у таких пациентов с потерей трудоспособности и возможностью летального исхода ставят проблему профилактики и лечения токсических реакций у получающих химио-

терапию в ряд социально значимых проблем [6, 7].

Наиболее чувствительны к губительному действию химиопрепаратов быстро делящиеся ткани организма. К их числу относится эпителий желудочно-кишечного тракта и экзокринных пищеварительных желез. Частота встречаемости гастроинтестинальной токсичности у больных, получающих химиотерапию, составляет 90%. Известные осложнения функции желудочно-кишечного тракта включают развитие тошноты, рвоты, мукозитов (стоматиты, энтериты, колиты), диареи, запоров. Несвоевременная их коррекция может потребовать прекращения специального лечения, изменения схемы заведомо эффективной терапии, что значительно ухудшает лечебный эффект химиотерапии, а следовательно, и прогноз течения болезни.

Поражению *поджелудочной железы* (ПЖ) на фоне химиотерапии в современной онкологии уделяется недостаточно внимания [6, 7]. Это в первую очередь обус-

ловлено тем, что типичные острые воспалительные изменения в ПЖ, которые можно четко связать с применением цитостатиков, регистрируются редко. Большинство публикаций – описательные исследования, в которых сообщается об отдельных случаях панкреотоксичности на фоне монокимиотерапии [2, 3, 5]. Как правило, поражение ПЖ может протекать по типу лекарственного *острого панкреатита* (ОП) [4, 8], в ряде случаев деструктивного [3, 5].

Большинство лекарственных панкреатитов характеризуется субклиническим течением и нередко диагностируется ретроспективно [1]. Поэтому выраженная гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диарея, мукозиты) может маскировать истинную панкреотоксичность цитостатиков.

С целью оценки состоятельности этой гипотезы проведено данное исследование.

**Цель исследования** – оценить частоту острой и отсроченной панкреотоксичности при полихимиоте-

рапии *рака молочной железы* (РМЖ).

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное мультицентровое исследование на модели неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии РМЖ.

### Краткая характеристика больных

Согласно выделенным критериям, по архивным материалам 1993–2003 гг., для анализа отобрано 1643 пациента (женщин). В ряде случаев в медицинской документации отсутствовали результаты иммуногистохимического исследования, свидетельствовавшего о Her-2-негативности, большей частью относившихся к 1993–1996 гг. В исследование включались только те больные, у которых удалось ретроспективно оценить Her-2-статус по сохранившимся блокам.

Средний возраст больных составил  $52,3 \pm 2,8$  года, возрастной диапазон – 28–80 лет.

История болезни у 607 больных прослежена по медицинской документации в течение 5 лет. Остальные больные за этот период выбыли из исследования по разным причинам. Из числа выбывших наблюдались более года 537 пациенток. Причины их неявки на контрольное обследование установить не удалось. Выбыли из исследования 499 больных. Анализ причин исключения их из исследования приведен ниже. Средний период наблюдения составил 2,9 года. Общее число больных, включенных в анализ, составило 1144 человека.

### Критерии включения и исключения

#### Критерии включения

Пациент включался в исследование только в случае соответствия всем перечисленным ниже критериям:

- 1) морфологически верифицированная аденокарцинома молочной железы;
- 2) отсутствие экспрессии опухолевыми клетками Her-2;
- 3) II–IIIa стадия болезни;
- 4) диагноз РМЖ установлен впервые;
- 5) комбинированное лечение в объеме неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии паклитакселем в дозе  $175 \text{ мг/м}^2$  и доксорубицином по  $50 \text{ мг/м}^2$ ; радикальной мастэктомии; интервал между 4-м и 5-м курсами – не более 8 нед.
- 6) последующее наблюдение не менее 12 мес;
- 7) исходное отсутствие признаков поражения ПЖ (по анамнестическим, клиническим данным, при стандартном скрининговом обследовании – лучевые методы и биохимическое исследование крови).

#### Критерии исключения

Пациент не включался в исследование в случае наличия одного из перечисленных ниже критериев:

- 1) первично-множественный рак;
- 2) прогрессирование болезни в процессе лечения и дальнейшего наблюдения;
- 3) сопутствующая иммунотерапия или гормональная терапия по поводу РМЖ;
- 4) тяжелое сопутствующее соматическое или психическое заболевание, требующее сопутствующей терапии, включая тяжелые инфекционные болезни в активной форме.

Причины исключения больных в процессе исследования, в том числе в сроки, превышающие оговоренный критериями включениями 12-месячный порог:

- 1) прогрессирование заболевания  $1,46\%$  ( $n=24$ ) в течение 1 года,  $7,06\%$  – за оставшийся период ( $n=116$ );
- 2) метастазное возникновение опухоли другой локализации –  $0,85\%$  ( $n=14$ );
- 3) летальность общая –  $9,62\%$  ( $n=159$ );

4) низкий комплаенс в течение первого года после комбинированного лечения –  $6,6\%$  ( $n=109$ );

5) впервые возникшая тяжелая сопутствующая патология (острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, декомпенсированный сахарный диабет, цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, психические заболевания, требующие длительной корректирующей терапии, и т. д.) –  $4,69\%$  ( $n=77$ ).

### Схемы лечения

Всем больным с установленным диагнозом РМЖ проведено комбинированное лечение в объеме неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии паклитакселем в дозе  $175 \text{ мг/м}^2$  и доксорубицином по  $50 \text{ мг/м}^2$ , радикальной мастэктомии. Всего проведено 8 курсов полихимиотерапии: по 4 до и после оперативного лечения.

Курс лечения заключался в парентеральном введении паклитакселя и доксорубицина в течение 1 дня с последующим 3-недельным перерывом. Интервал между 4-м и 5-м курсами не должен был превышать 8 нед.

### Статистика

Для статистической обработки данных использовался пакет «Access, Excel» программы «Microsoft Office XP». Данные, полученные с использованием встроенных математических модулей «Access Microsoft Office XP», были подвергнуты полному статистическому анализу с использованием программ БИОСТАТ 4.03 и Statistica release 6.0 for Windows (StatSoft, USA).

В различных статистических ситуациях использовались как параметрические, так и непараметрические статистические критерии. По методу корреляционной статистики рассчитывались средние для абсолютных и относительных величин и их стандартные ошибки. Оценка достоверности различия проводилась по методу двухвыбо-

рочного *t*-теста с различными дисперсиями. Полученные результаты оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Проводился корреляционный анализ с оценкой достоверности коэффициента корреляции.

### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно критериям включения проанализированы архивные истории болезни 1643 пациентов (женщин). В течение 5 лет история болезни прослежена у 607 больных, в сроки не менее 12 мес – у 537. У 499 больных в разные сроки отмечены соответствие критериям исключения и другие причины, приведенные выше, что позволило исключить их из общего анализа.

Поскольку все из включенных 1643 больных завершили стандартный протокол лечения, анализ острой панкреатоксичности проводился от общего их числа. В то же время общее число наблюдаемых более 1 года составило 1144, средний период наблюдения – 2,9 года. Именно в этой группе анализировались признаки поздней панкреатоксичности.

Ранняя панкреатоксичность оценивалась по следующим критериям:

- типичный для поражения ПЖ болевой абдоминальный синдром;
- повышение активности амилазы в сочетании с липазой крови более 2 норм и (или) повышение активности панкреатической амилазы в сыворотке крови более 2 норм;
- ультразвуковые признаки острых интерстициальных изменений в ПЖ (увеличение размеров в сочетании с размытостью контуров и гипоехогенностью паренхимы ПЖ).

Период оценки ранней панкреатоксичности составил 12–14 нед от 1-го курса до момента оперативного лечения (*неoadьювантное* лечение) и последующие 12–14 нед (*адьювантное* лечение). Таким образом исключались периоды опе-

ративного вмешательства и 2–4 нед после него.

Период оценки поздней панкреатоксичности варьировал от 12 мес до 5 лет. Поздняя панкреатоксичность оценивалась по следующим критериям:

- типичный для поражения ПЖ болевой абдоминальный синдром;
- клинические признаки экзокринной панкреатической недостаточности (диарея, метеоризм, стеаторея) в сочетании с изменениями копрограммы;
- усугубление течения имевшегося ранее сахарного диабета или его манифестация после завершения лечения;
- признаки хронического панкреатита по данным *ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ)* – размытость и нечеткость контуров, гиперэхогенность паренхимы ПЖ, кальцификация, уплотнение стенок вирзунгова протока и др.

### Оценка острой панкреатоксичности

Разнообразные боли в животе в процессе химиотерапевтического лечения отмечали 756 (46,0%) больных из 1643, относительно более специфичные боли для поражения ПЖ отмечены у 388 (23,6%).

Панкреатические ферменты в процессе химиотерапевтического лечения анализировались, в том числе в динамике, у 1017 (61,9%)

больных. В их числе у 93,6% больных с болями в животе (708 из 756) и у 98,5% больных с более типичными болями (382 из 388). У 309 пациентов оценена активность панкреатических ферментов при отсутствии зарегистрированного болевого абдоминального синдрома.

В целом повышение активности панкреатических ферментов – амилазы + липазы и (или) панкреатической амилазы – более чем в 2 раза отмечено у 158 больных, что составило 15,5% от числа обследованных и 9,6% от общего числа больных. Подробный анализ частоты панкреатической гиперферментемии представлен в табл. 1.

Сопоставимая частота в 15% в подгруппах, обследованных на панкреатическую гиперферментемия, и у больных с болевым абдоминальным синдромом косвенно подтверждает факт возможного лекарственного ОП с подобной частотой. Следует отметить, что в примерно сопоставимой частоте (14,2%) случаев регистрировалась панкреатическая гиперферментемия без каких-либо клинических проявлений ОП. Этот факт может свидетельствовать о том, что у части больных на фоне полихимиотерапии возможно латентное (субклиническое) течение лекарственного ОП. У больных с более типичными для поражения ПЖ симптомами отмечена значительно большая частота панкреатической гиперферментемии (26,5–26,9%).

Таблица 1. Частота повышения активности панкреатических ферментов

При каких обстоятельствах	<i>n</i> – всего	Из них позитивные	%
При болях в животе:			
от общего числа	756	114	15,1
от числа обследованных	708	114	16,1
При «специфичных» болях:			
от общего числа	388	103	26,5
от числа обследованных	382	103	26,9
Без болей	309	44	14,2
Всего:			
от общего числа	1643	158	9,6
от числа обследованных	1017	158	15,5

В свете полученных данных наиболее любопытны результаты анализа проведенной визуализации – УЗИ и (или) КТ органов брюшной полости (табл. 2).

УЗИ и (или) КТ органов брюшной полости (с обязательным осмотром ПЖ и парапанкреатической зоны выполнены за период лечения у 1234 больных. Острые интерстициальные изменения ПЖ в виде ее увеличения в сочетании с размытостью контуров и гипозоногенностью паренхимы в процессе химиотерапевтического лечения отмечено у 204 (12,4%) больных из 1643, в том числе парапанкреатический выпот и образование псевдокист отмечены в 7 и 2 случаях соответственно.

Таким образом, частота осложненного лекарственного ОП на фоне выбранной схемы терапии была невелика и колебалась в пределах 0,6–0,7%. Если учитывать в качестве диагностических признаков ОП данные лучевого исследования в сочетании с панкреатической гиперферментемией, то ретроспективно диагноз неосложненного интерстициального ОП можно было установить у 149 (9,1%) больных, что примерно соответствует частоте панкреатической гиперферментемии.

В то же время в проанализированных историях болезни диагноз лекарственный ОП фигурировал только в 4 (2,7%) случаях из 149, 3 из которых были осложненными. В 26 (17,5%) случаях имелся реактивный панкреатит, 6 из которых были с признаками деструкции паренхимы ПЖ (парапанкреатический выпот, образование псевдокист). В 37 (25%) случаях из 149 в схему терапии были введены ингибиторы протонной помпы, различные полиферментные препараты, антипротеазы, спазмолитики, прокинетики, октреотид в различных дозах и комбинациях без указания причины изменений. В остальных 82 (55%) случаях полученные изменения вообще не повлекли за собой какой-либо реакции лечащих врачей.

Необходимо отметить, что почти половина – 64 (43%) случая – характеризовалась латентным течением (отсутствием симптомов). В их числе ни одного случая тяжелого течения ОП не отмечено.

У всех 149 больных с ранней панкреатоксичностью были зарегистрированы признаки гемато- и (или) гепатотоксичности. У большинства больных тяжесть проявлений различных видов токсичности

совпадала. Это явилось основанием для проведения корреляционного анализа, благодаря которому выявлены обратные корреляционные связи между числом тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови и активностью панкреатической амилазы крови:  $r=-0,75$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,71$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,63$ ,  $p<0,05$  соответственно.

Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между плазменными концентрациями общего билирубина, активностью АсАТ и АлАТ и панкреатической амилазы в сыворотке крови:  $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,72$ ,  $p<0,05$  соответственно.

Косвенным доказательством выявленной взаимосвязи является факт выраженной гемато- и гепатотоксичности у всех 9 больных с признаками деструктивного ОП.

Таким образом, можно предполагать, что панкреатоксический эффект реализуется в результате комбинированного (прямого и опосредованного) воздействия цитостатиков на ПЖ. В патогенезе лекарственного ОП на фоне лечения цитостатиками прямые цитотоксические эффекты доксорубина (подавление синтеза нуклеиновых кислот) и паклитакселя (нарушение митоза), по всей видимости, играют меньшую роль. Вероятно, в большей степени имеет значение сочетанное лекарственное поражение печени, приводящее к увеличению периода полураспада цитостатиков, снижению детоксицирующей и белково-синтетической функций печени.

### Оценка поздней панкреатоксичности

Как отмечено выше, общее число наблюдаемых более 12 мес составило 1144 человека со средним периодом наблюдения 2,9 года.

