

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

2009, № 1

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

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

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
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:** 4000 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 Минобразования  
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», 2009

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>А.О. Буеверов, П.О. Богомолов</i> Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии	3
<i>К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский, К.В. Козлов, А.В. Шкуро, А.В. Лавров</i> Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С	10
<i>А.Н. Коломоец, А.В. Рыбин</i> Влияние дюфалака на цитокиновый профиль у больных с хронической сердечной недостаточностью	18
<i>А.Л. Верткин, Е.И. Вовк, А.В. Наумов, В.С. Иванов, А.В. Отпущенко, П.А. Семенова</i> Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике	22
<i>Н.Л. Денисов</i> Местная иммунная система и язвенная болезнь желудка	29
<i>И.Г. Никитин, Л.М. Гогова, И.Е. Байкова, М.П. Прушковская, В.А. Кисляков, М.В. Самойлов</i> Человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С, инфицированных не 1-м генотипом вируса	33
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	38
Школа клинициста	45
Правила для авторов	46

Scientific  
and practical  
journal  
for clinicians

2009, No 1

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

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

**Editorial Board:**  
A.O. Bueverov (secretary-editor),  
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.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov</i> Non-alcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenic therapy . . . . .	3
<i>K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, V.S. Chirsky, K.V. Kozlov, A.V. Shkuro, A.V. Lavrov</i> Characteristic of iron metabolism in patients with chronic hepatitis C . . . . .	10
<i>A.N. Kolomoyets, A.V. Rybin</i> Effect of duphalac on cytokine spectrum in chronic heart failure patients with chronic constipation . . . . .	18
<i>A.L. Vertkin, Ye.I. Vovk, A.V. Naumov, M.M. Shamuilova, V.S. Ivanov, V.S. Filimonov, A.V. Otpuschenko</i> Treatment and prophylaxis of gastro-intestinal mucosa lesions in therapeutic practice . . . . .	22
<i>N.L. Denisov</i> Local immune system and peptic ulcer of the stomach . . . . .	29
<i>I.G. Nikitin, L.M. Gogova, I.Ye. Baykova, M.P. Prushkovskaya, V.A. Kislyakov, M.V. Samoylov</i> Human leukocytic interferon-alpha in combined therapy of chronic hepatitis C, with non-1st virus genotype . . . . .	33
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission . . . . .	38
Tutorial for clinician . . . . .	45
Rules for authors . . . . .	46

УДК 616.36-002.12:547.262

# Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии

А.О. Буеверов<sup>1</sup>, П.О. Богомолов<sup>2</sup><sup>1</sup> Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, <sup>2</sup> МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

**Цель.** Представить современные взгляды на патогенез неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), обосновывающие подходы к ее лечению.

**Основные положения обзора.** НАЖБП подразделяется на две стадии: *жировая дистрофия* (стеатоз) печени и *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ). В основе развития НАЖБП лежит феномен инсулинорезистентности, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве. В патогенезе НАСГ важная роль отводится оксидативному стрессу, индуцируемому активными формами кислорода. Исходя из патогенетических механизмов базисное лечение НАЖБП и НАСГ составляют гипокалорийная диета, динамические физические нагрузки, инсулиносенситайзеры (метформин, глитазоны). С точки зрения ключевых звеньев патогенеза оправданно также применение препаратов метаболического действия.

**Выводы.** НАЖБП требует дальнейшего изучения. Многофакторный ее генез диктует необходимость комплексной терапии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, патогенез, диагностика, лечение.

## Non-alcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenic therapy

A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov

**The aim.** To present up-to-date views on pathogenesis of *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), that prove management tactics.

**Original statements of the review.** The NAFLD is divided in two stages: fatty dystrophy (steatosis) of the liver and *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). NAFLD development is based on insulin resistance phenomenon with decrease sensitivity of tissue receptors to endogenous insulin, that is produced in normal or even increased amount. In pathogenesis of NASH important role is played by oxydative stress, induced by active forms of oxygen. According to pathogenic mechanisms, basic treatment of NAFLD and NASH includes diet low in calories, dynamic physical exercises, insulin-sensitizers (metformin, glitazones). According to the key pathogenic mechanisms application of metabolic agents is justified as well.

**Conclusions.** NAFLD requires further studying. Its multifactor origin requires complex treatment.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, pathogenesis, diagnostics, treatment.

нее чем за десятилетие *неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)* трансформировалась из «экзотического» диагноза в весьма часто диагностируемую нозологическую форму, конкурирующую по распространенности в экономически развитых странах с вирусными гепатитами и алкогольной болезнью печени. Этому в немалой степени способствовало тесное взаимодействие между врачами разных специальностей, позволившее комплексно оценивать последствия нарушений углеводного и липидного обмена.

В ноябре 2003 г. на *Первом всемирном конгрессе по инсулинорезистентности в Лос-Анджелесе* впервые сформулирован постулат о том, что НАЖБП наряду с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией и дислипидемией представляет собой компонент метаболического синдрома. Хотя связь диабета с изменениями печени описывалась еще в XIX в. (F. von Freichs, 1884), однако только в 1980 г. J. Ludwig описал изменения печени, аналогичные картине алкогольного гепатита у лиц, не употреблявших алкоголь в гепатотоксических дозах, то есть более 40 г/сут абсолютного этанола.

НАЖБП представляет собой самостоятельную нозологическую единицу, подразделяющуюся на две стадии:

- 1) жировой гепатоз (стеатоз) печени;
- 2) *неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)*.

Стеатоз печени – крайне распространенное состояние. Известное исследование «Дионис» (Dionysos study, 1994) продемонстрировало гистологически подтвержденный стеатоз у 46% пациентов с ожирением, не злоупотреблявших алкоголем, и у 95% – с ожирением и употребляющих более 60 г/сут чистого этанола.

Если даже принимать во внимание существенно заниженное, по мнению многих авторитетных эндо-

кринологов, официальное количество больных сахарным диабетом 2-го типа в России (3 млн), то число больных НАЖБП только в этой ограниченной группе лиц оценивается не менее 1,8 млн (60%). Распространенность НАЖБП в общей популяции, по данным разных исследований, составляет от 5,7 до 17% [15].

С точки зрения клинициста основное внимание целесообразно уделить следующей стадии НАЖБП – стеатогепатиту, потенциально считающемуся причиной цирроза печени.

Термин «*стеатогепатит*» употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Основным этиопатогенетическим фактором развития жирового гепатоза и стеатогепатита считался алкоголь. Однако в 1980 г. J. Ludwig описал изменения печени, аналогичные картине алкогольного гепатита.

Со второй половины 90-х годов минувшего столетия НАСГ – диагноз, прочно занявший место в ряду основных причин поражения печени и существенно уменьшивший частоту «криптогенных» гепатитов.

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

Согласно данным литературы, летальность пациентов на фоне цирроза, формирующегося у 15–20% больных НАСГ, составляет 30–40% в течение 10 лет, что сопоставимо с таковой при хроническом гепатите С [15]. В США 2–6% от общего числа трансплантаций печени выполняется у боль-

ных НАСГ на стадии декомпенсированного цирроза [1, 2, 7, 10].

НАСГ традиционно подразделяется на *первичный* и *вторичный*.

Основой *первичного НАСГ* является синдром инсулинорезистентности [2, 5, 7, 9, 12, 16]. Более того, можно с уверенностью констатировать, что НАЖБП в подавляющем большинстве случаев представляет собой проявление метаболического синдрома. В связи с этим применяемые для верификации метаболического синдрома большие и малые критерии (абдоминально-висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, *нарушение толерантности к глюкозе* (НТГ) и (или) сахарный диабет 2-го типа, гиперурикемия и т. д.) могут служить основой для диагностики НАСГ.

Эти обстоятельства особенно важны при сочетании болезней печени различного генеза. Так, наличие у пациента, страдающего метаболическим синдромом, хронического гепатита С не исключает НАСГ, что должно отражаться как в диагнозе, так и в подходах к лечению.

С первичным НАСГ тесно ассоциированы следующие патологические состояния [1, 2, 7]:

1) *ожирение*, особенно висцеральное, риск развития которого повышается с возрастом; у 75% пациентов с НАСГ *индекс массы тела* (ИМТ) повышен на 10–40% по сравнению с нормой; ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) в 95–100% случаев ассоциировано с развитием стеатоза печени, в 20–47% – с НАСГ;

2) *сахарный диабет 2-го типа* или НТГ сочетается у 60% больных с жировой дистрофией, у 15% – с НАСГ; тяжесть поражения печени имеет связь с тяжестью нарушения обмена глюкозы;

3) *гиперлипидемия* выявляется у 20–80% больных НАСГ; характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией.

Список этиологических факто-

ров *вторичного НАСГ* обширен, хотя по отдельности каждый из них наблюдается относительно редко. К числу этих факторов относятся:

- лекарственные препараты (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства и др.);
- синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоюнонального анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения и т. д.);
- быстрое похудание;
- длительное парентеральное питание;
- синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;
- абетапопротеинемия;
- липодистрофия конечностей;
- болезни Вебера-Крисчена, Вильсона-Коновалова и некоторые др.

Патогенетической основой развития первичного НАСГ является феномен инсулинорезистентности, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве [2, 5, 12, 17].