Относительно более специфичные боли для поражения ПЖ отмечались у 138 (12,1%) больных из 1144. Следует отметить, что отсроченные боли в животе были только у тех пациентов, кто отмечал боле-

Таблица 2. Частота выявления острых интерстициальных изменений паренхимы поджелудочной железы

Диагноз	n – всего	Из них позитивные	%
Острый интерстициальный панкреатит:			
от общего числа	1643	204	12,4
от числа обследованных	1234	204	16,5
Деструктивный панкреатит:			
от общего числа	1643	9	0,6
от числа обследованных	1234	9	0,7
Парапанкреатический выпот:			
от общего числа	1643	7	0,4
от числа обследованных	1234	7	0,6
Псевдокисты:			
от общего числа	1643	2	0,1
от числа обследованных	1234	2	0,2
Всего:			
от общего числа	1643	213	13,0
от числа обследованных	1234	213	17,3

вой абдоминальный синдром в процессе химиотерапии. Частота регистрации панкреатической гиперферментемии во время химиотерапии у больных с отсроченным болевым абдоминальным синдромом достигла 89,1%. Частота регистрации ультразвуковых признаков ОП в процессе химиотерапии была чуть ниже – 83,3%.

Таким образом, у 119 (86,2%) больных из 138 с отсроченными болями в животе в процессе химиотерапии регистрировались убедительные признаки ОП.

Клинические признаки экзокринной панкреатической недостаточности регистрировались значительно чаще – у 393 (34,4%) больных из 1144. Только у половины из них в процессе химиотерапии отмечались боли в животе.

Копрологическое исследование хотя бы 1 раз за весь период наблюдения было назначено только 206 (18%) больным из 1144. Из них у 174 (15,2% от общего числа и 84,5% – от числа обследованных) регистрировался нейтральный жир в кале в отсутствие микроскопических признаков паразитарной инвазии (лямблиоз, амебиаз).

Следует отметить, что из 174 больных с доказанной панкреатической недостаточностью менее чем в половине случаев (43,1%) регистрировались «панкреатические» боли в животе при химиотерапии. С чуть большей частотой в этой группе отмечены ультразвуковые признаки ОП и панкреатическая гиперферментемия (49,4 и 52,9% соответственно).

Таким образом, развитие экзокринной панкреатической недо-

статочности отмечено по крайней мере у 15% больных, перенесших полный курс неоадьювантной и адьювантной химиотерапии РМЖ. У половины из них не отмечалось явной картины ОП в процессе химиотерапевтического лечения.

Безусловно, данные результаты имеют относительный характер. Например, у части этих пациентов имелись диффузные изменения в печени, обусловленные гепатотоксичностью химиотерапии, сопутствующим клинически значимым регулярным приемом алкоголя ( $n=13$ ), что могло повлиять на результаты копрологического исследования.

У 24 (2,1%) больных отмечено развитие сахарного диабета. У 20 (83,3%) из них регистрировалась стеаторея, у 18 (75%) – ОП при химиотерапии. У 22 (91,7%) сахарный диабет был установлен в первый год наблюдения.

УЗИ- и (или) КТ-признаки хронического панкреатита отмечены у 236 (20,6%) больных. В 80,1% случаев при химиотерапии регистрировались ультразвуковые признаки ОП. Сочетание признаков хронического панкреатита с рецидивирующим болевым абдоминальным синдромом и (или) с признаками панкреатической недостаточности отмечены во всех 236 случаях.

Необходимо отметить, что, несмотря на убедительность клинической картины и данных дополнительных исследований, хронический панкреатит установлен только у 18,6% больных. Соответствующие назначения в листах назначений имелись у 75% больных с инкреторной недостаточностью и у

14,8% – с признаками заболевания по данным визуализации.

## Выводы

1. Частота регистрации панкреатической гиперферментемии в процессе полихимиотерапии достигает 9,6% и значительно повышается при болях в животе (15,1–26,9%).

2. Частота ОП в процессе химиотерапии достигает 9,1%, а частота хронического панкреатита в период от 12 мес до 5 лет после курса полихимиотерапии – 20,6%.

3. Особенностью лекарственного ОП на фоне полихимиотерапии таксомом и доксорубицином является его субклиническое течение, которое регистрируется у 43% больных с ультразвуковыми и биохимическими маркерами ОП. Напротив, все случаи диагностированного хронического панкреатита в период от 12 мес до 5 лет характеризовались клиническими проявлениями болезни разной степени выраженности.

3. По всей видимости, только половина случаев хронического панкреатита после химиотерапии может быть обусловлена перенесенным ранее ОП.

5. Ранняя панкреатоксичность в виде лекарственного ОП более чем в половине случаев не повлекла за собой какой-либо реакции лечащих врачей. Хронический панкреатит был вынесен в клинический диагноз только в 18,6% случаев. Лечение назначено 16,5% больным.

## Список литературы

1. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.  
2. Hung M.C., Hung G.Y., Lin P.C. et al. Acute pancreatitis associated with ifosfamide // J. Chin. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 70, N 4. – P. 176–179.  
3. Karabulut R., Sunmez K., Afearlar C. et al. Pancreas pseudocyst associated with L-asparaginase treatment: a case report //

Acta Chir. Belg. – 2005. – Vol. 105, N 6. – P. 667–669.  
4. Mallory A., Kern F. Drug-induced pancreatitis // Baillieres Clin. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 2, N 2. – P. 293–307.  
5. McMahon M.A., Kearns G., McCaffrey J., Grogan L. Association between paclitaxel and necrotic pancreatitis // Ir. Med. J. – 2006. – Vol. 99, N 9. – P. 281.  
6. Olsen M.R. Oncological emergencies // Manual of clinical oncology / Ed. R.F. Pollock et al. – 1999. – P. 731–744.

7. Schwartzman G., Dekker A.W., Vernon J. Complication of cytotoxic therapy // Oxford Textbook of Oncology. – 1995. – Vol. 2. – P. 2307–2327.  
8. Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-induced pancreatitis: an update // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39, N 8. – P. 709–716.



УДК 616.36-003.826-02

# Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза

А.О. Буеверов, В.С. Ешану, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

**Цель исследования:** изучить эффективность и переносимость эссенциальных фосфолипидов (эссенциале форте Н, Санофи АVENTИС) в составе комплексной терапии больных стеатогепатитом смешанного – алкогольного и метаболического – генеза.

**Материал и методы:** в исследование включено 40 больных, употреблявших  $\geq 40$  г этанола в день не менее 5 лет в сочетании с  $\geq 2$  из следующих показателей: индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, сывороточные триглицериды  $>150$  мг/дл, подтвержденный сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе, повышение активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови, ультразвуковые критерии стеатоза печени, признаки стеатогепатита по данным биопсии печени ( $n=22$ ). В качестве базисной терапии назначали 6-месячный курс метформина в средней дозе 1700 мг/сут. Основная группа ( $n=25$ ) дополнительно получала эссенциале форте Н в дозе 18 г/сут.

**Результаты:** у 36 (90%) пациентов субъективно улучшилось самочувствие, у 12 (30%) – исчез астеновегетативный синдром, у 18 (45%) – уменьшилось чувство тяжести в правом подреберье, у 26 (65%) – купировались диспептические жалобы. У всех больных к концу курса уменьшилась масса тела в среднем на 5,7 кг. Различий между основной и контрольной группами не выявлено. После окончания курса в основной группе активность АсАТ снизилась с  $124,1 \pm 56,1$  до  $74,4 \pm 24,1$  ед./л (на 41%), в контрольной – с  $112 \pm 62,2$  до  $96,4$  ед./л (на 15%; норма до 40 ед./л); по сравнению с основной группой  $p < 0,05$ . Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) снизилась с  $213,3 \pm 99,0$  до  $91,8 \pm 61,5$  ед./л (на 58%), в контрольной – с  $234,6 \pm 115,4$  до  $165,1 \pm 80,2$  (на 30%; норма – до 61 ед./л) по сравнению с основной группой ( $p < 0,05$ ).

**Выводы:** применение препарата «Эссенциале форте Н» в комплексном лечении стеатогепатита смешанного генеза улучшает динамику биохимических показателей и не сопровождается побочными эффектами.

**Ключевые слова:** стеатогепатит, фосфолипиды, эссенциале форте Н, лечение.

## Application of essential phospholipids in complex therapy of steatohepatitis of the mixed origin

A.O. Buyeverov, V.S. Yeshanu, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

**Aim of investigation:** to study efficacy and tolerability of essential phospholipids (*Essentiale forte N*, «Sanofi-Aventis») in complex therapy of patients with mixed (*alcoholic and metabolic*) steatohepatitis.

**Methods:** the study included 40 patients consuming  $\geq 40$  g of ethanol per day for no less than 5 years in combination to  $\geq 2$  of following features: body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, serum triglycerides  $>150$  mg/dl, confirmed diabetes mellitus of the 2-nd type or impaired glucose tolerance, elevated activity of ALT and AST in blood serum, ultrasonic signs of liver steatosis, signs of steatohepatitis according to liver biopsy ( $n=22$ ). Basic group was treated by metformin 1700 mg/day and essential phospholipids 18 g/day. Control group was treated by metformin only. Treatment duration was 6 months.

**Results:** thirty six patients (90%) have improved their symptoms, in 12 (30%) – asthenovegetative syndrome has disappeared, in 18 (45%) – feeling of heaviness in right hypochondrium have decreased, in 26 (65%) – dyspeptic complaints have subsided. In all patients body mass has decreased for 5,7 kg on the average by the end of treatment. No differences between main and control groups were detected. After the

end of treatment in the main group AST activity has decreased from  $124,1 \pm 56,1$  up to  $74,4 \pm 24,1$  U/l (by 41%), in control group – from  $112 \pm 62,2$  to  $96,4$  U/l (by 15%; normal limit – up to 40 U/l,  $p < 0,05$  in comparison to the main group). Activity of *gamma-glutamyltranspeptidase* (gamma-GTP) has decreased from  $213,3 \pm 99,0$  to  $91,8 \pm 61,5$  U/l (by 58%), in control – from  $234,6 \pm 115,4$  to  $165,1 \pm 80,2$  (by 30%; normal limit – up to 61 U/l,  $p < 0,05$  in comparison to the main group).

**Conclusions:** application of «Essentiale forte N» in complex treatment of steatohepatitis of the mixed origin improves dynamics of biochemical scores and is not accompanied by side effects.

**Key words:** steatohepatitis, phospholipids, Essentiale forte N, treatment.

**Р**яд этиологически и патогенетически разнородных болезней печени объединяется общим патоморфологическим субстратом – *стеатозом гепатоцитов*. Наиболее весомыми из этих патологических состояний представляются:

1) *алкогольная болезнь печени* (АБП);

2) *первичная неалкогольная (метаболическая) жировая болезнь печени*.

Учитывая, что стеатоз печени представляет крайне распространенный феномен, особое внимание уделяется пациентам с признаками воспаления и фиброза, то есть с подтвержденным *неалкогольным стеатогепатитом* (НАСГ).

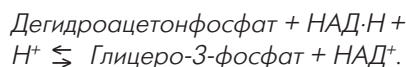
Отдельную группу составляют стеатоз и стеатогепатит, связанные с приемом лекарств, синдромами избыточного бактериального роста в тонкой кишке и нарушенного всасывания, воспалительными заболеваниями кишечника, хирургическими вмешательствами на тонкой кишке, голоданием, полным парентеральным питанием, болезнью Вильсона–Коновалова и др. Они обычно классифицируются как вторичные формы НАСГ [1, 2, 7].

### Алкогольная болезнь печени

Большинство исследователей сходится во мнении, что риск поражения печени достоверно увеличивается при употреблении более 40–80 г (для женщин – более 20 г) чистого этанола в день не менее 5 лет.

Окисление этанола обуславливают повышенный расход кофер-

мента НАД<sup>+</sup> и увеличение соотношения НАД:Н:НАД, что приводит к сдвигу вправо реакции:



Последствие повышенного синтеза глицеро-3-фосфата – усиление эстерификации жирных кислот и синтеза триглицеридов, что является начальным этапом развития гиперлипидемии и жировой дистрофии печени. Наряду с этим нарастание концентрации НАД:Н сопровождается снижением скорости  $\beta$ -окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени [1, 4].

Хроническое употребление алкоголя способствует снижению активности митохондриальных ферментов и разобщению окисления и фосфорилирования в электронно-транспортной цепи. В свою очередь, это уменьшает синтез АТФ. Непосредственными «виновниками» указанных нарушений являются ацетальдегид и жирные кислоты. Развитие микровезикулярного стеатоза печени, представляющего собой одно из наиболее тяжелых осложнений АБП, связывают с повреждением ДНК митохондрий продуктами *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) [8].

Активация цитокинов – важное звено печеночного фиброгенеза. Среди них особое внимание уделяется *трансформирующему фактору роста  $\beta$* , под воздействием которого трансформируются жиронакапливающие клетки Ито в фибробласты, продуцирующие коллаген. Другим стимулятором коллагенообразования считаются продукты ПОЛ.

Реакции клеточного и гуморального иммунного ответа не только имеют существенное значение в повреждении печени при злоупотреблении алкоголем, но и в значительной степени могут объяснить случаи прогрессирования заболевания после прекращения употребления спиртных напитков [4, 10].

*Гистологическая характеристика АБП.* Стеатоз локализуется преимущественно во 2-й и 3-й зонах печеночной долики; в более тяжелых случаях жир распределяется диффузно. В большинстве случаев включения имеют крупные размеры (макровезикулярный стеатоз). Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий. Поэтому при нем уменьшается количество митохондриальной ДНК в гепатоцитах [8].