Важное патогенетическое звено – нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани, что ведет к усилению липолиза и высвобождению *свободных жирных кислот* (СЖК). Последнее обуславливает усугубление печеночной инсулинорезистентности и способствует синтезу и секреции печенью липопротеинов очень низкой плотности.

Центральное место инсулинорезистентности – печень. В ней проявляется основной патологический феномен – увеличение утилизации СЖК как альтернатива глюкозе в цикле Рэндала. С одной стороны, это приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, а с другой, к каскаду реакций, интенсифицирующих синтез атерогенных фракций липопротеинов.

Причины инсулинорезистентно-

сти недостаточно изучены. В большей части случаев отчетливо прослеживается роль наследственных факторов, таких как мутации генов, регулирующих процессы окисления СЖК, окислительное равновесие в клетке и экспрессию фактора *некроза опухоли альфа* (TNF- $\alpha$ ).

Кроме того, установлено влияние «внешних» факторов риска: гиперкалорийной диеты, низкой физической активности, патологических состояний, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в кишечнике [1, 16].

Как один из важных механизмов инсулинорезистентности рассматривают фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием TNF- $\alpha$ . Фосфорилирование уменьшает сродство рецептора к инсулину и транспорт глюкозы в клетки. Полагают, что дополнительной причиной повышенной продукции TNF- $\alpha$  может быть активация клеток Купфера под действием бактериальных антигенов, поступающих по воротной вене.

Изучается роль других медиаторов, основным источником которых считается жировая ткань. К ним относятся резистин (его действие способно развивать инсулинорезистентность), адипонектин (антагонист резистина), лептин (активатор  $\beta$ -окисления жирных кислот) и др. При чрезмерном увеличении массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула, нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину.

Снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождается повышением скорости липолиза в жировой ткани и повышением концентрации СЖК в сыворотке крови. Гиперинсулинемия также способствует снижению скорости  $\beta$ -окисления СЖК в печени и нарастанию синтеза липопротеинов очень низкой плотности. Избыточное поступление СЖК в печень, образование из них эфиров (триглицеридов), и в то же время сниже-

ние скорости окисления СЖК способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов.

В ряде работ рассматривается ассоциация инсулинорезистентности с повышением уровня сывороточного ферритина. Патогенетическая связь этих феноменов подлежит уточнению [3].

Привлекательность выдвижения оксидативного стресса на роль важнейшего универсального патогенетического механизма развития гепатита на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии состоит в том, что эффектами перекисного окисления липидов можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите гистологических изменений [6, 8, 13].

Окислительное повреждение липидов мембран приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты перекисного окисления – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Другое место образования АФК – микросомы, где наблюдается повышенная экспрессия цитохрома P-450 2E1, который играет важную роль в метаболизме этанола и ряда ксенобиотиков.

Считается, что существенная роль в прогрессировании поражения печени при НАСГ принадлежит эндотоксинам и цитокинам, выработка которых индуцируется под влиянием эндотоксинов, включая TNF- $\alpha$  и некоторые TNF-индуцибельные цитокины, такие как интерлейкины 6 и 8.

В качестве модели патогенеза НАСГ предложена теория «двух ударов», которая, однако, объясняет течение болезни далеко не у всех пациентов. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и формируется стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Последовательно или одно-



временно развивается оксидативный стресс – «второй удар» – как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК, провоспалительных цитокинов в первую очередь TNF- $\alpha$  и некоторых других веществ. В результате возникают два патологических процесса:

- 1) истощение митохондриальной АТФ;
- 2) перенос электронов непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм [13].

Для большинства случаев НАСГ не характерна яркая симптоматика. Больные, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве случаев поражение печени выявляется при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома: ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, желчнокаменной болезни и т. д.

Наиболее распространенным симптомом является астения. Реже отмечаются чувство тяжести, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с какими-либо провоцирующими факторами. При осмотре у 50–75% больных обнаруживается увеличение печени, в ряде случаев – селезенки.

Диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, «печеночные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии цирроза. Мышечная масса снижается у 15–30% больных, однако трудно диагностируется из-за ожирения [1].

Как следует из самих названий нозологических форм, установление диагноза НАЖБП и НАСГ требует тщательного сбора алкогольного анамнеза, что нередко сопряжено со значительными трудностями. Минимальной гепатотоксической дозой чистого этанола для

мужчин считается 40 г/сут, для женщин – 20 г/сут.

Не меньшее значение принадлежит оценке рассмотренных ранее факторов риска первичного и вторичного НАСГ. Следует учитывать возможность действия нескольких этиопатогенетических факторов у одного пациента, совокупность которых диктует необходимость диагностики стеатогепатита смешанной этиологии [15].

Лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50–90% больных НАСГ. Как правило, уровень активности сывороточных аминотрансфераз повышен незначительно – не более 4 норм. Чаше активность АлАТ выше, чем активность АсАТ. Однако в ряде случаев, особенно при трансформации в цирроз, активность АсАТ преобладает: соотношение активности АсАТ/АлАТ > 2 рассматривается как неблагоприятный прогностический признак.

У 30–60% больных НАСГ имеется повышение активности щелочной фосфатазы (как правило, не более чем 2-кратное) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (может быть изолированным). Гипербилирубинемия (в пределах 1,5–2 норм) выявляется в 12–17% случаев.

Признаки снижения белково-синтетической функции печени развиваются лишь при формировании цирроза печени. Гипоальбуминемия при НАСГ без перехода в цирроз возможна у больных с диабетической нефропатией.

У 10–25% больных выявляются незначительная гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела в различном титре, патогенетическое значение которых неясно.

Инструментальные методы (УЗИ и КТ) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени, выявить признаки формирования портальной гипертензии. При эзофагогастродуоденоскопии можно обнаружить варикозное расширение вен пищевода при трансформации НАСГ в цирроз.

При дифференциальном диа-

гнозе НАСГ с другими болезнями печени следует учитывать возможность сочетанного ее поражения. Как указывалось выше, большое значение имеет оценка потребления пациентом алкоголя, что требует тщательного сбора анамнеза, в том числе семейного, с использованием специальных опросников и лабораторных методов (безуглеводистый трансферрин, IgA и др.) [1, 2, 7].

*Гистологическая картина НАСГ* характеризуется крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, имеющей вид крупных одиночных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки. Наблюдается также баллонная дистрофия гепатоцитов.

Воспалительная реакция представлена преимущественно внутридольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов), состоящими из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Мэллори обнаруживаются не во всех случаях и в меньшем количестве, чем при алкогольном гепатите.

Фиброз (перисинусоидальный и перичеллюлярный) в ранней стадии выявляется в 3-й зоне ацинуса и может прогрессировать с образованием септ и формированием цирроза. Менее значимые для диагностики морфологические особенности НАСГ. Они включают: жировые кисты, «оптически пустые» ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в 1-й зоне ацинуса.

При выявлении мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, преобладании портального воспаления и (или) фиброза над лобулярным, отсутствии перисинусоидального фиброза в 3-й зоне ацинуса, холангита или пролиферации желчных протоков, признаков венноокклюзионной болезни диагноз НАСГ сомнителен.

Четвертая стадия фиброза, то

есть цирроз, сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии. Кроме того, возможно изменение соотношения «лобулярное/портальное воспаление», что значительно затрудняет диагностику НАСГ с исходом в цирроз.

Отмечая важность биопсии печени, следует принимать во внимание, что признаки инсулинорезистентности определяются у подавляющего большинства пациентов НАЖБП. Это позволяет рассматривать выявление данного феномена в качестве важнейшего неинвазивного метода диагностики.

В клинической практике инсулинорезистентность оценивается по соотношению уровней иммунореактивного инсулина и глюкозы в крови, вычисляемому с помощью различных тестов. Следует учитывать, что на показатель инсулинорезистентности влияют такие параметры, как уровень сыровоточных триглицеридов и расовая принадлежность [5].

Строгие схемы ведения больных НАСГ пока не разработаны. При выборе метода лечения учитывают основные этиопатогенетические факторы и фоновые заболевания.

В случаях развития НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок.

Физические упражнения продолжительностью не менее 1 ч в день в сочетании с диетой приводят к достоверно более значимому улучшению биохимических и гистологических параметров, чем только при снижении калорийности рациона. Уменьшение массы тела (500–1000 г/нед) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности [16]. Необходимо помнить, что резкое похудение может ухудшить течения болезни.

Так, при наложении илеоюе-

нального анастомоза на фоне значительного уменьшения массы тела уменьшается стеатоз и прогрессируют воспалительно-фибротические изменения в печени. Этот факт подтверждает предположение о том, что накопление триглицеридов может рассматриваться в качестве защитного феномена, предохраняя гепатоциты от агрессивного действия СЖК.

У пациентов с резко выраженным ожирением может рассматриваться возможность выполнения *гастропластики*. Безусловно, целесообразна отмена или замена лекарственных препаратов, оцениваемых как потенциальные этиопатогенетические факторы вторичного НАСГ.

Выбор оптимальной тактики медикаментозной терапии НАСГ определяется многофакторным генезом болезни. С учетом накопленных доказательств о ведущей роли инсулинорезистентности в патогенезе НАЖБП логичным представляется применение лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (инсулиносенситайзеров).

На фармацевтическом рынке эти препараты представлены:

- 1) *метформин*ом (Сиофор®; «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп»), относящимся к группе бигуанидов;
- 2) *тиазолидинионами* (*росиглитазон*, *пиоглитазон*).