При развернутой картине алкогольного гепатита гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии. Практически обязательное присутствие жировой дистрофии послужило поводом для введения термина «*алкогольный стеатогепатит*». Тельца Мэллори, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета, характерны для алкогольного поражения печени. Однако они могут встречаться и при гепатитах другой этиологии, в том числе при НАСГ.

Имеется в той или иной степени выраженный фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Типичный признак – лобулярная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с участками фокального некроза.

## Неалкогольный стеатогепатит

Установлено, что частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США составляет 7–9%. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и влияния факторов риска, позволило предположить, что в 60–80% случаев цирроз неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ [5, 9].

Можно с уверенностью констатировать, что НАСГ в подавляющем большинстве случаев представляет собой проявление метаболического синдрома. В связи с этим применяемые для верификации метаболического синдрома большие и малые критерии, в частности абдоминально-висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе – НТГ и (или) сахарный диабет 2-го типа, гиперурикемия и т. д., служат основой диагностики НАСГ.

Ведущим метаболическим нарушением, обуславливающим НАСГ, является инсулинорезистентность [2, 7, 8]. Ее феномен характеризуется снижением чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже в повышенном количестве.

Важное патогенетическое звено – нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани, что усиливает липолиз и высвобождает свободные жирные кислоты (СЖК). Последнее обуславливает усугубление печеночной инсулинорезистентности и способствует синтезу и секреции печенью липопротеинов очень низкой плотности.

Центральное место инсулинорезистентности – печень, где увеличение утилизации СЖК приводит, с одной стороны, к компенсаторной гиперинсулинемии, а с другой, – к каскаду реакций, интенсифицирующих синтез атерогенных фракций липопротеидов.

В качестве модели патогенеза НАСГ предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и формируется стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс – «второй удар» – как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК, провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и некоторых других веществ. В результате развиваются два патологических процесса:

- 1) истощение митохондриальной АТФ;
- 2) перенос электронов непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм [8].

ПОЛ ведет к повреждению мембран, некрозу и апоптозу клеток. Альдегиды – продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Действие продуктов окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функции звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия «фиброгенез – фибролиз».

*Гистологическая характеристика НАСГ.* В то время как стеатоз печени без воспаления в большинстве случаев представляет собой доброкачественное состояние, НАСГ с фиброзом имеет склонность к прогрессирующему течению.

Гистологическая картина НАСГ представляет собой сочетание крупнокапельного стеатоза преимущественно в 3-й зоне ацинуса, отсутствия или минимального количества телец Мэллори (обычно меньше, чем при алкогольном сте-

атогепатите), повреждения гепатоцитов (баллонная дистрофия) и лобулярного воспаления, представленного сегментоядерными лейкоцитами и мононуклеарами, более выраженного, чем портальное воспаление.

Фиброз при НАСГ перисинусоидальный и перипортальный, обычно выявляется в 3-й зоне ацинуса. Фиброз может прогрессировать с образованием септ и формированием цирроза. Другие гистологические особенности НАСГ менее значимы: жировые кисты, оптически пустые ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в 1-й зоне ацинуса.

Таким образом, патогенез и определяемые им гистологические изменения печени при АБП и НАСГ весьма сходны. Ускоренное прогрессирование АБП по сравнению с НАСГ обусловлено, по-видимому, более выраженным оксидативным стрессом вследствие дополнительного образования активных форм кислорода в микросомах под влиянием этанола.

Важно помнить, что у одного больного могут действовать несколько факторов риска стеатогепатита. Наиболее часто это алкоголь + этиопатогенетические факторы НАСГ. При этом оценить относительный «вклад» каждого из них представляется возможным далеко не всегда.

Следовательно, биохимические и гистологические признаки воспаления на фоне жировой дистрофии гепатоцитов у больного с избыточной массой тела, страдающего сахарным диабетом 2-го типа и гиперлипидемией, злоупотребляющего алкоголем, позволяют диагностировать *стеатогепатит смешанного генеза*. Формулирование диагноза с обязательным перечислением всех этиологических или патогенетических факторов имеет важное клиническое значение, так как определяет дальнейшую лечебную тактику [1, 3].

Тогда как в лечении хронических форм АБП ведущая роль при-

надлежит отказу от употребления спиртных напитков, основу терапии НАСГ составляют препараты, повышающие чувствительность клеток к инсулину, – так называемые инсулиносенситайзеры (метформин, глитазоны) [2, 6, 7]. При стеатогепатите любого генеза патогенетически оправданно применение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью, таких, как *эссенциальные фосфолипиды* [3, 4].

Накоплены также клинические доказательства роли метаболических препаратов в регрессе патологических изменений печени. Однако при стеатогепатите, обусловленном действием нескольких патологических факторов, подобных исследований не проводилось.

На базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова состоялось открытое контролируемое исследование, целью которого являлось изучение эффективности и переносимости эссенциальных фосфолипидов (*эссенциале форте Н*, «Санофи Авентис») в составе комплексной терапии больных *стеатогепатитом смешанного генеза*. Под этим термином подразумевалось сочетание влияния алкогольного и метаболического факторов риска в развитии воспаления на фоне стеатоза печени. Метаболические изменения были представлены ожирением, гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе.

### Материал и методы исследования

Исследовали 40 больных *стеатогепатитом смешанного генеза*. Стадию скрининга они проходили за 15 дней до начала приема препарата. Задача скрининга предусматривала установить, соответствует ли пациент критерием включения/исключения.

После начала терапии обследование проводилось на 2-м и 4-м месяцах лечения.

*Критерии включения:*

- 1) возраст  $\geq 18$  лет;
- 2) употребление алкоголя  $\geq 40$  г этанола в день не менее 5 лет в сочетании с  $\geq 2$  из следующих показателей:

а) индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>;

б) сывороточные триглицериды  $>150$  мг/дл;

в) подтвержденный сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе;

3) повышение активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови;

4) ультразвуковые критерии стеатоза печени (рис. 1);

5) признаки *стеатогепатита* по данным биопсии печени (если проводилась).



Рис. 1. Ультразвуковые признаки стеатоза печени: гепатомегалия, повышение эхогенности паренхимы, размытый сосудистый рисунок

Больные с другими заболеваниями печени, в том числе циррозом и с гепатоцеллюлярной карциномой, а также ВИЧ-инфекцией исключались из исследования.

Для оценки инсулинорезистентности использовался QUICKI-тест (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), рассчитываемый по формуле:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)],$$

где  $G_0$  – базальное содержание глюкозы в крови (мг/дл),  $I_0$  – базальное содержание инсулина в крови (мкМЕ/мл).

Интерпретация теста осуществлялась следующим образом:

– QUICKI = 0,382±0,007 – норма;

– QUICKI = 0,331±0,010 – тканевая инсулинорезистентность;

– QUICKI = 0,304±0,007 – сахарный диабет.

Биопсия печени до лечения вы-

полнена 22 пациентам. Выявленные при гистологическом исследовании изменения печени классифицировались по E. Brunt. По результатам первичного обследования, НАСГ 1-й степени активности верифицирован у 16 больных, 2-й степени – у 6. У 15 обследованных выявлен фиброз I стадии, у 7 – II стадии.

Все пациенты отказались от алкоголя, что подтверждалось анкетированием и беседой с родственниками. Они соблюдали диету с ограничением жиров и углеводов в сочетании с динамическими физическими нагрузками. В качестве базисной терапии назначали 6-месячный курс *метформина* в средней дозе 1700 мг/сут. Основная группа ( $n=25$ ) дополнительно получала *эссенциале форте Н* в дозе 1,8 г/сут.

Для оценки эффективности лечения использовались следующие критерии:

1) клинический ответ (динамика астеновегетативных и диспептических симптомов, тяжести и болей в правом подреберье, уменьшение ИМТ);

2) биохимический ответ (снижение активности ферментов цитолиза, холестаза, улучшение липидного спектра);

3) динамика инсулинорезистентности по результатам QUICKI-теста;

4) ультразвуковые параметры (структура ткани печени);

5) частота и типы нежелательных явлений.

### Результаты исследования

У 16 (40%) пациентов до приема препарата отмечался астеновегетативный синдром, у 20 (50%) – тяжесть в правом подреберье, у 24 (60%) – периодические боли в правом подреберье, у 30 (75%) – диспептические жалобы (тошнота, отрыжка, тяжесть в эпигастрии).

В результате лечения у большинства больных ( $n=36$ , 90%) отмечалось субъективное улучшение

Динамика клинических показателей на фоне комплексного лечения, %

Синдром, симптом	До лечения	После комплексного лечения
Астенический синдром	40	10
Тяжесть в правом подреберье	50	5
Диспепсия	75	10

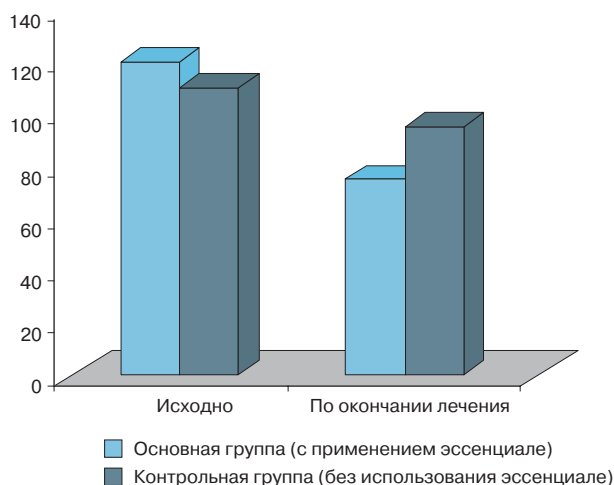


Рис. 2. Динамика активности АсАТ в основной и контрольной группах на фоне комплексного лечения, ед./л (p<0,05)

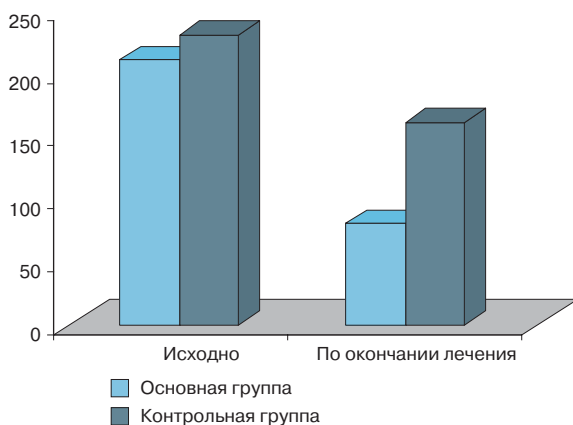


Рис. 3. Динамика активности ГГТ в основной и контрольной группах на фоне комплексного лечения, ед./л (p<0,05)

самочувствия, у 4 (10%) – изменений в самочувствии не произошло. У 12 (30%) пациентов исчез астеновегетативный синдром, у 18 (45%) – уменьшилось чувство тяжести в правом подреберье, у 26 (65%) – купировались диспептические жалобы.

Периодические боли в правом подреберье исчезли у тех пациентов, которых они беспокоили. У всех больных к концу курса уменьшилась масса тела в среднем на 5,7 кг. Раз-

личий между основной и контрольной группами не выявлено.

По биохимическим параметрам (АлАТ, АсАТ, ГГТ, триглицериды, глюкоза) исходно различия между группами отсутствовали. После окончания курса в основной группе активность АсАТ уменьшилась с 124,1±56,1 до 74,4±24,1 ед./л – на 41%, в контрольной – с 112±62,2 до 96,4 ед./л – на 15% (норма до 40 ед./л); p<0,05 по сравнению с

основной группой: см. таблицу. Активность ГГТ снизилась с 213,3±99,0 до 91,8±61,5 ед. (на 58%), в контрольной – с 234,6±115,4 до 165,1±80,2 ед. – на 30% (норма – до 61 ед./л); p<0,05 по сравнению с основной группой (рис. 2, 3).

По активности АлАТ, концентрации триглицеридов и глюкозы в момент окончания терапии группы не различались. Уровень триглицеридов снизился в среднем со 180,6±42,2 до 164,9±37,1 мг/дл (на 9%), активность АлАТ – с 122,5± 67,5 до 73±51,7 ед./л (на 40%, норма – до 40 ед./л), содержание глюкозы – с 136,7±12,5 до 116,2±9,8 мг/дл (на 15%).

Результаты QUICKI-теста были исходно нормальными у 4 больных. На фоне комплексной терапии индекс QUICKI нормализовался у 6 пациентов с инсулинорезистентностью без сахарного диабета. У 20 отмечено повышение индекса QUICKI с 0,336±0,002 до 0,364±0,004. У 10 больных диабетом также отмечено повышение индекса QUICKI с 0,300±0,007 до 0,312±0,003. По указанным показателям статистически достоверные различия между основной и контрольной группами отсутствовали.

Значимые побочные эффекты, требовавшие коррекции терапии, не отмечены.

### Обсуждение результатов исследования

Анализ литературных данных и собственный клинический опыт позволяют констатировать, что стеатогепатит представляет весьма гетерогенную группу нозологических форм, включающих АБП, НАСГ, хронический гепатит С (особенно при инфицировании 3-м генотипом вируса), лекарственные поражения печени и т. д [1, 2, 7]. В связи с этим представляется обоснованным выделение стеатогепатита как синдрома, принимая во внимание участие в его патогенезе

незе разнообразных факторов: алкоголя, нарушения липидного и углеводного обмена, вирусной инфекции и др.

*Стеатогепатит смешанного генеза* – диагноз, который может и должен занять свое место в лексиконе клиницистов, а расшифровка этиопатогенетических факторов представляется существенной для определения оптимальной тактики лечения.