К сожалению, в России среди терапевтов и гастроэнтерологов широко распространено предубеждение, что данные препараты могут назначаться исключительно при сахарном диабете 2-го типа. Как правило, решая вопрос о назначении метформина, врачи опасаются таких побочных эффектов, как:

- а) гипогликемия;
- б) лактат-ацидоз;
- в) гепатотоксичность.

При этом игнорируются хорошо известные факты.

Во-первых, метформин (сиофор®) не влияет на нормальный уровень глюкозы крови.

Во-вторых, метаанализ S.R. Salpeter и соавт. [14] убедительно продемонстрировал, что на фоне при-

менения метформина на протяжении 36 893 человеко-лет не отмечено ни одного случая повышения уровня лактата. Единичные случаи лактат-ацидоза в мире на фоне лечения метформином описаны у больных с тяжелой сердечной, дыхательной, почечной или печеночной недостаточностью.

Что касается гепатотоксичности, то E. Kotoh [11] сообщил лишь о 3 (вместе с собственным наблюдением) документированных случаях развития лекарственного гепатита при применении метформина.

Таким образом, опасность назначения метформина у пациентов с патологией печени не просто преувеличена, но и во многих случаях базируется на ложных убеждениях.

*Метформин* (Сиофор®, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп»), представляет собой эффективное лекарственное средство, направленное на преодоление инсулинорезистентности на всех уровнях: в печени, скелетной мускулатуре и жировой ткани.

На молекулярном уровне действие метформина преимущественно обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени, где он усиливает инсулинотранспортированную супрессию продукции глюкозы, преимущественно посредством подавления глюконеогенеза. В скелетных мышцах он способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и транслокации переносчика GLUT-4, в результате чего повышаются захват глюкозы и синтез гликогена.

В жировой ткани метформин стимулирует реэстерификацию СЖК и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих СЖК уменьшает их цитотоксическое действие на гепатоциты.

Метформин обладает также центральным аноректическим действием [9, 17].

Уменьшение инсулинорезистентности на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ. Исследование эффективно-

сти метформина (20 мг/кг/сут, что соответствовало 1700–2000 мг/сут в течение 12 мес) у больных, не страдавших сахарным диабетом 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе, позволило уменьшить степень инсулинорезистентности у 63,3% больных НАСГ.

Благодаря этому вторично корригируются и другие проявления синдрома инсулинорезистентности: уменьшается масса тела больных. За счет уменьшения содержания жировой ткани в организме оптимизируется компонентный состав тела, снижается артериальное давление. Это сопровождается снижением активности аминотрансфераз у 53,2% пациентов, в том числе с ее нормализацией у 47,3%.

Показатели липидного профиля улучшились у 46,6% больных. Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения демонстрирует уменьшение на фоне терапии выраженности стеатоза печени, баллонной дистрофии гепатоцитов, тенденцию к снижению выраженности некровоспалительных изменений [5, 12].

*Тиазолидиндионы*, или *глитазоны*, селективно повышают чувствительность инсулиновых рецепторов. Посредством связывания с ядерным пероксисомальным пролифератором-гамма (PPAR $\gamma$ ) индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4, вследствие чего улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается ее концентрация, а также инсулина, триглицеридов и СЖК в крови.

Для росиглитазона продемонстрирован эффект стимуляции АМФ-зависимой протеинкиназы [5].

Учитывая охарактеризованную

роль оксидативного стресса в патогенезе НАЖБП и НАСГ, оправданно назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью, таких как *липовая кислота*, *эссенциальные фосфолипиды*, *адеметионин*, *бетаин*, *витамин Е*. Результаты большинства пилотных исследований указывают на умеренную положительную динамику биохимических показателей.

Исходя из патогенеза НАСГ, метаболические препараты следует назначать в комбинации с инсулиносенситайзерами [3]. Выбор оптимального препарата, адекватной дозы и продолжительности терапии требуют дальнейшего изучения.

Выраженное антиоксидантное действие липоевой кислоты (Берлитион® «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп»), доказанное в экспериментальных и клинических исследованиях [4], позволяет рекомендовать ее как дополнение к базисной терапии метформинном.

Назначение больным *урсодезоксихолевой кислоты*, обладающей иммуномодулирующим и антиапоптотическим действием, по 10–15 мг/кг/сут положительно влияет на биохимические показатели и выраженность стеатоза, однако ее действие на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения.

Препараты, нормализующие липидный спектр крови, сами по себе в большинстве случаев не оказывают положительного действия на биохимические и гистологические признаки НАСГ, но могут и должны применяться в составе комплексной терапии в целях предотвращения осложнений метаболического синдрома.

Для ускорения динамики снижения массы тела при недостаточной эффективности сочетания диеты с

физической активностью возможно назначение *анорексигенных средств (сибутрамин)* или *ингибиторов кишечной липазы (орлистат)*.

Несмотря на отсутствие полного понимания сложных процессов эволюции стеатоза печени неалкогольного генеза, можно выделить два основных одновременно или последовательно реализующихся патогенетических механизма НАСГ: *инсулинорезистентность* и *оксидативный стресс*.

Эти механизмы могут быть основанием для применения у большинства пациентов следующей схемы терапии НАСГ, основанной на современном представлении о ключевых звеньях патогенеза.

*В настоящее время проводится исследование, цель которого – подтверждение клинической эффективности данной комбинации.*

**1-я неделя:** метформин (Сиофор®) 500 мг/сут + липоевая кислота (Берлитион®) 600 мг/сут →

**2-я неделя:** метформин (Сиофор®) 500 мг 2 раза в день + липоевая кислота (Берлитион®) 600 мг/сут →

**3-я неделя:** метформин (Сиофор®) 850 мг 2 раза в день + липоевая кислота (Берлитион®) 600 мг/сут →

**До 12 месяцев:** метформин (Сиофор®) 20 мг/кг + липоевая кислота (Берлитион®) 600 мг/сут.

*Контроль эффективности и возможного нежелательного действия лекарственных средств:*

– **АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, общий анализ крови:** первые 3 мес – ежемесячно, затем 1 раз в 3 мес.

– **липидный профиль:** 1 раз в 3 мес.

– **биопсия печени (при необходимости):** до и после курса лечения.

## Список литературы

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей.* – 2-е изд. испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин. – М.:

ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – С. 205–216.

2. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Мавевская М.В. Патогенетическое лечение не-

алкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // *Тер. арх.* – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 88–92.

3. Brudevold R., Hole T., Hammerstrom J. Hyperferritinemia is associated with insulin



resistance and fatty liver in patients without iron overload // *Plos One*. – 2008. – Vol. 3. – P. 35–47.

4. *Bustamante J., Lodge K.J., Marcocci L.* et al.  $\alpha$ -Lipoic acid in liver metabolism and disease // *Free Rad. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 1023–1039.

5. *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.

6. *Chen J., Schenker S., Frosto T.A., Henderson G.I.* Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with enzyme catalytic site // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1380. – P. 336–344.

7. *Diehl A.M.* et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis // *Am. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1–5.

8. *Fromenty B., Berson A., Pessayre D.* Microvesicular steatosis and steatohepatitis:

role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 13–22.

9. *Gianarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S.* Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today // *Diabet. metabol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 6S28–6S35.

10. *Kojima H., Sakurai S., Matsumura M.* et al. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent // *World. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 2080–2085.

11. *Kutoh E.* Possible metformin-induced hepatotoxicity // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 3. – P. 270–273.

12. *Marchesini G.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 893–894.

13. *Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B.* Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms // *Hepatology* 2000. Falk symposium 117. – Kluwer

Academic Publishers, 2000. – P. 57–76.

14. *Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E.* Риск фатального и нефатального лактат-ацидоза при применении метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // *Consilium med.* – 2006. – Т. 8. – № 11. – С. 131–135.

15. *Tolman K.G., Dalpiaz A.S.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3. – P. 1153–1163.

16. *Ueno T., Sugawara H., Sujaku K.* et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients in fatty liver // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 103–107.

17. *Urso R.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 355–356.

УДК (616.36-002.12:578)-07-276.06

## Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С

К.В. Жданов<sup>1</sup>, Д.А. Гусев<sup>1</sup>, В.С. Чирский<sup>1</sup>, К.В. Козлов<sup>1</sup>, А.В. Шкуро<sup>2</sup>, А.В. Лавров<sup>3</sup><sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, Санкт-Петербург,<sup>2</sup>Дорожная клиническая больница, Санкт-Петербург,<sup>3</sup>ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

**Цель.** Изучение метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С (ХГ С).

**Материал и методы.** У 111 пациентам (84 мужчины и 27 женщин, средний возраст – 33±1,5 года) определяли сывороточные концентрации железа, трансферрина, ферритина, церулоплазмينا, гаптоглобина, а также общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) крови. Рассчитан коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) железом. Выполнена биопсия печени. Гепатобиоптаты окрашивали по методу Перлса. Проводили генетические тесты на носительство мутантных аллелей гена наследственного гемохроматоза (НГХ) C282Y и H63D.