Сочетанное действие алкогольного и метаболических факторов в генезе стеатогепатита предусматривает строгую абстиненцию, уменьшение инсулинорезистентности с помощью медикаментозных и нелекарственных методов и предотвращение пагубных последствий оксидативного стресса.

В нашем исследовании терапевтические мероприятия включали исключение алкоголя, гиполипидемическую диету в сочетании с динамическими физическими нагрузками, назначение метформина в средней дозе 1,5–2 мг/кг. Основной целью исследования явилось клиническое подтверждение патогенетического обоснования применения препаратов с антиоксидантными свойствами, в частности эссенциальных фосфолипидов в составе комплексной терапии стеатогепатита.

Положительная динамика клинических показателей характеризовалась уменьшением проявле-

ний астенического синдрома, диспепсии, болей в правом подреберье. Можно предположить, что указанные жалобы связаны скорее с сопутствующей дисфункцией желчевыводящих путей или патологией желудка и двенадцатиперстной кишки, чем с основным заболеванием. Нельзя игнорировать также психологический фактор – наличие болезни печени и соответственно ее ремиссии на фоне успешного лечения.

Улучшение ключевых биохимических показателей, характеризующих действие патогенетических факторов и активность стеатогепатита, отражает в первую очередь элиминацию этанола как триггерного фактора оксидативного стресса и уменьшение инсулинорезистентности. Последнее проявилось улучшением результатов QUICKI-теста, не различавшимся в основной и контрольной группах. Логично предположить, что влияние на инсулинорезистентность оказали в первую очередь изменение образа жизни и назначение метформина.

Вместе с тем добавление эссенциальных фосфолипидов к базисной терапии стеатогепатита смешанного генеза обусловило достоверно более выраженное снижение активности АсАТ и ГГТП по сравнению с контрольной группой. Очевидно, что данные показатели отражают в первую очередь эта-

ноловый компонент стеатогепатита. В частности, известно, что АсАТ в гепатоците на 80% представлена митохондриальной фракцией.

Следовательно, повреждение митохондрий под влиянием этанола обуславливает преимущественное выделение этого фермента при алкогольном гепатите. Более того, этанол при регулярном употреблении нарушает образование пиридоксальфосфата, необходимого для синтеза АлАТ, что ведет к еще большему доминированию активности АсАТ [10].

Проще всего снижение активности АсАТ и ГГТП было бы объяснить абстиненцией. Однако от употребления алкоголя отказались на протяжении всего курса лечения пациенты как основной, так и контрольной группы. В связи с этим логично предположить преимущественное влияние эссенциале форте Н именно на алкогольную составляющую смешанного стеатогепатита. В то же время вероятно, что необходим более продолжительный курс лечения для адекватной оценки всех эффектов препарата у данной категории больных.

На основании полученных результатов можно заключить, что введение эссенциале форте Н в комплексное лечение стеатогепатита смешанного генеза улучшает динамику биохимических показателей и не сопровождается побочными эффектами.

## Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // Гепатологический форум. – 2006. – № 4.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 88–92.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые клинические и патогенетические аспекты неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2003. – № 3. – С. 4–8.
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольной болезни печени // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – № 5. – С. 8–13.
5. Caldwell S.H. et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 664–669.
6. Caldwell S.H., Argo C.K., Al-Osaimi A.M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 61–66.
7. Diehl A.M. et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis // Am. J. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 1–5.
8. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 39–47.
9. Kojima H., Sakurai S., Matsumura M. et al. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent // Wld J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 7. – P. 2080–2085.
10. Kuntz E., Kuntz H.-D. Alcohol-induced liver damage // Hepatology. Principles and practice. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. – P. 520–540.

УДК 616.37-002.2-092

# Возможности этиологической и симптоматической терапии болевого синдрома при хроническом панкреатите

И.Н. Григорьева, Т.И. Романова

(ГУ «НИИ терапии Сибирского отделения РАМН», г. Новосибирск)

В статье описаны различные патогенетические аспекты возникновения болевого синдрома при хроническом панкреатите, механизмы болей и оптимальные методы анальгетического воздействия в зависимости от преобладающего компонента патогенеза. Подробно освещены международные и отечественные алгоритмы подбора терапии для купирования болевого синдрома, роль в купировании боли диеты, препаратов, подавляющих секрецию поджелудочной железы, блокаторов желудочной секреции, миотропных спазмолитиков. Даны развернутые рекомендации по выбору оптимальной ферментной терапии для купирования болевого синдрома в зависимости от выраженности панкреатической недостаточности и сопутствующих клинических симптомов.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, патогенез, болевой синдром, лечение.

## Current options of etiologic and symptomatic therapy of pain at chronic pancreatitis

I.N. Grigor'yeva, T.I. Romanova

Article presents various pathogenetic aspects of pain origin at chronic pancreatitis, mechanisms of pain and optimal methods of analgetic effect in relation to dominating component of pathogenesis. International and Russian algorithms for choice of therapy for pain relief, role of diet, drugs suppressing pancreatic secretion, blockers of gastric secretion, myotropic antispasmodics in pain relief are discussed in details. Comprehensive recommendations for the choice of optimal enzyme therapy for relief of pain in relation to severity of pancreatic failure and concomitant clinical symptoms are given.

**Key words:** chronic pancreatitis, pathogenesis, pain syndrome, treatment.

**Т**ермином «хронический панкреатит» (ХП) обозначают группу хронических болезней поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии.

Указанные болезни преимущественно воспалительной природы с фазопрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными или деструктивными изменениями ее экзокрин-

ной ткани, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью, изменениями в протоковой системе с образованием кист, кальцификатов и конкрементов и с различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций железы [9].

Это определение подчеркивает прогрессирующее течение болез-

ни с деструкцией ткани ПЖ и возникновением локальных осложнений. Оно объясняет весьма вариабельную симптоматику ХП, которая определяется периодом ремиссии или обострения, стадией и влиянием ряда других факторов.

При ХП болевой синдром является основным в 80–90% случаев [3]. Именно болью, как правило, дебютирует ХП. Она является при-

чиной утраты трудоспособности пациентов, определяет необходимость в амбулаторном, а нередко и стационарном лечении [6].

Разнородность популяции пациентов с ХП, субъективный характер болевого синдрома, его полиморфизм и интермиттирующее (с различной частотой приступов) течение, недостаточная изученность механизмов патофизиологии, трудности оценки эффективности применяемых лечебных манипуляций осложняют выбор верной врачебной тактики.

Типичными для ХП являются абдоминальные боли с локализацией в левом подреберье или с иррадиацией в спину (опоясывающего характера), возникающие или усиливающиеся через 30–60 мин после приема пищи (преимущественно жирной) или алкоголя и сохраняющиеся в течение 1–3 ч. Нередко абдоминальные боли при ХП локализируются в правом подреберье или эпигастральной области либо не имеют четкой локализации и носят неопределенный характер.

Можно выделить несколько основных вариантов патогенеза боли при ХП [3]:

- периневрит («болезнь малых протоков») – методами визуализации (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, УЗИ, КТ и др.) не выявляются расширения хотя бы одного или более панкреатических протоков;

- внутрипротоковая гипертензия («болезнь больших протоков») – методами визуализации выявляется расширение хотя бы одного панкреатического протока;

- парапанкреатическая боль, которая связана с вовлечением соседних тканей и (или) органов, и воспалительный или фиброзный процесс;

- боль, связанная с осложнениями при ХП со стороны других органов;

- псевдопанкреатическая боль – при заболеваниях других органов, когда ошибочно ставят диагноз ХП.

ХП любой этиологии сопровож-

дается воспалительно-деструктивными изменениями паренхимы, интерстиция, капсулы ПЖ. Боль связана с воспалительной инфильтрацией ткани ПЖ, панкреатических нервов (неврит, периневрит) за счет увеличения содержания воспалительных медиаторов и раздражения болевых рецепторов органа.

Особенно интенсивная боль характерна для тех случаев ХП, когда преобладает альтернативный компонент воспаления [11]. При повышении давления в ткани ПЖ боль преимущественно связана с экссудативным компонентом. В результате воспалительного отека железы растягивается ее капсула и увеличивается интрапанкреатическое давление, сдавливаются внутриорганные капилляры и наступает ишемия органа.

Часто кальцифицирующий панкреатит сочетается с атеросклерозом брюшной аорты и чревного ствола. В таких случаях ишемический ХП является составляющей хронической ишемической болезни органов пищеварения.

Псевдокисты ПЖ могут быть самостоятельной причиной панкреатической боли в связи с избыточным давлением в полости псевдокист и раздражением нервных окончаний в ней, а также давления на солнечное сплетение (солярпатия) или смещения желудка, двенадцатиперстной кишки и т. д. [13].

Главной причиной боли при всех описанных механизмах является периневрит. Воспалительный инфильтрат и медиаторы, продуцируемые в нем, вызывают деструкцию периневрия, неврилеммы и контактируют непосредственно с аксонами. В результате формируется выраженный и резистентный к терапии болевой синдром.

При периневрите возникает дисбаланс нейрогуморальных воздействий [4], который снижает порог чувствительности периферических ноцицептивных окончаний под влиянием брадикининов и простагландинов и ускоряет синаптическую передачу сигнала на уровне заднего рога спинного мозга под

влиянием окиси азота (NO), нейропептидов, субстанции P (SP), пептида, относящегося к гену кальцитонина (CGRP), и фактора роста нервов (NGF). Эти и другие провоспалительные субстанции воздействуют на кровеносные сосуды и клетки иммунной системы (макрофаги) и поддерживают воспаление.

Фармакологическая блокада указанных механизмов развития боли может осуществляться благодаря введению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиатов, опиоидного пептида динорфина, энкефалинов, гамма-аминомасляной кислоты (GABA), 5-НТ, норадреналина. Применение препаратов-антагонистов NGF, SP, CGRP, NK<sub>1</sub>-рецепторов в будущем позволит значительно повысить эффективность обезболивания.

Внутрипротоковая гипертензия играет значимую роль в патогенезе панкреатической боли. Основные причины внутрипротоковой гипертензии следующие [3]:

- камни протоков ПЖ;

- стенозирующий папиллит (рецидивирующее травмирование сфинктера Одди и фатерова соска микролитами билиарного сладжа, осложнение папиллосфинктеротомии);

- рубцовые стриктуры панкреатических протоков (панкреонекроз, травмы ПЖ);

- фиброзно-склеротический (индуративно-фиброзный) ХП;

- блокада протока опухолью ПЖ или фатерова соска;

- аномалии ПЖ, сопровождающиеся аномалиями протоковой системы (*pancreas annulare*, *pancreas divisum* и др.);

- дисфункция сфинктера Одди.

При повышении давления в главном и боковых протоках ПЖ формируется синдром сдавливания паренхимы органа (*compartment syndrome*) [13]. Патогенез боли при внутрипротоковой гипертензии включает несколько механизмов:

- растяжение стенок протоков с раздражением механо- и барорецепторов;



- растяжение стенок ретенционной кисты;
- ишемия и снижение рН в прилежащих к протокам интерстиция и паренхимы;
- распространение гипертензии на всю паренхиму ПЖ с развитием ее ишемии;
- деструкция протокового эпителия и увеличение межэпителиальных промежутков.

Повышенное давление в протоках способствует активации трипсиногена.

Следовательно, секрет ПЖ, проникающий в паренхиму через межэпителиальные щели при внутрипротоковой гипертензии, приводит к аутолизу, усугублению воспалительно-деструктивных процессов в органе и усилению боли.

Парапанкреатическая боль обусловлена вовлечением в воспалительный или фиброзный процесс соседних органов, структур, нервных стволов. Пара- и перипанкреатический фиброз развивается при индуративно-фиброзном и псевдотуморозном ХП. Чаще процесс затрагивает конечный отдел холедоха и клинически проявляется механической желтухой, а дуоденостеноз – симптомами высокой кишечной непроходимости.

Часто в этой ситуации врач проводит дифференциальную диагностику между псевдотуморозным хроническим панкреатитом и раком ПЖ. Боль при холедохо- и дуоденостенозе обусловлена растяжением стенок общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки выше места компрессии.

При любом варианте течения ХП может формироваться экзокринная недостаточность функции ПЖ. Она является одним из патогенетических звеньев болевого синдрома при ХП. Дефицит панкреатических ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки по механизму обратной связи стимулирует выработку панкреозимина слизистой оболочкой *duodenum*, который стимулирует панкреатическую секрецию. Это способствует активации аутолиза и воспалительно-деструктив-

ных изменений ткани ПЖ, нарастанию внутрипротоковой гипертензии при обструкции протоков.

Усугубление же течения ХП ведет к нарастанию функциональной недостаточности ПЖ, и патогенетическое кольцо замыкается. Прервать эту цепь возможно с помощью заместительной терапии эффективными ферментными препаратами [2, 5].

Псевдопанкреатическая боль – это боль при болезнях, не связанных с патологией ПЖ, но при которой ошибочно диагностируют ХП. Часто эти боли обусловлены язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, опухолью селезеночного угла ободочной кишки, аневризмой мезентериальных сосудов, патологией селезенки, почек, диафрагмальной грыжей, желчнокаменной болезнью и др.

Существует несколько подходов к купированию абдоминального болевого синдрома при ХП. В 1998 г. *Американская гастроэнтерологическая ассоциация* предложила алгоритм лечения ХП с болевым синдромом, ориентируя врача на выбор оперативной или консервативной коррекции заболевания по результатам диагностических тестов [8].

*Первый этап* включает соблюдение режима и диетические рекомендации (полное исключение употребления алкоголя, переход на диету с низким содержанием жиров и частым дробным приемом пищи), назначение ненаркотических анальгетиков.

На *втором этапе* пациент в течение 8 нед принимает высокие дозы ферментных препаратов. В комбинации с ними назначают антисекреторные препараты (предпочтительно ингибиторы протонной помпы).

Неэффективность консервативной терапии является поводом для обсуждения с пациентом возможности использования эндоскопических методов лечения (*третий этап*).

В случаях, когда эндоскопические методы не могут быть применены, специалисты обсуждают с

пациентом все положительные и отрицательные действия наркотических анальгетиков, а также возможную пользу и риск полостных хирургических вмешательств (*четвертый этап*).

Если показано хирургическое лечение и пациент дает согласие на его проведение – выбор конкретного вида пособия (*пятый этап*).

При узких протоках ПЖ резецируется ее часть или чревный ствол. При выявлении расширения протоков выполняют хирургическое дренирование.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1990) купирование болевого синдрома при ХП должно проводиться поэтапно. Только при неэффективности перечисленных мероприятий показано хирургическое лечение [6]:

- *ступень 1*: этиотропная терапия, включая лечение алкоголизма, диета;
- *ступень 2 а*: периферические анальгетики (парацетамол);
- *ступень 2 б*: периферические + слабодействующие центральные анальгетики (трамадол, буторфанол тартрат);
- *ступень 2 в*: ступень 2 а + нейрорептик или антидепрессант;
- *ступень 3*: опиоиды, факультативно ограниченные ступенью 2 а.

В настоящее время этот алгоритм считается не совсем полным и несколько устаревшим, поскольку разрабатывался на основе данных 15-летней давности о патофизиологии боли и эффективности различных препаратов с позиций медицины, основанных на доказательствах.

Дозы анальгетиков подбираются индивидуально: должна использоваться самая низкая эффективная доза. Включение в схему психотропных препаратов (нейрорептики, антидепрессанты, транквилизаторы) обусловлено как прямым анальгезирующим, так и их потенцирующим действием на ненаркотические анальгетики.

Кроме того, важны и собственные эффекты этих препаратов, по-

скольку у многих больных наблюдаются пограничные нарушения психики, тревожно-депрессивные и другие невротические расстройства. Например, противоболевой эффект антидепрессантов реализуется двумя путями:

1) уменьшение депрессивной симптоматики (хроническая боль может быть маской депрессии);

2) активация антиноцицептивных серотонинергических и норадренергических систем.

При резистентности к ненаркотическим анальгетикам могут быть применены опиаты и их синтетические аналоги. Основное ограничение к широкому применению наркотических анальгетиков – развитие лекарственной зависимости.

**При лечении болевого абдоминального синдрома у больных ХП с нарушениями моторики желчного пузыря и сфинктера Одди целесообразно использование миотропных спазмолитиков. Предпочтение отдается дюспаталину (мебеверину). Используются также комбинированные препараты (пленалгин, баралгин и т. д.) [1, 6].**

Учитывая основные патогенетические механизмы болевого абдоминального синдрома при ХП, для уменьшения интенсивности боли необходимо снизить стимулирующие влияния на ПЖ (снижение внутрипротокового давления) и подавить функцию ацинарных клеток

*Снижение стимулирующих влияний на ПЖ [1]:*

– диета (голод, энтеральное питание);

– регуляторные пептиды, торозящие функциональную активность ПЖ (октреотид, соматостатин, кальцитонин, глюкагон);

– ингибиторы протонной помпы, антагонисты  $H_2$ -рецепторов;

– антихолинергические средства;

– антациды;

– блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов;

– полиферментные препараты.

*Подавление функции ацинарных клеток ПЖ:*

– антиметаболиты (5-фторурацил);

– панкреатическая рибонуклеаза;

– антагонисты кальция;

– искусственная гипотермия ПЖ;

– регионарная рентгенотерапия.

Методики подавления функции ацинарных клеток, учитывая их сложность и большое количество побочных эффектов, используются редко и в специализированных стационарах. Поэтому основные усилия врачей должны быть направлены на снижение стимулирующих влияний на ПЖ.

Один из главных подходов к созданию функционального покоя ПЖ – назначение голода на 2–5 сут с постепенным переходом на 1-й вариант диеты 5п [4, 7, 8]. Принципиальное значение имеет полный и пожизненный отказ от употребления алкоголя независимо от этиологии ХП. Диета характеризуется ограничением потребления жиров, поваренной соли, исключением продуктов, богатых пуринами, холестерином, щавелевой кислотой, азотистыми экстрактивными веществами, грубой клетчаткой, повышенным содержанием липотропных веществ, витаминов и жидкости.

Диета назначается при остром и хроническом панкреатите и в фазе затихающего обострения на 2–4 мес при достижении ремиссии. Рекомендуемые продукты и блюда: подсушенный пшеничный хлеб, телятина, кролик, индейка, курица, нежирные сорта рыбы, нежирный обезжиренный творог, вермишель, спелые сладкие фрукты и ягоды. Вся пища для больных ХП готовят в вареном, паровом и измельченном видах, рекомендуют дробный прием пищи (5–6 раз в сутки).

*Соматостатин* – природный гормон, эффекты которого включают ингибирование секреции ПЖ и цитопротективное действие. Кроме того, клинические исследования показали, что он имеет антиноцицептивную активность у человека и животных [8].

*Октреотид* – синтетический пролонгированный аналог соматостатина. В ряде исследований он по-

казал хороший ингибирующий эффект экспрессии холецистокинина, базальной и стимулированной панкреатической секреции. При подкожном введении октреотид эффективен длительное время в отличие от короткодействующего нативного соматостатина.

В рандомизированном мультицентровом 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании оценки эффективности октреотида в дозах 40–100 мг 3 раза в сутки при ХП с выраженным болевым абдоминальным синдромом не получено статистически достоверных результатов [8]. Только в дозе 600 мг/сут он оказался эффективным для купирования боли (65% против 35% в группе плацебо).

В схему комплексного лечения обострения ХП необходимо вводить *антисекреторные препараты*. Они подавляют синтез соляной кислоты, что приводит к уменьшению образования секретина, а в определенной мере – и холецистокинина. Благодаря этому снижается панкреатическая секреция и существенно уменьшается выраженность болевого абдоминального синдрома [14].

Наиболее эффективные ингибиторы желудочной секреции – ингибиторы протонной помпы, подавляющие функцию клеточной системы секреции соляной кислоты [7].

Анализ результатов исследований в последние годы показал, что применение *полиферментных препаратов* значительно уменьшает или купирует болевой синдром у 73% больных ХП [8]. Попадание ферментов ПЖ, прежде всего трипсина, в двенадцатиперстную кишку по механизму отрицательной обратной связи вызывает снижение панкреатической секреции, внутрипротокового давления и уменьшает боль (см. рисунок) [12].

**При выборе препарата для заместительной терапии следует учитывать следующие показатели:**

– высокое содержание липазы в препарате – до 30 тыс. ЕД на один прием пищи;



Механизм эффективности ферментов при абдоминальной боли: ХЦК– холецистокинин (по А.В. Охлобыстину, Э.Р. Буклис [10])

– наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;

– маленький размер гранул или микро таблеток, наполняющих капсулы;

– быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки [2, 5].

Ферментный препарат способен активироваться только в щелочной среде. Однако при ХП значительно снижается продукция бикарбонатов, что приводит к нарушению равновесия щелочной среды в двенадцатиперстной кишке. Поэтому эффективность ферментной терапии может быть повышена благодаря одновременному назначению антацидов за 30 мин до и через 1 ч после еды или антисекреторных препаратов ( $H_2$ -блокаторы, омепразол).

Необходимо помнить, что антациды, содержащие кальций или магний, ослабляют действие ферментных препаратов. Возможно использование препаратов, содержащих протеолитические ферменты растительного происхождения, которые сохраняют активность в гораздо более кислой среде, чем животного.

Для купирования болевого абдоминального синдрома у больных ХП применяют безоболочечные препараты под защитой антисекреторных средств.

Для купирования диспепсического синдрома при легкой недостаточности функции ПЖ используют *креон 10000* или другие препараты панкреатина. Для компенсации умеренной и тяжелой недостаточности функции ПЖ препаратами первого выбора считаются минимикросферические двухоболочечные ферменты с высоким содержанием липазы – *креон 25000* [2, 8].

**Уменьшение размеров лекарственной формы препаратов до 1–2 мм способствует значительному увеличению содержания в просвете двенадцатиперстной кишки амилазы, липазы, фосфолипазы и трипсина, что имеет принципиальное значение для обеспечения эвакуации препарата из желудка вместе с химусом, тогда как таблетированные формы задерживаются в желудке, то есть проявляется асинхронизм при пассаже химуса и таблетированных ферментных препаратов.**

Механизм эффективности ферментных препаратов объясняется тем, что они разрушают секретлируемые в просвет двенадцатиперстной кишки регуляторные белки – рилизинг-пептиды секретина и холецистокинина. В результате снижаются продукция и высвобождение соответствующих гормонов (по механизму обратной связи тормо-

зится секреция ПЖ). Снижается давление в протоках и паренхиме органа, уменьшаются его ишемия, напряжение капсулы. В результате подавляется болевой синдром.

Опубликованы результаты рандомизированного исследования, указывающие на статистически достоверное уменьшение болевого синдрома у больных ХП при приеме двухоболочечного минимикросферического препарата «Креон 25000», являющегося «золотым» стандартом ферментного препарата для заместительной терапии.

Следует также учитывать, что при внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ легко присоединяются вторичный энтерит и синдром избыточного бактериального роста. В результате панкреатические боли усиливаются схваткообразными болями в мезогастрии, типичными для энтерита, а также дистензионными болями, связанными с метеоризмом и растяжением стенки кишки.

При назначении минимикросферических ферментных препаратов становится значительно менее выраженным или ликвидируется энтеропанкреатический синдром, нормализуется состав кишечной микрофлоры.

При ХП применение панкреатина уменьшает время кишечного транзита и практически нормали-

зует моторику кишки. Таким образом боли, связанные с энтеритом и метеоризмом, у больных ХП при назначении креона 25000 также уменьшаются [3].

При эрозивно-язвенных изменениях слизистой оболочки пищеварительного тракта у больных ХП необходимо назначать ферментные препараты, содержащие кислотоустойчивые (растительные) ферменты или ферментные препараты, содержащие антациды, а также минимикросферические двухоболочечные ферменты (креон) в сочетании со спазмолитиками

с прокинетиическим механизмом (дюспаталин).

Больным ХП с выраженным метеоризмом целесообразно назначать ферментные препараты с целлюлазой, гемицеллюлазой, диметиконом, симетиконом. При выраженной диарее назначают минимикросферические препараты с высоким содержанием липазы (креон) или таблетированные препараты, содержащие пепсин. А при сочетании ХП с заболеваниями кишечника, сопровождающимися запором, целесообразно назначать ферментные препараты со слабительными компонентами

(симетикон, диметикон), при низкой желудочной секреции – оразу, панзинорм форте.

В заключение можно отметить, что патогенетические механизмы болевого абдоминального синдрома при ХП весьма разнообразны и тесно взаимосвязаны между собой, часто остаются до конца неясными. Поэтому для получения возможности достижения быстрого и предсказуемого результата лечения болевого абдоминального синдрома при ХП необходимо углубление фундаментальных и прикладных исследований в этой области.

### Список литературы

1. *Васильев Ю.В.* Дисфункция сфинктера Одди как один из факторов развития хронического панкреатита: лечение больных // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 28 – 31.
2. *Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н.* Клиническая панкреатология. – Донецк, 2002. – 413 с.
3. *Губергриц Н.Б.* Панкреатическая боль: как помочь больному. – М., 2005. – 175 с.
4. *Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.* Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 16–21.
5. *Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* купирование боли при хроническом панкреатите препаратами панкреатина // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 54–58.
6. *Калинин А.В.* Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика. (Сообщение второе) // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2007. – № 1. – С. 3–15.
7. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.
8. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Лекарственная терапия хронического панкреатита // Мед. газ. – 2005. – № 30–31.
9. *Минушкин О.Н.* Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium med. – 2002. – № 1. – С. 23–26.
10. *Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р.* Современные возможности терапии хронического панкреатита // Леч. врач. – 2003. – № 5. – С. 35–38.
11. Chronic pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy / Ed. *M.W. Bachler et al.* – Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. – 614 p.
12. *Isakson G., Ihse I.* Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol. 28. – P. 97–102.
13. The Pancreas / Ed. *H.G. Beger et al.* – Oxford et al.: Blackwell Science Ltd, 1998. – Vol. 1. – 885 p.
14. *Warfield C.A.* Principles and Practice of Pain Management. – Mc. Grow-Hill, Inc. Harvard med. School, 1993.

УДК 616-056.52-092

# Некоторые аспекты нейроэндокринных и иммунных нарушений при абдоминальном ожирении

С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, А.Ш. Хасаев  
(Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала)

*Абдоминальное ожирение (АО)* развивается при избыточном накоплении висцеральной жировой ткани. В силу особенностей ее топографии, строения и функций при АО большое значение приобретают липотоксические эффекты свободных жирных кислот и дисбаланс в секреции жировой тканью специфических гормонов и гормоноподобных продуктов – адипокинов. Нейроэндокринные и иммунные влияния последних вносят существенный «вклад» в формирование инсулинорезистентности и патогенетической основы множества тяжелых заболеваний.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, висцеральная жировая ткань, адипокины, инсулинорезистентность.

## Some aspects of neuroendocrine and immune disorders at abdominal obesity

S.N. Mammayev, A.M. Karimova, A.Sh. Khasayev

The *abdominal obesity* (AO) develops at exuberant accumulation of visceral adipose tissue. Due to specificity in its topography, structure and functions, lipotoxic effects of free fatty acids and disbalance in secretion of specific hormones and hormone-like products – adipokinins in fatty tissue play important role at AO. Neuroendocrine and immune effects of the latter bring the essential contribution to development of insulin resistance and to pathogenic basis of many severe diseases.