**Результаты.** Уровень сывороточного железа был повышен у 45,2% мужчин и 59,3% женщин, а сывороточный ферритин – у 60,7 и 51,8% соответственно. Установлена обратная умеренная взаимосвязь между КНТ железом (%) и репликативной активностью HCV – вируса гепатита С (мЕ/мл):  $r = -0,4$  ( $p < 0,05$ ). Биохимические параметры изменялись в зависимости от стадии фиброза и некрвоспалительной активности. Железо распределялось в ткани печени преимущественно в клетках макрофагального ряда в отличие от такового при гемохроматозе. Воспалительная активность и степень фиброза в ткани печени были статистически значимо выше у пациентов, у которых железо верифицировалось в гепатобиоптатах.

Мутантные аллели гена HFE были выявлены у 25% больных. Частота их выявления коррелировала с параметрами, характеризующими сдвиг гомеостаза железа в сторону перегрузки. Содержание сывороточного железа независимо от устойчивого вирусологического ответа достоверно снижалось на фоне современной противовирусной терапии. Однако у «ответивших» больных данный показатель был статистически значимо выше, чем у пациентов, у которых RNA HCV выявлялась через полгода после завершения лечения.

**Выводы.** Уровень железа и ферритина сыворотки крови повышены у большинства больных ХГ С. Сывороточные маркеры метаболизма железа статистически значимо изменялись на стадиях болезни и в зависимости от активности воспалительного процесса. Железо в ткани печени распределялось преимущественно в клетках макрофагального ряда. Мутации гена HFE усиливали его накопление. Повышение уровня сывороточного железа, вероятно, представляло собой компенсаторно-приспособительную реакцию организма человека на HCV-инфекцию.

**Ключевые слова:** гепатит С, метаболизм железа, гемохроматоз.

## Characteristic of iron metabolism in patients with chronic hepatitis C

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, V.S. Chirsky, K.V. Kozlov, A.V. Shkuro, A.V. Lavrov

**Aim of investigation.** Studying of iron metabolism at patients with *chronic hepatitis C* (CH C).

**Methods.** In 111 patients (84 men and 27 women, mean age – 33±1,5 year) serum concentrations of iron, transferrin, ferritin, ceruloplasmin, haptoglobin and *total serum iron-binding capacity* (TIBC) were investigated. The iron *transferrin saturation ratio* (TFS) was calculated. Liver biopsy was carried out. Liver biopsy samples were stained by Perls method. Genetic tests for carriage of mutant alleles of *hereditary hemochromatosis* (HH) gene C282Y and H63D were done.

**Results.** The level of serum iron was increased in 45,2% of men and 59,3% of women, and serum ferritin – at 60,7 and 51,8% respectively. Moderate negative correlation between iron TFS (%) and *hepatitis C virus* (HCV) replication activity (mE/ml) was found:  $r = -0,4$  ( $p < 0,05$ ). Biochemical parameters varied in rela-

tion to stage fibrosis and necroinflammatory activity. Iron was distributed in liver tissue mainly in macrophage line cells as opposite to hemochromatosis. Inflammatory activity and stage of fibrosis in liver tissue were statistically significantly higher in those patients with iron present in liver biopsy samples.

Mutant alleles of HFE gene have been revealed in 25% of patients. Their frequency correlated with parameters of iron overload. The contents of serum iron irrespective of sustained virologic response significantly decreased on a background of modern antiviral therapy. However at the responders this parameter was statistically significantly higher, than at patients with RNA HCV was still detected in 6 months after cessation of treatment.

**Conclusions.** Iron and ferritin levels in blood serum are elevated in the majority of CHC patients. Serum markers of iron metabolism statistically significantly varied at different stages of disease and in relation to inflammatory activity. Iron in liver tissue was distributed mainly in cells of macrophage lines. Mutations of HFE gene enhanced its accumulation. Elevation of serum iron level, probably, represented compensatory and adaptive reaction of human body to HCV-infection.

**Key words:** hepatitis C, iron metabolism, hemochromatosis.

## Введение

В настоящее время в мире проживает не менее 170 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), что составляет около 3% населения планеты. HCV-инфекция представляет собой глобальную медико-социальную проблему, которая обусловлена стабильным уровнем заболеваемости и высокими затратами на диагностический и лечебный процессы [4, 6].

Патогенез HCV-инфекции, несмотря на интенсивные усилия исследователей, остается не до конца ясным. Одна из таких противоречивых проблем – *изменение метаболизма железа*. Сывороточные концентрации железа, ферритина, коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) железом повышены у большинства больных хроническим гепатитом С (ХГ С). По оценкам разных авторов, встречаемость этих изменений варьирует от 20 до 60% [2, 5, 9].

Причины данного состояния остаются до конца не выясненными. Предполагается патогенетическая связь между вирусной инфекцией и нарушением метаболизма железа. Однако сведения по данной проблеме крайне противоречивы [5].

Фундаментальный механизм, регулирующий обмен железа в организме человека, детерминирован генотипом. Прежде всего геномом, мутации которого приводят к развитию *наследственного гемо-*

*хромато́за* – НГХ (ген HFE). В норме комплекс HFE-протеина с  $\beta_2$ -микроглобулином связывается с *трансферриновыми рецепторами* (ТФР) 1-го и 2-го типов, препятствуя проникновению железа в клетку при увеличении его концентрации. Данный белок стимулирует также экспрессию гена *гепсидина* (ответчающего за гуморальную регуляцию метаболизма микроэлемента), биологическим эффектом которого является снижение всасывания железа в тонкой и двенадцатиперстной кишке в ответ на повышение общих запасов железа в организме [2, 8, 10, 11, 17].

Известно, что одной из основных причин нарушения обмена железа у больных ХГ С считают возможное увеличение на фоне инфекции клинических проявлений, связанных с выявлением гетерозиготных мутаций генов НГХ, в первую очередь C282Y и H63D. Отмечено, что такие мутации у пациентов с HCV-инфекцией влияют на изменение концентраций показателей, отражающих метаболизм железа, в частности его перегрузку [2].

Хотя в среднем в популяции гетерозиготные носители гена H63D встречаются нередко, от 20 до 27%, клинически значимое проявление эффектов этой мутации наблюдается нечасто [3]. Однако же наибольшие противоречия во мнениях исследователей вызваны взаимосвязью мутаций гена, кодирующего HFE-белок и течением HCV-инфекции. Многие авторы полага-

ют, что комбинация ХГ С и носительства мутантных аллелей гена НГХ усиливает фиброгенез, утяжеляет течение болезни [8, 10, 11].

Кроме того, носительство HFE мутаций рассматривается в качестве неблагоприятного фактора, влияющего на эффективность противовирусного лечения [2]. В то же время рядом авторов обосновывались предположения, что носительство мутантных аллелей гена НГХ не коррелирует с накоплением микроэлемента в ткани печени и не влияет на течение инфекционного процесса [16, 17, 19].

Несмотря на неоднозначную оценку генетических предпосылок в развитии так называемого *синдрома перегрузки железом*, разногласий среди исследователей по поводу неблагоприятного воздействия избытка данного микроэлемента, безусловно, нет.

Железо – мощнейший индуктор перекисного окисления липидов [7]. Помимо запуска окислительных реакций, свободное железо обладает способностью активировать клетки Ито, синтезирующие коллаген [18]. Микроэлемент в ткани печени, как правило, обнаруживается на поздних стадиях ХГ С и выявляется преимущественно в тканевых макрофагах [9]. Данный факт рассматривается как крайне неблагоприятный для течения и прогноза болезни [12, 15].

Таким образом, данные литературы противоречивы в вопросе влияния HCV на клинические про-

явления мутантных аллелей гена HFE. Отсутствуют достоверные сведения о возможных других причинах изменения обмена железа у данной категории больных.

В то же время в недавних экспериментальных работах показано ингибирующее влияние железа на репликацию HCV в культуре ткани человеческой гепатомы (Huh 7). Так, установлено, что микроэлемент непосредственно ингибирует неструктурный белок вирусного полипротеина NS5B [13, 14]. Данный факт дает возможность предположить участие физиологических регуляторных механизмов метаболизма железа в патогенезе HCV-инфекции.

Изложенное и послужило поводом для проведения данного исследования с целью дать патогенетическую характеристику нарушений гомеостаза железа у больных ХГ С.

### Материал и методы исследования

Обследовано 111 больных ХГ С (анти-HCV «+», RNA HCV «+»): 84 мужчины и 27 женщин на различных стадиях болезни в возрасте от 18 до 59 лет (средний – 33,0±1,5 года). По стадии HCV-инфекции больных распределяли на основании оценки выраженности фиброза в гепатобиоптате в соответствии со стандартизированной системой «METAVIR» [4, 5, 12]: F1 (слабый фиброз) – 40 (36%)

больных, F2 (умеренный фиброз) – 37 (33,3%), F3 (тяжелый фиброз) – 25 (22,5%), F4 (цирроз) – 9 (8,2%).

Пациентам выполняли биохимическое исследование крови, в том числе определяли показатели, характеризующие метаболизм железа (сывороточные железо, трансферрин, ферритин, гаптоглобин, ОЖСС, КНТ железом). Определение концентраций в сыворотке крови параметров, характеризующих метаболизм железа, выполнено на анализаторе «Hitachi» с использованием реагентов фирмы «Randox» иммунотурбидиметрическим методом.

КНТ железом рассчитывали по формуле:

$$\text{Железо сыворотки (мкмоль/л) / ОЖСС (мкмоль/л)} \times 100\%$$

Контрольную группу для биохимического исследования составили 20 здоровых человек – 13 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 55 лет (средний – 32,0±0,9 года).

Таким образом, исследуемая и контрольная группы оказались однородными по основным характеристикам.

Молекулярно-биологические исследования крови с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществляли для оценки качественного и количественного содержания RNA HCV и его генотипа. Выявляли также мутантные аллели гена НГХ С282У и Н63D. Данные мутации определяли на ампли-

фикаторе «Терцик-2» (производство фирмы «ДНК-Технология» в Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва).

Для оценки степени активности и стадии ХГ С выполняли пункционную биопсию печени, а также для качественного и полуколичественного (количества клеток в 10 полях зрения) определения содержания железа в гепатобиоптате при его окраске по методу Перлса. Контрольную группу для морфологического исследования составили 10 гепатобиоптатов больных НГХ.

### Результаты исследования

Установлено, что средние показатели уровней в сыворотке крови железа (у мужчин – 26,6±0,8 мкмоль/л, у женщин – 23±1,2 мкмоль/л), ферритина (у мужчин – 204,9±13 нг/мл, у женщин – 147,5±28 нг/мл) статистически значимо превышали референтные величины, а КНТ железом находился у верхней границы нормы – 51,8±8,2%. Кроме того, данные параметры достоверно различались с таковыми в группе контроля (табл. 1).

Уровень сывороточного железа был повышенным у 38 (45,2%) мужчин и 16 (59,3%) женщин, сывороточного ферритина – у 51 (60,7%) мужчины и 14 (51,8%) женщин.

При анализе репликативной активности вируса в зависимости от изменений в метаболизме желе-

Таблица 1. Средние концентрации показателей обмена железа, M±Se

Железо сыворотки, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	Трансферрин, г/л	Ферритин, нг/мл	Церулоплазмин, мг/л	Гаптоглобин, мг/дл	КНТ железом, %
Норма						
14,3–25,0 10,7–21,5	30,6–80,0	2,0–3,8	94,0–149,0 34,0–76,0	220–610	30–220	20–52
Результаты в исследуемой группе						
26,6±0,8* 23,0±1,2*	53,4±2,4	3,2±1,2	204,9±13,0* 147,5±28,0*	458,6±24,0	225,6±17,0	51,8±8,2*
Результаты в группе контроля						
21,5±0,7* 16,4±0,5*	56,7±5,2	2,8±1,5	120±12,0* 73,1±11,0*	404,9±56,0	199,9±34,0	41,4±9,2*

\* Различия показателей в исследуемой и контрольной группах статистически значимы, p<0,05.

за у больных установлена обратная умеренная взаимосвязь между КНТ железом (%) и репликативной активностью HCV (МЕ/мл),  $r = -0,4$  ( $p < 0,05$ ), что косвенно отражало снижение вирусной репликации по мере увеличения в сыворотке крови железа.

Напротив, при сравнении пациентов с высокой (более 400 000 МЕ/мл) и низкой вирусной репликацией (менее 400 000 МЕ/мл) выявлены достоверные различия в содержании сывороточного ферритина. Так, в 1-й группе средняя его концентрация составила  $216,5 \pm 19,6$  нг/мл, во 2-й –  $155,7 \pm 21,9$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). При анализе показателей метаболизма железа в зависимости от генотипа вируса статистически значимых результатов не получено.

Метаболизм железа изучали на различных стадиях болезни и в зависимости от некровоспалительной активности в ткани печени. Статистически значимые различия в показателях обмена железа по стадиям болезни выявлены между группами пациентов со *слабым* (F1) и *умеренным* (F2) фиброзом по содержанию гаптоглобина ( $293,4 \pm 32,0$  и  $202,7 \pm 25,0$  мг/дл соответственно;  $p < 0,05$ ).

У больных со *слабым фиброзом* (F1) и *тяжелым* (F3) – по гаптоглобину и ферритину ( $293,4 \pm 32,0$  и  $184,8 \pm 34,8$  мг/дл;  $145,0 \pm 15,2$  и  $236,0 \pm 27,3$  нг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). У пациентов со *слабым фиброзом* (F1) и *циррозом* (F4) достоверно различались показатели сывороточного ферритина ( $145,0 \pm 15,2$  и  $270,7 \pm 57$  мг/мл). При сравнении показателей обмена железа на *ранних* (F1 и F2) и *поздних* (F3 и F4) стадиях болезни получены достоверные различия по содержанию в сыворотке крови ферритина и гаптоглобина.

Так, на *ранних стадиях* данные показатели составили  $165,4 \pm 14,0$  и  $256,4 \pm 22,3$  мг/дл соответственно, на *поздних* –  $245,2 \pm 29,0$  и  $182,9 \pm 25,9$  мг/дл ( $p < 0,05$ ).

В зависимости от активности воспалительного процесса в пече-

ни по «METAVIR» получены статистически значимые различия. Так, между пациентами с минимальной *некровоспалительной* (A1) и *слабовыраженной* активностью (A2) статистически значимо различались показатели гаптоглобина:  $316,8 \pm 38,7$  и  $198,4 \pm 17,8$  мг/дл соответственно ( $p < 0,05$ ). А между больными со *слабовыраженной* (A1) и *умеренной* (A3) – сывороточное железо, гаптоглобин и церулоплазмин: железо сыворотки –  $23,9 \pm 1,3$  и  $27,9 \pm 2,0$  мкмоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ); гаптоглобин –  $316,8 \pm 38,7$  и  $183,6 \pm 34,2$  мг/дл соответственно ( $p < 0,05$ ); церулоплазмин –  $548,0 \pm 56,0$  и  $410,7 \pm 35,9$  мг/л соответственно ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, при корреляционном анализе установлены прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между *индексом гистологической активности* (ИГА) в баллах (по R.G. Knodell) и железом сыворотки ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ), *обратная умеренная* – с концентрацией сывороточного церулоплазмينا ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и содержанием гаптоглобина в сыворотке крови ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

Следующий этап исследования – морфологическая и генетическая характеристика метаболизма железа. При окрашивании гепатобиоптатов 40 больных с типичными лабораторными признаками изменений в обмене железа (у 31 мужчины и 9 женщин) по методу Перлса железо в клетках Купфера выявлено у 31 (26 мужчин и 5 женщин), что составило 77,5%.

В макрофагах и гепатоцитах железо определяли у 23 больных (у 19 мужчин и 4 женщин), что составило 57,5%. В макрофагах, гепатоцитах и клетках воспалительного инфильтрата портального тракта железо верифицировали у 8 пациентов (у 7 мужчин и 1 женщины) – 20%. У 2 мужчин микроэлемент выявлен в клетках Купфера и воспалительном инфильтрате (5%).

Общее содержание железа в ткани печени больных ХГ С, как описано выше, рассчитывали полуквантитативным методом в баллах. Медиана (Me) составила 1,35 балла (интерквартильный размах – от 0,3 до 1,6 балла).

В качестве группы сравнения изучены 10 гепатобиоптатов больных гемохроматозом без ХГ С. Таким же образом у них рассчитывали содержание железа в морфологических образцах: медиана – 8,7 балла (интерквартильный размах – от 8,2 до 13,8 балла). Различия между данными группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, обращало на себя внимание соотношение распределения железа между макрофагами и гепатоцитами у больных ХГ С и гемохроматозом. У первых данное соотношение приблизительно составило 1:1 с незначительным сдвигом в сторону тканевых макрофагов, тогда как у больных гемохроматозом – 1:4, в сторону гепатоцитов (табл. 2).

Степень активности воспаления в ткани печени статистически значимо была выше у больных ХГ С, в

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения железа в ткани печени у больных ХГ С и гемохроматозом. U-тест Манна – Уитни,  $Me$  (UQ–LQ)

Железо в печени, баллы (количество клеток/10 полей зрения)	Хронический гепатит С, n=40	Гемохроматоз, n=10
Общее содержание	1,35 (0,3–1,6)*	8,7 (8,2–13,8)*
В клетках Купфера	0,4 (0,1–0,6)*	2 (1,2–3)*
В гепатоцитах	0,3 (0,2–1)*	7,5 (6,2–10,8)*
В клетках инфильтрата	0,2 (0,1–0,3)*	1,5 (1–1,9)*
Соотношение количества: клетки Купфера/гепатоциты	$\approx 1:1^*$ (в пользу клеток Купфера)	$\approx 1:4^*$

Различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .



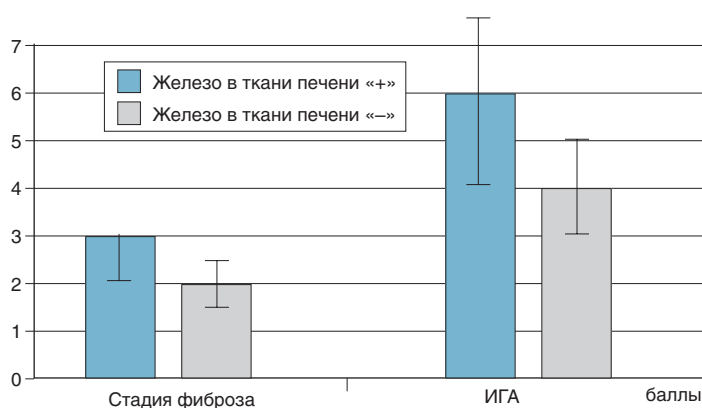


Рис. 1. Стадия фиброза и ИГА в зависимости от наличия или отсутствия железа в ткани печени. U-тест Манна – Уитни.  $M\bar{e}$  (UQ-LQ),  $p < 0,05$

гепатобиоптатах которых железо выявлялось, чем у пациентов, у которых исследуемый элемент в ткани органа не определялся (рис. 1).