**Key words:** abdominal obesity, visceral fatty tissue, adipokinins, insulin resistance.

 ожирение – одна из наиболее актуальных проблем современного общества. Чрезвычайная актуальность этого вопроса связана в первую очередь с устремляющим ростом распространенности этого заболевания и его осложнений во всех странах, особенно в индустриально развитых. В настоящее время справедливо говорить о пандемии ожирения.

По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют до 30% жителей планеты. Причем численность людей, страдающих ожирением, про-

грессивно увеличивается каждые 10 лет примерно на 10%. Основная опасность ожирения заключается в сопряженных с ним заболеваниях и осложнениях, которые являются основными причинами смертности населения.

У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертонии на 50% выше, чем при нормальной массе тела. По данным фрамингемского исследования, с увеличением массы тела возрастает сердечно-сосудистая заболеваемость. Ожирение увеличивает риск развития *сахарного диабета*

(СД) типа 2. В 90% случаев больные СД типа 2 страдают ожирением.

Изучению патогенетических механизмов, объединяющих процессы вследствие перечисленных болезней, посвящено огромное количество работ. Еще в 1988 г. G. Reaven, описывая синдром X, который известен как *метаболический синдром* (МС), предположил, что основой патологических состояний, входящих в его состав, является *инсулинорезистентность* (ИР), хотя и не придал главенствующего значения ожирению.

Позже многие ученые, в частности J. Kaplan, W. Leonhardt, M. Neufeld, P. Bjontorp, G. Reaven и многие другие, обозначили роль центрального или АО в патогенезе ИР и целого каскада ее последствий.

**Ожирение** – хроническое полиэтиологическое заболевание, развивающееся под влиянием физиологических, генетических и средовых факторов. К сожалению, пока не разработана единая универсальная патогенетическая классификация ожирения. Но так или иначе все классификации выделяют *первичное* и *вторичное* ожирение (или симптоматическое – при различной церебральной и эндокринной патологии, приеме некоторых лекарственных препаратов).

Общепринятой является классификация степени тяжести ожирения в зависимости от *индекса массы тела* (ИМТ): I степень – ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, II – ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, III – ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup> и более.

По типу распределения *жировой ткани* (ЖТ) выделяют 2 типа ожирения:

- 1) *глютеофemorальное* – гиноидное, нижнее;
- 2) *абдоминальное* – андроидное, верхнее, висцеральное, центральное.

### Строение и функции жировой ткани

Каковы бы ни были причины, приводящие к накоплению жира, при ожирении резко возрастает представительство ЖТ в организме. Очевидно, что трудно переоценить роль последней в развитии ряда событий на арене метаболических нарушений.

ЖТ выполняет множество функций. Она является важнейшим энергетическим хранилищем организма. В ЖТ проходят ключевые этапы метаболизма основных энергетических субстратов. Наряду с участием в этих достаточно изученных процессах ЖТ играет важную роль и в процессах дис-

танцированных от самого органа, выполняя эндокринные и иммунные функции.

Известно, что ЖТ имеет большое количество рецепторов к различным цитокинам и гормонам, контролирующим в ней основные метаболические процессы. Это прежде всего рецепторы к катехоламинам, глюкокортикоидам, меланоцитостимулирующему гормону, гормону роста, вазопрессину, гормонам щитовидной железы, половым гормонам, а также к цитокинам: *фактору некроза опухоли α* (ФНО-α), интерлейкину-6 (ИЛ-6), лептину и др.

Кроме того, в ЖТ присутствуют ферменты, участвующие в обмене большинства стероидных гормонов. В частности, ароматаза адипоцитов способствует превращению андрогенов надпочечников в эстрогены, стероид-5α-редуктаза конвертирует тестостерон в его активное производное дигидротестостерон, а гидрогестероиддегидрогеназы катализируют превращение стероидов в их более активные формы (11β-ГДС 1-го типа – кортизона в кортизол, 17β-ГДС – «слабых» андрогенов и эстрогенов в их более «сильные» производные).

Однако наибольший интерес представляет способность ЖТ самой синтезировать ряд гормонов и активных гормоноподобных продуктов, называемых *адипоцитокинами*, или *адипокинами*. В ЖТ экспрессируются цитокины:

- ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8;
- истинные гормоны (лептин);
- компоненты системы комплемента – адипсин, адипонектин;
- соединения, участвующие в системе фибринолиза, – *ингибитор активатора плазминогена-1* (ИАП-1);
- в регуляции артериального давления – ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, II, резистин и многие др.

Структурной единицей ЖТ является адипоцит, окруженный разнонаправленными коллагеновыми волокнами. Помимо основных клеточных органелл жировая клетка содержит жировые капли, липиды,

в которых представлены триацилглицеридами.

Кроме адипоцитов, клеточный состав ЖТ включает истинные фибробласты, преадипоциты, тучные клетки, макрофаги (при ожирении их количество значительно увеличивается и может составить около 40% от числа всех клеток ЖТ, что, по всей видимости, объясняется иммунной реакцией организма на лишние калории), эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, нервные клетки и т. д. Наличие такого большого количества клеток различного происхождения в жировом конгломерате и определяет полиморфизм функций ЖТ.

Адипоциты ЖТ могут значительно различаться по своему строению, размерам и функциям у различных людей и в разных областях тела. Количество адипоцитов, как правило, определяется полом и возрастом. У взрослого здорового человека в среднем оно составляет около 30–40 млрд. Ранее предполагалось, что жировые клетки пролиферируют только в так называемые «критические периоды»: в раннем детстве (до 2 лет) и в пубертатный период (между 10 и 16 годами), а увеличение массы ЖТ у взрослого человека происходит лишь в результате гипертрофии адипоцитов.

Однако в последующем было доказано, что воздействие определенных факторов, часть из которых секретируется в самой ЖТ, может усилить пролиферацию адипоцитов и стимулировать дифференцировку преадипоцитов.

В частности, была установлена роль экспрессии генов SPEBP-1 (SPEBP-1с назван фактором детерминации и дифференцировки адипоцитов – ADD-1) и PPAR-γ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом-гамма).

При длительном избыточном поступлении энергии активация этих систем стимулирует экспрессию ряда ферментов и белков-переносчиков, участвующих в липидном и углеводном обмене (ацетил-КоА-карбоксилазы, синтетазы

жирных кислот, липопротеинлипазы, внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 и др.).

Стимулировать дифференцировку адипоцитов могут также гормоны (глюкокортикоиды, инсулин, трийодтиронин и др.). Эти процессы, несомненно, приводят к увеличению количества адипоцитов, то есть к гиперплазии ЖТ. Показано, что эти механизмы запускаются при достижении массой ЖТ критического порога в 30 кг.

Существует два типа ЖТ: *белая* и *бурая*. Основная функция бурой ЖТ – термогенез. У взрослых практически вся масса ЖТ представлена белой ЖТ.

ЖТ может откладываться подкожно (ягодицы, бедра, брюшная стенка, плечи и т. д.) и интраабдоминально (жир забрюшинного пространства, сальника, брыжейки). В последнем случае говорят о *висцеральной ЖТ*, или так называемый интраперитонеальной, портальной ЖТ.

**Висцеральная ЖТ** богаче иннервирована и лучше кровоснабжается, чем подкожная ЖТ. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов (особенно типа  $\beta_3$ ), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность  $\alpha$ -рецепторов и рецепторов к инсулину. Этим объясняется высокая чувствительность висцеральной ЖТ к липолитическому действию катехоламинов и низкая – к антилиполитическому эффекту инсулина, особенно в постпрандиальный период.

Полной аналогии между абдоминальным и висцеральным ожирением проводить нельзя, поскольку существует абдоминально-висцеральное и абдоминально-подкожное ожирение, которые можно дифференцировать лишь с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В клинике АО чаще диагностируется на основании антропометрических данных – измерения *окружности талии* (ОТ), *окружности бедер* (ОБ) и их соотношения.

АО диагностируется при значениях ОТ/ОБ больше 0,9 для мужчин и более 0,8 для женщин. Согласно критериям Международной диабетической федерации состояние расценивается как АО при значениях ОТ  $\geq 94$  см у мужчин-европеоидов и  $\geq 80$  см – у женщин-европеоидов.

По данным гетеборгского проспективного эпидемиологического исследования, отложение жировой клетчатки в абдоминальной области у мужчин и женщин более четко связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, дислипотеинемии, СД типа 2, чем с ее накоплением в области бедер или изолированном повышении ИМТ. А соотношение ОТ/ОБ является независимым фактором риска инфаркта миокарда, инсульта и смертности от них.

Причины, приводящие к избыточному накоплению висцерального жира и развитию АО, до конца не выяснены. Важное значение имеет возрастное повышение активности гипоталамических центров. Известно, что после 30 лет снижается чувствительность гипоталамуса к тормозящим влияниям кортизола. Связанное с этим повышение активности системы АКТГ – кортизол приводит к постоянной гиперсекреции последнего. Не исключено, что избыточная секреция кортизола может обуславливаться и наследственной предрасположенностью.

При повышении выработки кортизола усиливается активность

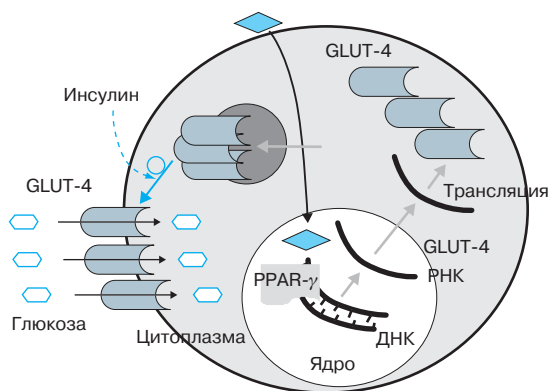
кортизолзависимой липопротеинлипазы капилляров ЖТ брюшной стенки, верхней половины туловища и висцерального жира. Это, в свою очередь, приводит к гипертрофии жировых клеток этих областей и к формированию АО.

АО наряду с артериальной гипертонией, дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам и СД типа 2 и другими патологическими состояниями представляет собой один из основных компонентов МС, ключевым звеном в патогенезе которого является ИР.

ИР – это нарушение механизма биологического действия инсулина, сопровождающееся понижением потребления глюкозы тканями, главным образом скелетной мускулатурой.

Рецептор к инсулину состоит из двух  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -субъединиц, связанных дисульфидным мостиком. Взаимодействие инсулина с внеклеточной  $\alpha$ -субъединицей приводит к конформационным изменениям, активирующим тирозинкиназу  $\beta$ -субъединицы. Это ведет к аутофосфорилированию тирозиновых остатков внутриклеточного домена  $\beta$ -субъединицы, что является важным звеном в механизме передачи сигнала биологического действия инсулина.

Инсулин вызывает транслокацию в мембрану клетки GLUT-4 – белка-транспортера глюкозы, с помощью которого глюкоза проникает внутрь клетки по типу облегченной диффузии (см. рисунок).



Механизм действия инсулина на адипоциты: PPAR- $\gamma$  – рецептор, активируемый пролифератором пероксидом-гамма, GLUT-4 – белок – транспортер глюкозы

Причин, вызывающих ИР, множество. Их условно можно разделить на *три* группы:

1) генетические факторы – мутации гена инсулиновых рецепторов, уменьшение тирозинкиназной активности  $\beta$ -субъединиц рецепторов, претрансляционное угнетение синтеза GLUT-4 и т. д.;

2) внешние факторы – понижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры при вазоконстрикции, гиподинамия, переедание и т. д.;

3) АО.

Патогенез ИР при АО носит гетерогенный характер и, как правило, представляет собой сочетание генетических, половых, возрастных, средовых и других влияний. Согласно порталной теории в кровотоке воротной вены и печень при увеличении массы висцеральной ЖТ вследствие интенсивного липолиза попадает большое количество *свободных жирных кислот* (СЖК) в концентрациях в 20–30 раз, превышающих норму.

В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, т. е. способствуют развитию местной ИР. Торможение супрессивного влияния инсулина на глюконеогенез приводит к усилению продукции глюкозы в печени и к развитию гипергликемии. Это, в свою очередь, стимулирует секрецию инсулина островковым аппаратом поджелудочной железы и развитие компенсаторной системной гиперинсулинемии. Благодаря уменьшению экспрессии инсулиновых рецепторов в периферических тканях в ответ на повышение его концентрации в крови по механизму ауторегуляции инсулиновых рецепторов последняя усиливает периферическую ИР.

Существуют и самостоятельные эффекты СЖК – эффекты липотоксичности. Они оказывают прямое токсическое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. В системном кровотоке они снижают активность фосфатидилиндозитол-3-киназы инсулинового рецептора и угнетают транспорт глюкозы

внутри клеток, что способствует гипергликемии. В мышечной ткани СЖК вступают в конкурентное взаимодействие с глюкозой в цикле Кребса, что также подавляет ее утилизацию и усиливает периферическую ИР.

В формировании ИР при ожирении помимо собственно липотоксических эффектов СЖК большое значение имеет и дисбаланс в продукции ряда *адипокинов*.

### Адипокины жировой ткани

Адипокины продуцируются как самими адипоцитами, так и нежировым компонентом адипозного органа с преобладанием продукции того или иного адипокина в этих двух пулах. Соответственно соотношение жирового и нежирового матрикса в ЖТ является чрезвычайно важным в выполнении ее эндокринной и иммунной функций.

Кроме того, секреция различных адипокинов и активность ферментов в висцеральной и подкожной ЖТ неодинакова: в висцеральной ЖТ преобладает продукция ФНО- $\alpha$ , ИАП-1, ИЛ-6, выше активность 17- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, в подкожной – адипонектина и лептина, выше активность ароматазы.