По стадии болезни получены сходные результаты. У пациентов, гепатобиоптаты которых окрашивались по методу Перлса, фиброз был достоверно более выраженный, чем у больных, у которых гепатосидероза не наблюдалось.

Сывороточные маркеры метаболизма железа и основные биохимические параметры проанализированы у пациентов, в гепатобиоптатах которых железо выявлялось в клетках Купфера, гепатоцитах и клетках воспалительного инфильтрата, и у больных, ткань печени которых по методу Перлса не окрашивалась.

Так, у пациентов, у которых железо определялось в клетках Купфера, статистически значимо были выше показатели ферритина сыворотки и активность *гамма-глутамилтрансферазы* (ГТПП) по сравнению с таковыми у больных, железо в печени у которых не определялось: 219 (149,2–362,0) и 147,1 (55–242) нг/мл; 38 (26–123) и 20 (6,7–50,0) ед./л соответственно ( $p < 0,05$ ).

Между пациентами, у которых железо определялось в гепатоцитах, и группой больных, элемент в печеночных клетках которых не выявлялся, статистически значимых различий по изучаемым биохимическим показателям не обнаружено.

Статистически значимые различия по наличию либо отсутствию железа в клетках воспалительного инфильтрата портального тракта были отмечены по следующим параметрам: уровням железа сыворотки – 33,3 (26,7–36,1) и 17 (12,5–29,3) мкмоль/л; ферритину – 362,4 (316,5–426,9) и 179,9 (107–267) нг/мл; активности ГТПП – 65,2 (38,2–128,0) и 27,3 (17,6–61,0) ед./л; АсАТ – 97,7 (66,6–119,8) и 45,6 (35,4–69,6)

ед./л; щелочной фосфатазы – 91 (81,8–119,7) и 74,2 (48,9–106,2) ед./л и содержанию общего билирубина – 22 (18,9–24,0) и 14,5 (10,3–19,8) ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, непараметрическим методом Спирмена также были установлены прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между выявлением железа в клетках Купфера (полуколичественная оценка) и КНТ железом ( $R = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) и обратная – с ОЖСС ( $R = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ); умеренная обратная взаимосвязь между выявлением железа в клетках воспалительного инфильтрата и концентрацией в сыворотке крови гаптоглобина ( $R = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Те же 40 пациентов с ХГ С, у которых наблюдались лабораторные сдвиги в метаболизме железа, обследованы на носительство мутантных аллелей гена HFE. Выявлены 1 гетерозиготный носитель C282Y и 9 гетерозиготных носителей H63D, то есть 25% от числа всех обследованных. Гомозигот и

Таблица 3. Сравнительный анализ ИГА, стадии фиброза, содержания железа в ткани печени и некоторых биохимических параметров крови в зависимости от носительства мутантных аллелей гена наследственного гемохроматоза C282Y и H63D. U-тест Манна – Уитни,  $M\bar{e}$  (UQ-LQ)

Показатель	Мутантные аллели гена HFE «+»	Мутантные аллели гена HFE «-»
Железо в ткани печени (клеток/10 полей зрения)	2,0 (1,6–3,2)*	0,4 (0,2–0,8)*
Стадия фиброза	3 (1–3)	3 (2–4)
ИГА	5 (5–8)	7 (5–8)
Железо сыворотки, мкмоль/л	25,8 (19,5–30,8)	27,9 (24,8–33,6)
Трансферрин, г/л	2,0 (1,6–3,2)*	2,6 (2,3–2,8)*
Ферритин, нг/мл	257,2 (138,4–391,5)	195,2 (111,1–420,0)
Гаптоглобин, мг/дл	280,3 (192,8–303,9)	263,6 (87,4–284,7)
Церулоплазмин, мг/л	429 (40–509)	340 (207–448)
ОЖСС, мкмоль/л	50 (10–52)*	55 (51–58)*
КНТ, %	57,9 (37,6–65,7)	49,9 (30,5–60,0)
ГТПП, ед./л	65,9 (20,3–76,8)	68,3 (32–109)
АлАТ, ед./л	116,4 (98,2–121)	115,7 (57,3–188,9)
АсАТ, ед./л	67,1 (40,1–78,0)	50 (37,1–91,0)
Билирубин, ммоль/л	12,1 (6,7–18,0)	14,1 (13,2–21,9)
Щелочная фосфатаза, ед./л	77,9 (60,9–90,1)	77,5 (55,6–112,5)

\*Различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

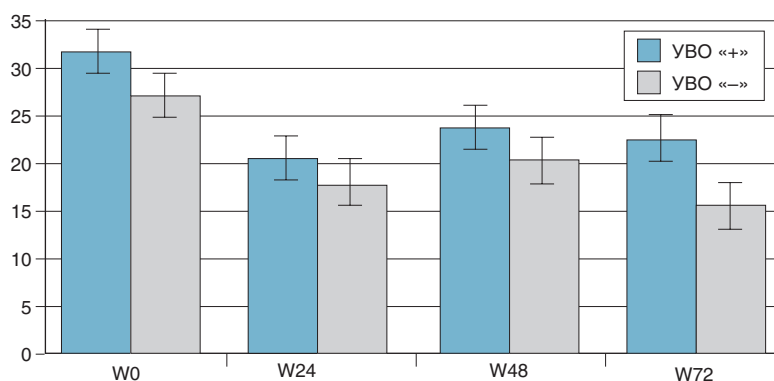


Рис. 2. Сравнительный анализ средних значений уровня сывороточного железа на этапах мониторинга лечения в зависимости от наличия (отсутствия) УВО.  $\bar{M} \pm Se$ ; \* –  $p < 0,05$ .

компаунд гетерозигот не обнаружено. Клинических проявлений, характерных для НГХ (гиперпигментация кожи, артропатии, признаки застойной сердечной недостаточности), не обнаружено.

С другой стороны, у пациентов, у которых выявлялись мутации гена НГХ, отмечалось статистически значимое увеличение уровня железа в ткани печени (табл. 3): 2,0 клетки в 10 полях зрения (1,6–3,2), достоверное снижение ОЖСС – 50 мкмоль/л (10–52) и содержания трансферрина сыворотки крови – 2,0 г/л (1,6–3,2) по сравнению с таковыми у пациентов, мутантные аллели у которых не выявлены, соответственно 0,4 клетки в 10 полях зрения (0,2–0,8); 55 мкмоль/л (51–58); 2,6 г/л (2,3–2,8),  $p < 0,05$ .

Получали стандартную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином 50 пациентов с 1b генотипом HCV. Анализируя содержание железа сыворотки крови на различных этапах контроля противовирусной терапии, установлены следующие статистические закономерности (рис. 2).

Так, у больных, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО), уровень сывороточного железа был несколько выше по сравнению с таковым у пациентов, у которых вирусологический ответ к 72-й неделе отсутствовал. На старте лечения, у достигших УВО пациентов, содержание железа составляло  $31,9 \pm 1,4$  мкмоль/л; на

24-й неделе –  $20,7 \pm 2,5$  мкмоль/л; на 48-й неделе –  $22,3 \pm 2,1$ ; через полгода после окончания лечения –  $22,5 \pm 1,9$  мкмоль/л. Через полгода после окончания терапии концентрация железа сыворотки достоверно была выше у пациентов, RNA HCV в крови у которых не выявлялась. У достигших УВО больных уровень железа составил  $22,5 \pm 1,9$  мкмоль/л, у «не ответивших» –  $15,8 \pm 1,2$  мкмоль/л.

Кроме того, в группе «ответивших» больных средняя концентрация сывороточного железа на старте терапии ( $31,9 \pm 1,4$  мкмоль/л) была статистически значимо выше, чем у пациентов, не достигших УВО ( $26,8 \pm 1,8$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение результатов исследования

В результате исследования, как ожидалось, продемонстрировано повышение содержания сывороточного железа и ферритина крови у большинства больных ХГ С. У мужчин чаще отмечалось увеличение содержания ферритина, у женщин – железа сыворотки. В то же время получены данные, косвенно отражающие снижение вирусной репликации по мере нарастания общего содержания железа в организме.

Так, установлена обратная корреляционная взаимосвязь меж-

ду КНТ железом и репликативной активностью вируса. Это нашло отражение в результатах недавних экспериментов на культуре ткани Huh 7, подтвердивших непосредственное влияние железа на активность RNA-зависимой RNA-полимеразы HCV, что приводило к нарушению функции последней [13, 14].

В свою очередь, наблюдаемое нарастание уровня ферритина в сыворотке крови по мере усиления репликации вируса также не противоречило полученным результатам и данным литературы, поскольку этот железосвязывающий протеин, являясь своего рода комплексобразующим элементом, вероятно, выводит свободное железо из циркуляции.

Распределение железа в ткани печени при хронической HCV-инфекции преимущественно происходило в макрофагах (купферовских клетках и макрофагах воспалительного инфильтрата). Содержание его нарастало по мере прогрессирования болезни. С одной стороны, это характеризовало срыв компенсаторно-приспособительных возможностей организма, борющегося с HCV-инфекцией, а с другой, указывало на активное участие иммунопатологических процессов в патогенезе ХГ С на более поздних этапах инфекционного процесса [1, 4].