Среди адипокинов наибольший «вклад» в формирование ИР при АО вносят ФНО- $\alpha$ , лептин и адипонектин.

ФНО- $\alpha$  открыт в 1985 г. Он относится к цитокинам-иммуномодуляторам, имеющим ключевое значение в инициации иммунновоспалительных реакций и кооперации иммунокомпетентных клеток. Он оказывает ауто- и паракринное действие, обладает способностью снижать активность липопротеинлипазы ЖТ, стимулировать липолиз, тормозить дифференцировку адипоцитов, что приводит к снижению количества жира. Этими свойствами цитокина, по всей видимости, и обусловлено его первоначально название «кахектин».

Экспрессия ФНО- $\alpha$  положительно коррелирует с величинами ОТ/ОБ, ИМТ, систолическим АД. Продукция этого цитокина играет ключевую роль в формировании ИР. Снижение чувствительности тканей к инсулину под действием ФНО- $\alpha$  обусловлено его способностью ингибировать активность тирозинкиназы рецептора инсулина, усиливать фосфорилирование серина в *субстрате инсулинового рецептора-1* (ИРС-1), тормозить экспрессию белка-переносчика GLUT-4 в миоцитах и адипоцитах.

Кроме того, ФНО- $\alpha$  стимулирует активацию транскрипционного *ядерного фактора каппа В* (NF- $\kappa$ B), что приводит к нарушению проведения сигнала с инсулинового рецептора, развитию ИР и к увеличению продукции NO – основе воспалительной реакции в сосудистой стенке и соответственно – к эндотелиальной дисфункции. Способствовать прогрессированию ИР может и стимулированный под действием этого цитокина липолиз с высвобождением большого количества СЖК. При АО ФНО- $\alpha$  усиливает экспрессию ИАП-1, ИЛ-6 и продукцию лептина, снижает экспрессию и активность адипонектина.

**Лептин** впервые выделен в 1994 г. В настоящее время он рассматривается как специфический гормон, регулирующий запасы энергии в организме.

Лептин имеет структурное сходство с ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15. В крови он находится в свободной и связанной с белком-носителем (макроглобулин  $\alpha_2$ -M) формах. Причем уровень свободного лептина повышается с увеличением степени ожирения. Его концентрация в сыворотке крови положительно коррелирует с выраженностью подкожной жировой клетчатки и не зависит от количества висцерального жира.

Лептин осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, и некоторые нейроэндокринные функции.



Существуют две изоформы рецептора к лептину:

- *Ra* – короткая форма, локализуется во многих периферических органах;

- *Rb* – длинная форма, находится в ядрах гипоталамуса: в вентромедиальном ядре (центре насыщения), дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах.

Проникнув в гипоталамус, лептин снижает потребность в пище. Он обладает самостоятельным гипертензивным эффектом, опосредованным активацией симпатической нервной системы.

Установлено, что у пациентов, страдающих ожирением, концентрация лептина в сыворотке крови в 2–7 раз выше, чем в норме, и отсутствует его регулирующее влияние на потребление пищи. Это послужило основанием для разработки концепции лептинорезистентности. Основными причинами ее развития являются:

- аномалии в структуре транспортного белка;
- плохая проходимость через гематоэнцефалический барьер;
- аномалии гипоталамических рецепторов и процессов трансдукции пострецепторного сигнала.

Кроме того, развитию лептинорезистентности способствует сопровождающее АО повышение концентрации его контррегуляторного гормона кортизола.

В условиях лептинорезистентности при АО накопление неокисленных метаболитов СЖК (продуктов перекисного окисления липидов) и керамидов, а также усиление синтеза СЖК *de novo* из глюкозы приводит к липотоксическим нарушениям, конечным результатом которых является ИР.

В печени лептин может тормозить влияние инсулина на глюконеогенез, воздействуя на фосфоенолпируваткарбоксилазу – фермент, ограничивающий скорость глюконеогенеза, тормозить фосфорилирование тирозина – субстрата инсулинового рецептора в

мышечной ткани. В жировой ткани он может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы. Показана положительная корреляция между продукцией лептина, ИР и гиперинсулинемией.

**Адипонектин** (Acpr 30) – белок, вырабатываемый исключительно в ЖТ. Впервые описан в 1996 г. В его экспрессии и секреции участвуют некоторые гормоны (инсулин, глюкокортикоиды) ФНО- $\alpha$ , цАМФ, ИЛ-6 и рецептор PPAR- $\gamma$ . Существуют 2 типа рецепторов к адипонектину: адипо-P1 локализуется в скелетной мускулатуре, адипо-P2 – в печени. Снижение концентрации рецепторов обычно ассоциировано с ИР.

В мышечной ткани адипонектин активирует синтез ферментов, катализирующих окисление СЖК (ацил-КоА-оксидазу), СВ36 (белка – переносчика ЖК), белков UCP-2, а также повышает активность АМФ-протеинкиназы. В результате уменьшается накопление липидов в миоцитах и повышается их чувствительность к инсулину.

Кроме того, адипонектин оказывает тормозящее влияние на глюконеогенез путем снижения экспрессии глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксилазы, усиливая таким образом действие инсулина.

Адипонектин обладает и антиатерогенным эффектом, что было продемонстрировано в ряде исследований японских ученых. У женщин без нарушений углеводного обмена выявлена четкая отрицательная корреляционная связь с концентрацией адипонектина в плазме крови и индексом атерогенности, уровнем триглицеридов и аполипопротеидов В и Е и положительная – с содержанием холестерина *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП).

Кроме того, показано, что концентрация сывороточного адипонектина ниже у пациентов с СД типа 2 и ишемической болезнью сердца, чем у пациентов без ишемии.

Антиатерогенные влияния адипонектина обусловлены рядом его эффектов. Отмечено, что адипонектин тормозит адгезию тромбоцитов к эндотелию, подавляет трансформацию макрофагов в пенные клетки, захват ЛПНП атеросклеротической бляшкой, тормозит пролиферацию и миграцию миоцитов, снижает продукцию макрофагами ФНО- $\alpha$ .

Адипонектин снижает ФНО- $\alpha$ -зависимую активность NF- $\kappa$ B, блокируя фосфорилирование его субъединицы I- $\kappa$ B, что приводит к торможению закрепления моноцитов на эндотелии сосудов. Этими же свойствами объясняются противовоспалительные и противовоспалительные эффекты адипонектина.

В отличие от большинства других адипокинов содержание адипонектина обратно коррелирует с ИМТ. Особенно резко оно снижается при АО. Кроме того, показано, что его связь с ИР, дислипидемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД типа 2 имеет обратно пропорциональный характер.

Таким образом, уровень адипонектина может быть использован в качестве дополнительного маркера метаболического синдрома.

Новые представления о ЖТ как об эндокринном органе и части иммунной системы привели к развитию самостоятельного направления – *адипобиологии*, в рамках которой изучается место адипозного органа в регуляции метаболических процессов как в самой ЖТ, так и за ее пределами.

Избыточное накопление висцеральной ЖТ, проявляющееся АО, приводит к запуску каскада нейрогуморальных процессов, включающих активацию симпатической нервной системы, воспаление, обменные нарушения. В конечном итоге это приводит к развитию ИР – патогенетической основе ряда патологических процессов, входящих в состав чрезвычайно актуального сегодня МС.

## Список литературы

1. *Благосклонная Я.Б., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 67–69.
2. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–60.
3. *Панков Ю.А.* Новый гормон адипонектин. Его роль в патогенезе сахарного диабета // Вестн. РАМН. – 2006. – № 9–10. – С. 99–104.
4. *Строк Р.И., Цыганюк Н.Ю.* Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 4. – С. 54–59.
5. *Чазова И.Е., Мычка В.Б.* Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
6. *Arner P.* Catecholamine-induced lipolysis in obesity // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999 – Vol. 23, suppl. 1. – P. 10–13.
7. *Han T., van Leer E., Seidell J., Lean M.* Waist Circumference Abdominal Sagittal Diameter. Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 73. – P. 460–468.
8. *Kannel W.B, McGee D.L.* Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study // Diabetes Care. – 1979. – Vol. 2. – P. 120–126.
9. *Matsubara M., Maruoka S., Katayose S.* Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 2764–2769.
10. *Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin // Circulation. – 1999. – Vol. 1000. – P. 2473–2476.

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

### Н.В. Витер – **Медицинская и социально-экономическая эффективность лечения больных хроническими гастритами в условиях стационара дневного пребывания.**

**Цель работы** – оптимизация организации обследования и лечения больных *хроническими гастритами* (ХГ) в условиях *стационара дневного пребывания* (СДП) для увеличения медицинской и социальной эффективности.

Обследовано 140 больных ХГ: 105 получили медицинскую помощь в условиях СДП, 35 – в гастроэнтерологическом отделении стационара с круглосуточным пребыванием.

Наряду с общеклиническими и специальными методами исследования определяли антитела к *Helicobacter pylori* методом ИФА. Эффективность эрадикационной терапии контролировали с помощью быстрого уреазного теста. Кислотообразующую функцию желудка исследовали методом эндоскопической пристеночной рН-метрии.

Использован комплекс социально-гигиенических методов и методик. Изучались медицинская активность и гигиеническая грамотность больных ХГ. Материал собирали методом социологического опроса по специально разработанной «Анкете социально-гигиенического исследования больного ХГ». Исследовали социальную удовлетворенность лечением методом анонимного анкетирования по «Анкету изучения мнения пациентов о качестве медицинского обслуживания в СДП». Стоимость медицинской помощи рассчитывали по методике, представленной в «Инструкции по расчету стоимости медицинских услуг», утвержденной

МЗ РФ 10.11.1999 № 01-23/4-10, а экономическую эффективность организации СДП – по методике Ю.В. Пьянкова и соавт. (1989).

По мнению автора, показаниями к направлению больных в СДП являются обострение ХГ и необходимость противорецидивного лечения, обследование с целью уточнения диагноза по направлению медицинских комиссий военкоматов.

Обследование больных ХГ в условиях СДП обязательно должно включать наряду с общеклиническими данными эндоскопию с биопсией слизистой оболочки желудка и ее морфологическим исследованием, многоуровневое определение кислотообразующей функции желудка, инфицированности *H. pylori* и эффективности эрадикационной терапии.

В лечении больных ХГ, ассоциированных с *H. pylori*, в условиях СДП эффективным является проведение курса эрадикационной терапии амоксициллином (флемоксином солютабом) по 1,0 г 2 раза в сутки на протяжении 7 дней, метронидазолом по 0,5 г 2 раза в сутки 7 дней и ранитидином в дозе 300 мг/сут 14 дней.

Применение в составе комплексной терапии ранитидина в сочетании с амоксициллином и метронидазолом при ХГ в условиях СДП оказывало выраженный терапевтический эффект, проявлявшийся в исчезновении болевого синдрома (98,1%) и диспепсических симптомов (73,3%), позитивных из-

менениях морфологической картины слизистой оболочки желудка.

В ходе эрадикационной терапии снижались показатели острой фазы воспаления, восстанавливался метаболизм белков и гипоталамотиреоидные взаимоотношения. Эти сведения расширяют механизм терапевтического действия сочетанного применения ранитидина, амоксициллина и метронидазола при ХГ. Эрадикация *H. pylori* достигнута у 89,5% больных.

При многоуровневом исследовании кислотообразующей функции желудка у 80,0% больных группы круглосуточного стационара и у 86,4% больных СДП выявлено повышение кислотности в точке, соответствующей телу большой кривизны желудка. На фоне терапии в обеих группах достоверно снижился уровень кислотности в зоне активного кислотообразования.

По данным отдаленных наблюдений, у пациентов СДП частота рецидивов за 24 мес достоверно не отличалась от таковой при лечении в круглосуточном стационаре. При анализе медицинской активности и гигиенической грамотности выявлен их низкий уровень, менее трети опрошенных пациентов выполняли рекомендации врача по совершенствованию образа жизни.

Прогнозирование по теореме гипотез показало, что соблюдение хотя бы половиной пациентов рекомендаций врача привело бы к снижению частоты обострений более

чем в 2 раза. При всех формах организации оказания медицинской помощи больным ХГ следует уделять особое внимание повышению уровня их гигиенической грамотности и медицинской активности.

Стоимость оказания медицинской помощи больным в СДП была в 1,8 раза меньше, чем в круглосуточном стационаре, за счет сокращения не прямых затрат, не связанных непосредственно с лечением пациентов. Средняя стоимость одного дня лечения в СДП составила 228,25 руб., в круглосуточном стационаре – 346,12 руб. Ориентировочный экономический эффект,

полученный при оказании медицинской помощи пациентам с ХГ в условиях СДП, составил 208,83 тыс. руб. в год, что обосновывает рентабельность данной формы организации оказания медицинской помощи больным.

При лечении в СДП получен социальный эффект, проявившийся в улучшении общего состояния у 100% больных, удовлетворенности условиями оказания медицинской помощи – у 87,6%, организацией лечения – у 100%.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО

«Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор **Я.М. Вахрушев**, доктор медицинских наук, профессор **Л.Ф. Молчанова**.

**Дата защиты:** 26.01.2006 на заседании диссертационного совета К 208.029.02 при ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

О.Л. Ярямкина – Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов.

**Цель исследования** – установить наиболее значимые факторы, определяющие характер течения, прогнозирование исходов хронических вирусных гепатитов на всех стадиях течения, трансформации их в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) и развития декомпенсации ЦП.

Обследовано 368 больных хроническим гепатитом (ХГ): ХГ В (121), ХГ С (115), ХГ В+С (97); 107 – ЦП: ЦП В (28), ЦП С (19), ЦП В+С (18), и 10 – ГЦК. Проводилось комплексное исследование, включавшее использование лабораторных, серологических, вирусологических, инструментальных, морфологических, сонографических, эндоскопических методов диагностики и генотипирование вирусов.