Данные наблюдения подтверждены при анализе морфологических и биохимических параметров, характеризующих метаболизм железа. В частности, установлено, что клиничко-лабораторные изменения обмена микроэлемента у больных ХГ С не всегда сопоставимы с морфологическими. Отмечено, что выявление железа методом Перлса в макрофагах печени и особенно в клетках воспалительного инфильтрата соотносилось с лабораторными сдвигами, характеризующими перегрузку железом. В то же время выявление гранул микроэлемента в печеночных клетках статистически значимо не отражало биохимических изменений в метаболизме железа.

Ранее было показано, что снижение репликативной активности вируса происходит по мере увеличения степени фиброза, особенно на поздних его стадиях [1, 4]. С учетом изложенного возможность железа влиять на репликацию возбудителя становится обоснованной.

Таким образом, лабораторные сдвиги показателей метаболизма железа в сторону перегрузки наблюдались у большинства больных ХГ С как на ранних, так и на поздних стадиях болезни, а морфологические проявления выявлялись лишь на поздних, характеризующие угнетение компенсаторных возможностей организма и активное участие в патогенезе болезни иммуноопосредованных механизмов повреждения печени.

Мутантные аллели гена НГХ выявлены у четверти обследуемых больных ХГ С с лабораторными признаками изменения метаболизма железа. Изученные мутации не влияли на уровни сывороточного железа и ферритина и не соотносились с некровоспалительной активностью и стадией болезни, хотя генотипы С282Y и Н63D достоверно увеличивали содержание железа в ткани печени, уменьшали ОЖСС и уровень трансферрина сыворотки крови в пределах референтных значений, что отражало сдвиг гомеостаза в сторону перегрузки организма железом.

Учитывая полученные данные, закономерно встает вопрос, являются ли изученные мутации гена

HFE основной причиной сдвигов в гомеостазе железа? Вероятно, нет. Полученные результаты показали, что у большинства больных (75%) с повышенным содержанием железа и (или) ферритина в сыворотке крови не выявлено мутаций гена НГХ.

Однако следует отметить, что редкие минорные мутации HFE гена (S65C и др.) в настоящем исследовании не изучались ввиду их крайне редкой встречаемости в европейской популяции [3].

Пытаясь обозначить возможные причины изменений в обмене микроэлемента, важную роль сыграл анализ динамики уровня железа сыворотки на этапах противовирусного лечения. Так, современная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином сопровождалась снижением содержания сывороточного железа независимо от ответа на лечение.

Тем не менее УВО прямо коррелировал с более высоким уровнем железа сыворотки крови до терапии, на ее фоне и через полгода после завершения лечения. В связи с этим материал, полученный в ходе настоящего клинического исследования, и экспериментальные данные [13, 14], позволяют аргументированно обсуждать ингибирующее влияние железа на репликацию HCV, а синдром перегрузки железом трактовать как возможные компенсаторно-приспособительные процессы организма в отношении HCV-инфекции, особенно на ее ранних стадиях.

## Выводы

1. Сывороточное железо и ферритин сыворотки крови повышены у большинства больных ХГ С. В ткани печени железо преимущественно локализуется в клетках макрофагального ряда (купферовских клетках и макрофагах воспалительного инфильтрата), а его уровень нарастает на поздних стадиях болезни как один из показателей иммуноопосредованного повреждения ткани органа.

2. Мутантные гетерозиготные аллели гена НГХ С282Y и Н63D, вероятно, не являются основной причиной развития изменений в метаболизме железа, хотя и способствуют перегрузке микроэлементом у больных ХГ С.

3. Современная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином при ХГ С сопровождается снижением содержания сывороточного железа независимо от ответа на лечение, тем не менее УВО прямо коррелирует с более высоким уровнем железа сыворотки крови до терапии, на ее фоне и в процессе наблюдения.

4. Сдвиги в метаболизме железа отчасти сопряжены с более тяжелыми морфологическими изменениями в ткани печени. Прежде всего они являются компенсаторно-приспособительной реакцией организма в ответ на HCV-инфекцию, особенно на ее ранних стадиях.

## Список литературы

1. ... E ...
2. ... E ...
3. ... E ...

4. ... E ...
5. ... E ...
6. ... E ...
7. Casaril M., Stanzial A.M., Tognella

P. et al. Role of iron load on fibrogenesis in chronic hepatitis C // *Hepato-gastroenterology*. 2000. Vol. 47, „ 31. P. 220 225.

8. Corengia C., Galimberti S., Bovo G. et al. Iron accumulation in chronic hepatitis C: relation of hepatic iron distribution, HFE genotype, and disease course // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 124, „ 6. P. 846 853.

9. Deugener Y., Guyader D. Iron and HCV: the middle age // *Manuscripts of 2<sup>nd</sup> International Conference on the Management of Patient with Viral Hepatitis*. Paris, 2007. P. 131 137.

10. Diwakaran H.H., Befeler A.S., Britton R.S. et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36, „ 5. P. 687 691.
11. Erhardt A., Maschner-Olberg A., Mellenthin C. et al. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38, „ 3. P.335 342.
12. Fabris C., Toniutto P., Scott C.A. et al. Serum iron indices as a measure of iron deposits in chronic hepatitis C // *Clin. Chim. Acta.* 2001. Vol. 304, „ 1 2. P. 49 55.
13. Fillebeen C., Muckenthaler M., Andriopoulos B. et al. Expression of the subgenomic hepatitis C virus replicon alters iron homeostasis in Huh7 cells // *Hepatology.* 2007. Vol. 47, „ 1. P. 12 22.
14. Fillebeen C., Rivas-Estilla A., Bisailon M. Iron inactivates the RNA polymerase NS5B and suppresses subgenomic replication of hepatitis C virus // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, „ 10. P. 9049 9057.
15. Guyader D., Thirouard A., Erdtmann H. et al. Liver iron is a surrogate marker of severe fibrosis in CHC // *J. Hepatology.* 2007. Vol. 46, „ 4. P. 587 595.
16. Ladero J.M., Roper P., Ortega L. et al. HFE gene mutations, hepatic iron content, and histological severity in hepatitis C virus-induced chronic hepatitis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2003. Vol. 95, „ 12. P. 829 836.
17. Martirelli A.L., Franco R.F., Villanova M.G. et al. Are haemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? // *Acta Haematol.* 2000. Vol. 102, „ 3. P. 152 156.
18. Rigamonti C., Andorno S., Maduli E. et al. Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis C // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32, suppl. 1. P. 28 35.
19. Thorburn D., Curry G., Spooner R. et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C // *Gut.* 2002. Vol. 50, „ 2. P.248 252.

УДК 616.12-008.46-085.84

## Влияние дюфалака на цитокиновый профиль у больных с хронической сердечной недостаточностью

А.Н. Коломоец, А.В. Рыбин

Кафедра военно-полевой (военно-морской) терапии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Городская клиническая больница № 29

**Цель исследования.** Оценить влияние дюфалака на динамику цитокинового профиля у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), страдающих хроническими запорами.

**Материалы и методы.** Изучено влияние дюфалака на динамику содержания в крови провоспалительных цитокинов у больных с ХСН и с хроническими запорами.

Обследовано 40 больных *ишемической болезнью сердца* (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом, с ХСН I-II функционального класса (ФК) по критериям NYCH и хроническими запорами (мужчин 21, средний возраст  $67,5 \pm 2,4$ ; женщин 19, средний возраст  $67,7 \pm 1,8$ ). Пациенты распределены на 2 группы: больные 1-й группы на фоне комплексной терапии основного заболевания получали дюфалак в дозе 60–100 мл в сутки, больные 2-й группы – таблетки «экстракт сены сухой» 300 мг в сутки.

Дважды определяли уровень концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) – исходный уровень и через 20 суток лечения дюфалаком и сенадом.

**Результаты.** У всех больных исходно обнаружено избыточное содержание большинства провоспалительных цитокинов. У пациентов 1-й группы на фоне нормализации функции кишечника отмечена достоверная тенденция к снижению содержания в крови большинства интерлейкинов. Концентрации ИЛ-1 $\alpha$  оставалась повышенной.

После проведенного лечения у пациентов 2-й группы не обнаружено достоверной динамики концентрации провоспалительных цитокинов.

**Выводы.** Подтверждена роль провоспалительных цитокинов – медиаторов иммунной системы в прогрессировании сердечной недостаточности и возможность коррекции дюфалаком проявлений эндотоксикации у этих больных, обусловленных хроническими запорами. В процессе комплексного лечения дюфалак способствует снижению содержания провоспалительных цитокинов в крови.

**Ключевые слова:** дюфалак, хронические запоры, провоспалительные цитокины, хроническая сердечная недостаточность.

## Effect of duphalac on cytokine spectrum in chronic heart failure patients with chronic constipation

A.N. Kolomojets, A.V. Rybin

**Aim of investigation.** To estimate effect of duphalac on dynamics cytokine profile at patients with *chronic heart failure* (CHF) with chronic constipation.

**Methods.** Effect of duphalac on contents proinflammatory cytokines in blood of patients with CHF and chronic constipation was investigated.