Обнаружено, что в структуре заболеваемости ХГ населения Ульяновской области ХГ С составляет 65–73%. Заболеваемость ХГ С вдвое превышает общероссийский уровень, имеет прогрессивные темпы роста с преобладанием парентерально-наркотического пути инфицирования.

Для клиники ХГ, по данным 10-летнего периода наблюдения, характерно:

- у 80,4% больных состояние стабильное, из них при ХГ – у 88,6%, при ЦП – у 61,7%;

- у 14% больных течение заболеваний прогрессирует, из них у каждого 10-го (10,6%) ХГ трансформируется в ЦП, чаще в ЦП С (17%), а у каждого 3-го пациента с ЦП (27,1%) формируется декомпенсация;

- у 5,6% отмечен летальный исход, из них у 1,36% – при ХГ, у 11,2% – при ЦП, у 100% – при ГЦК;

- 10-летняя выживаемость при предположительной продолжительности ХГ 3–6–10 лет составляет 94,4%, при ЦП прогрессирует – 88,8%;

- продолжительность НВВ- и НСВ-инфицирования, мужской пол и этанол при ХГ, ЦП В, С и В+С и

ГЦК, возраст больных ЦП и ГЦК явились прогностическими факторами прогрессирования заболеваний;

- у 86,2% больных сопутствующие заболевания, особенно артериальная гипертензия и сахарный диабет типа II, стали кофактором прогрессирования моно- и микст-вирусных ХГ и ЦП В и С.

У трети (32,7%) больных имелись внепеченочные проявления НВВ- и НСВ-инфекций – гематологические, ревматологические, нефрологические, у каждого 4-го (25,5%) – в сочетаниях, у 8–13% – предшествующие клинике основного заболевания и доминирующие в ней, диагностируемые в 2–2,5 раза чаще при ЦП. Внепеченочные проявления расценены как независимые факторы прогрессирования ХГ и ЦП, в том числе анемия, хронический гломерулонефрит, реактивная артропатия, васкулиты, а при ЦП – триада гиперспленизма (лейкопения, анемия, тромбоцитопения).

Генетическими маркерами хронизации НВВ-инфекции с формированием ХГ В являются гаплотипы HLA A3-B44, A28-B8, Cw3-A3 и Cw4-A25, а хронизации НСВ-инфекции с формированием ХГ С – A3-B41, A9-B39, Cw3-B8, Cw4-A25, Cw6-A9 и Cw6-A10.

Маркерами конституциональной иммунорезистентности хронизации НВВ-инфекции являются антигены и гаплотипы A3-B18, АН-В 18 и А28-В27, а НСВ-инфекции – HLA Cw6, A9-B18 и Cw6-B40. Маркеры конституционального иммунитета, свидетельствующие о хронизации НВВ- и НСВ-инфекций, выявляются в 3–8 и в 3–20 раз чаще, а иммуногенетические маркеры иммунорезистентности – в 3–8 раз реже, чем у здоровой популяции региона.

На всех этапах течения моно- и микст-вирусных ХГ В и С выявляется дисбаланс иммунной системы, проявляющийся глубоким дефицитом Т-лимфоцитов и их субпопуляций,

особенно на стадии ЦП и при микст-инфицировании НВВ+НСВ. Независимые иммунологические факторы прогрессирования ХГ – лимфопения, снижение содержания CD<sup>3+</sup>, CD<sup>4+</sup>, CD<sup>8+</sup>-лимфоцитов, комплемента, активности фагоцитоза, повышение уровня IgG, а ЦП – еще и повышение концентрации ЦИК.

К дополнительным прогностическим признакам формирования ЦП, особенно ЦП В, относятся снижение абсолютного числа лимфоцитов менее  $1 \times 10^9$ /л, CD<sup>3+</sup>-лимфоцитов менее 500 в 1 мкл, CD<sup>8+</sup>-клеток менее 250 в 1 мкл, увеличение содержания IgG в крови более 15 г/л, титров ЦИК в 2 раза и более и уменьшение уровня комплемента ниже 35%.

При ХГ В преобладают морфологические признаки воспаления с наиболее высокими баллами индекса гистологической активности (ИГА), определяются «матово-стекловидные» гепатоциты, внутриклеточный холестаза. При ХГ С преобладают признаки фиброза, регистрируются мелкокапельная жировая дистрофия, лимфоидные фолликулы, перидуктальный склероз. При хроническом микст-гепатите В+С наблюдается смешанная клеточная инфильтрация портально и периваскулярно, ступенчатые и мостовидные некрозы, преимущественно тяжелый фиброз.

Высокая степень фиброза и портального воспаления – факторы, способствующие трансформации моно- и микст-вирусных ХГ В и С в ЦП.

Факторами прогрессирования НВВ/НСВ-процесса с возможным исходом в ЦП и ГЦК являются мужской пол, возраст старше 50 лет, употребление алкоголя, степень активности портального воспаления, высокая степень фиброза, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет типа II), микст-инфицирование НВВ+НСВ, продолжительность инфицирования, детекция RNA НСВ у

больных ХГ В+С, стойкие отеки, транзиторный асцит, спленомегалия, нарастающее похудание.

Независимые факторы прогрессирования моно- и микст-вирусных ХГ В и С – кожные стигматы, лимфаденит, нарастание интоксикации, геморрагический и отечно-асцитический синдромы, портальная гипертензия, повышение СОЭ, уровня СРБ, активности ГТПП и ЩФ, снижение активности холинэстеразы, особенно ниже 3500 ед./л, высокие титры HBsAg, HBcorAb, HCVAb, NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, детекция RNA HCV.

ГЦК у больных ЦП вирусного генеза с высокой степенью портальной гипертензии можно заподозрить при наличии интоксикации, прогрессирующего похудения, рефрактерного асцита, длительного субфебрилитета, лимфопении, стойкой анемии. При подозрении на ГЦК необходимо систематическое проведение сонографических исследований и определение содержания  $\alpha$ -фетопротеина сыворотки крови.

Факторами риска развития декомпенсации ЦП являлись коинфекция HBV+HCV, геморрагии, снижение активности фагоцитоза, как и при хронических гепатитах – наличие внепеченочных системных проявлений хронических HBV- и HCV-инфекций (хронического гломерулонефрита, реактивной артропатии, анемии, васкулитов).

Независимые факторы формирования декомпенсации ЦП – кожные стигматы, лимфаденит, нарастание интоксикации, расстройств сна, потеря массы тела, стойкие отеки, высокая степень портальной гипертензии и ее осложнения, повышение активности АлАТ, АсАТ, ГТПП и ЩФ, увеличение уровней сывороточного железа, креатинина, гипербилирубинемия, снижение активности холинэстеразы менее 3500 ед./л, особенно для ЦП В, циркуляция в высоких титрах HBsAg, HBeAb, HBcorAb, HCVAb, HCVAbcore, NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>, детекция RNA HCV, DNA HBV.

Поскольку прогноз хронических моно- и микст-вирусных заболева-

ний печени (HBV и HCV) усугубляется сопутствующими соматическими заболеваниями и внепеченочными проявлениями HBV- и HCV-инфекций, в тактике ведения данных больных следует учитывать возможность негативного влияния на печень фармакотерапии, используемой при различной патологии внутренних органов. Для лечения внепеченочных проявлений необходимо применение (в том числе адекватной) этиотропной терапии противовирусными препаратами.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в Институте медицины, экологии и физической культуры Федерального ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет».

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор **Е.С. Белозеров.**

**Дата защиты:** 20.06.06 на заседании диссертационного совета ДМ 212.278.06 при ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет».

## А.Б. Ершкова – Диагностика и лечение деминерализации костной ткани как осложнения хронических воспалительных заболеваний кишечника.

**Цель работы** – разработка мер профилактики и лечения нарушений минеральной плотности костной ткани у больных *язвенным колитом* (ЯК) и *болезнью Крона* (БК) с учетом влияния факторов риска.

В исследование включены 86 больных ЯК и БК. Проводились общеклиническое и лабораторное обследование больных, ректороманоскопия, колоноскопия, оценка клинического и эндоскопического индексов активности заболевания, нутритивного статуса, минерального обмена и метаболитов витамина D (кальция и фосфора в суточной моче, активности щелочной фосфатазы,  $1,25(\text{OH})_2$ - и 25-гидроксивитамина D), уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-альфа в крови, рентгенографии костей таза.

*Минеральная плотность костной ткани* (МПКТ) изучалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у 22 больных ЯК и у 10 больных БК.

Снижение МПКТ выявлено у 75% пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК). У 12,5% оно достигало степени остеопороза.

Факторами высокого риска развития остеопороза являются повышенный уровень ФНО-альфа

в сыворотке крови, толстокишечная локализация БК, возраст старше 55 лет у женщин, тяжесть атаки, внекишечные проявления, непрерывный характер воспаления и продолжительности болезни более 10 лет.

Средняя степень риска остеопороза отмечалась при распространенном поражении толстой кишки, низком индексе массы тела у мужчин и длительностью болезни от 4 до 10 лет.

У больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки обнаруживалась высокая корреляционная зависимость между МПКТ и содержанием  $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ .

У больных с высоким и средним рисками развития остеопороза необходимо начинать медикаментозную профилактику его развития при нормальных значениях МПКТ. Для профилактики и лечения остеопороза при ВЗК возможно применение *альфакальцидола* в дозе 0,5–1,0 мкг для профилактики и 1,0–2,0 мкг для лечения. Лечение альфакальцидом приводит к увеличению МПКТ в позвоночнике у 75% больных ВЗК с остеопенией и у 50% – в шейке бедра.

Отсутствие положительного эффекта на МПКТ при приеме альфа-

кальцидола больными ВЗК с остеопенией обусловлено неэффективностью базисной терапии основного заболевания. В этом случае к лечению необходимо добавлять другие препараты, повышающие МПКТ.

При обследовании больных ВЗК необходимо выявлять и учитывать при планировании лечения действие факторов риска остеопороза. Всем таким больным рекомендовано проводить рентгеновскую двухэнергетическую денситометрию (пациентам без факторов риска – 1 раз в 2 года, со средним и высоким факторами риска – 1 раз в год).

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

**Научные руководители:** доктор медицинских наук **В.Г. Румянцев**, доктор медицинских наук **В.Н. Дроздов**.

**Дата защиты:** 31.03.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002. 01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.





## Школа клинициста

Женщина 48 лет 17 лет страдает *жёлчнокаменной болезнью* (ЖКБ). Заболевание манифестировало приступом жёлчной колики, развившимся через 1,5 мес после родов. Приступ купирован консервативными методами лечения. В последующие годы за медицинской помощью не обращалась. Регулярно проводила недельные курсы голодания, в течение которых худеет на 5–7 кг. С 18 лет курит по 10–12 сигарет в день. Ежедневно выпивает 200–300 г сухого вина.

Поводом обращения к врачу послужили появившиеся тупые боли в правом подреберье почти постоянного характера.

### Вопрос 1

Действие каких факторов могло способствовать развитию ЖКБ у данной пациентки?:

- А) женский пол;
- Б) беременность;
- В) курение;
- Г) быстрое похудание;
- Д) употребление алкоголя.

### Ответ

А, Б, Г.

При УЗИ органов брюшной полости выявлено резкое утолщение стенок желчного пузыря. Определены множественные конкременты, количество и размеры которых четко оценить не удалось.

Для уточнения диагноза выполнена магнитно-резонансная томография (см. рисунок на 1-й стороне обложки).

### Вопрос 2

Какие изменения жёлчного пузыря видны на томограммах?

### Ответ

На фоне сниженной почти до нуля интенсивности сигнала от жёлчи визуализируются 7 камней диаметром до 1 см. Стенки жёлчного пузыря резко утолщены и уплотнены.

### Вопрос 3

Что такое «фарфоровый» жёлчный пузырь, как часто он наблюдается при ЖКБ и какими осложнениями опасен?

### Ответ

Под термином «фарфоровый» жёлчный пузырь понимается кальцификация стенок жёлчного пузыря, обычно сопутствующая ЖКБ. При холецистэктомии данный патологический феномен встречается в 0,4–0,9% случаев.

«Фарфоровый» жёлчный пузырь представляет собой предракочное состояние. Ассоциация с раком жёлчного пузыря составляет 12–60%.

### Вопрос 4

Какова оптимальная лечебная тактика в данной ситуации?

### Ответ

Холецистэктомия.

Подготовил кандидат медицинских наук **А.О. Буверов**

Редакция благодарит профессора **В.А. Ратникова** за предоставленные фотоматериалы

## Правила для авторов

Редакция журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь препроводительную, подписанную руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляются:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 12 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 15 страниц, обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) один экземпляр препроводительной;

г) дискету 3,5" или CD с текстом, рисунками и таблицами.

Текстовые файлы должны быть выполнены в общепотребительном текстовом редакторе. Материалы, присланные только по электронной почте, не регистрируются и не рассматриваются.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Полученные результаты и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы исследования», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus.

Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Последние данные литературы», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Для оперативной связи редакции с автором необходимо указать контактные телефоны и адрес электронной почты. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху);

б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы;

в) подстрочные (p<sub>1</sub>) и надстрочные (10<sup>9</sup>) буквы и цифры.

7. Оригиналы иллюстраций (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисовочные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

8. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фотографии не принимаются.

9. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах *Международной системы* (СИ).

10. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 15 источников.

11. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется. Авторский гонорар за незаконные редакцией статьи не выплачивается.

13. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернет.

14. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Правила также доступны в Интернет по адресу: [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru)

Адрес редакции: 125284, г. Москва, а/я 74.

«Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии».

E-mail: [mvinfo@m-vesti.ru](mailto:mvinfo@m-vesti.ru)