Forty patients with *ischemic heart disease* (IHD), postinfarction cardiosclerosis, I–II *functional classes* (FC) by NYCH criteria of CHF having chronic constipations (21 males, mean age  $67,5 \pm 2,4$  years; 19 females, mean age  $67,7 \pm 1,8$  years) were investigated. Patients were distributed in 2 groups: patients of the 1st group got complex therapy of basic disease along with 60–100 ml of duphalac per day, patients of the 2<sup>nd</sup> group – tablets of «dry senna extract» 300 mg per day.

Concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$ ) was examined twice: at the beginning of the study and on the 20 day of treatment by duphalac and senadum respectively.

**Results.** All patients initially demonstrated redundant contents of the majority of proinflammatory cytokines. At patients of the 1st group on a background of normalization of bowel function the significant



trend to decrease of contents of the majority of interleukins in blood was revealed. Concentrations of IL-1 $\alpha$  remained elevated.

After treatment at patients of the 2<sup>nd</sup> group no significant changes of proinflammatory cytokines concentration was found.

**Conclusions.** The role of proinflammatory cytokines – immune system mediators in progression of heart failure and options of duphalac treatment of endogenous intoxication signs caused by chronic constipations is confirmed. During complex treatment duphalac promotes decrease of the contents of proinflammatory cytokines in blood.

**Key words:** duphalac, chronic constipation, proinflammatory cytokines, chronic heart failure.



**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из наиболее важных проблем здравоохранения во многих странах мира. Она диагностируется у 1,5–2,0% населения. Распространенность клинически выраженной ХСН среди Российской Федерации достигает 5,5%, а если принять во внимание пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, то речь может идти 11,7%, или примерно 17 млн человек. Хроническая сердечная недостаточность – единственная патология сердечно-сосудистой системы, частота случаев которой продолжает неуклонно увеличиваться, а прогноз остается одним из самых неблагоприятных.

Сердечная недостаточность – многофакторное заболевание, развитие и прогрессирование которого связано с нарушением работы всех органов и систем организма [1]. Несмотря на проводимую адекватную терапию, включающую блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой (РАС) и симпатoadrenalовой систем (САС), инотропные препараты, диуретики, наблюдается прогрессирование заболевания, что может свидетельствовать о существовании других, еще не изученных патофизиологических механизмов, которые не корректируются существующими схемами фармакотерапии ХСН.

При всей убедительности современной нейрогуморальной теории в патогенезе ХСН в последние годы появляется все больше клинических фактов, которые невозможно объяснить только повышенной активностью и дисбалан-

сом нейрогормонов. В связи с этим, логично предположить, что наряду с нейрогормонами важную роль в патогенезе заболевания играют и иммунные механизмы [2]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о повышении в крови концентрации медиаторов воспаления – цитокинов. Доказана роль системного воспаления в прогрессировании ХСН [4]. Однако причины, приводящие к активации иммунной системы, в значительной степени остаются неясными.

Существуют различные гипотезы активации – влияние свободных радикалов, тканевая гипоксия, «миокардиальная» гипотеза. В 1997 г. S.D. Anker впервые предложил модель активации иммунной системы бактериальным эндотоксином кишечного происхождения.

Согласно современным представлениям о патогенезе ХСН иммунная активация и системное воспаление являются не только показателями прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии. Иммунная защита организма «срабатывает» не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие, в том числе ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию, то есть на те процессы, которые являются также причинами развития сердечной недостаточности.

Наиболее важным и хорошо изученным классом биологически активных веществ, оказывающих иммуномодулирующее действие, являются цитокины. Активация син-

теза провоспалительных цитокинов и развитие системного воспалительного ответа может инициироваться посредством ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем через механизм оксидативного стресса, а также в результате стресса, приводящего к индуцированной транслокации бактериальных антигенов, особенно липополисахарида грамотрицательных бактерий кишечника.

Синтез медиаторов воспаления – цитокинов – достаточно краткосрочный процесс. Кодирующая цитокины м-РНК нестабильна, что в сочетании с непродолжительностью транскрипции генов цитокинов приводит к уменьшению времени их циркуляции [5]. В связи с этим сложно говорить о непосредственном диагностическом значении определения концентрации отдельных цитокинов, но нельзя отрицать диагностического и дифференциально-диагностического значения определения соотношения концентраций цитокинов – цитокинового профиля [3, 6].

Очевидно, что влияние провоспалительных цитокинов, складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих:

1) отрицательное инотропное действие на миокард; 2) ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ)); 3) нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол; 4) усиление процесса апоптоза КМЦ и клеток скелетной мускулатуры.

Отрицательное инотропное действие цитокинов может лежать в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как

низкий сердечный выброс и высокое конечное диастолическое давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол – быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям сердечной недостаточности. Утрата важного компенсаторного механизма, каким является эндотелийзависимая релаксация артериол в периферической мускулатуре, может обуславливать появление таких клинических симптомов ХСН, как снижение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение силы и выносливости скелетной мускулатуры.

Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов: постепенное разрушение внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатация желудочков и гипертрофия кардиомиоцитов. Данные изменения, лежащие в основе феномена ремоделирования сердца, носят необратимый характер и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза кардиомиоцитов способствуют возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза этих больных. Имеются данные, свидетельствующие о том, что высокая концентрация растворимой формы рецептора ФНО- $\alpha$  (рФНО- $\alpha$ Р) является наиболее независимым предиктором неблагоприятного прогноза больных ХСН, превосходящим по своей точности и специфичности все другие прогностические показатели, даже такие признанные, как фракция выброса, функциональный класс ХСН и потребление кислорода на максимуме нагрузки ( $VO_{2max}$ ).

**Цель исследования:** оценить влияние дюфалака на динамику цитокинового профиля у больных с ХСН, страдающих хроническими запорами.

### Материал и методы исследования

Обследовано 40 больных ИБС, постинфарктным кардиоск-

лерозом. Мужчин – 21, средний возраст  $67,5 \pm 2,4$ ; женщин – 19, средний возраст  $67,7 \pm 1,8$ .

Критерии включения больных в исследование: ИБС, осложнившаяся ХСН I–II ФК по NYHA и наличие хронических запоров.

Критерии исключения: прием диуретиков, наличие сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, очагов хронической инфекции, интеркуррентных заболеваний.

Методом случайной выборки сформированы 2 группы больных. В первую группу вошли 20 человек (11 мужчин и 9 женщин), которые на фоне комплексной терапии основного заболевания получали дюфалак в дозе 60–100 мл в сутки. Больные второй группы – 20 человек (10 мужчин и 10 женщин) – получали аналогичную комплексную терапию, но вместо дюфалака они принимали таблетки «экстракт сены сухой» 300 мг в сутки.

Дважды определяли уровень концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) – исходный уровень и через 20 сут после начала лечения дюфалаком и сенаде. Цитокины сыворотки крови определяли посредством коммерческих тест-систем («Протеиновый контур», С.-Петербург), с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике.

Активным веществом препарата «Дюфалак» является лактулоза, синтезированная посредством химической изомеризации из лактозы. В 1957 г. Петуели (Petuely) установил корректирующее действие лактулозы на нарушенный микробиоценоз кишечника новорожденных детей, находящихся на искусственном вскармливании. Удалось поднять популяционный уровень бифидобактерий от почти нулевого значения до 80–100%. Лактулоза была отнесена к долго-искомому бифидогенному фактору, который по аналогии с бифидус-фактором женского молока был признан необходимым для ребенка в качестве пищевой добавки. В настоя-

щее время лактулозу относят к группе пребиотиков – веществам немикробного происхождения, способным оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору.

Лактулоза является активным веществом препарата «Дюфалак». Этот сахар не встречается в природе и представляет собой дисахарид, синтезированный посредством химической изомеризации из лактозы. Принципиальное действие дюфалака вытекает из того факта, что молекула лактулозы не расщепляется ферментами тонкой кишки, вследствие чего она остается интактной вплоть до попадания в толстую кишку, где происходит ее разложение под действием бактерий на молочную, масляную, уксусную и пропионовую кислоты.

Транзит в толстую кишку без абсорбции в тонкой кишке, гидролиз в толстой кишке до короткоцепочечных летучих жирных кислот (с 1–3 C-атомами) с последующим снижением pH в толстой кишке – лежат в основе действия дюфалака. В свою очередь это приводит к стимуляции перистальтики толстой кишки и снижению повреждающего действия патогенов и их метаболитов; к снижению концентрации летучих жирных кислот (с 4–6 C-атомами), с которыми связаны токсические эффекты и которые образуются вследствие разложения белка; к пролиферации бифидобактерий и лактобактерий, ингибированию размножения условно-патогенных и патогенных бактерий (*Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*). Разложение лактулозы в толстой кишке не приводит к образованию нефизиологических веществ.

Таким образом, дюфалак снижает кислотность и увеличивает объем содержимого кишечника. Кроме того, дюфалак улучшает микрофлору кишечника путем стимуляции роста собственных бифидо- и лактобактерий. Длительное применение препарата не только безвредно, но и помогает кишечнику сохранить или восстановить свою нормальную функцию, и тем са-

мым снижает уровень эндогенной интоксикации.

### Результаты исследования и их обсуждение

В обеих группах больные существенно не различались по возрасту, полу, тяжести основного и сопутствующих заболеваний. Из исследования выбыло 2 человека из-за выраженного метеоризма на фоне приема дюфалака.

У больных 1-й и 2-й групп до начала лечения в сыворотке крови определялось избыточное содержание в крови большинства исследуемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8). Уровень ИЛ-1 $\alpha$  ( $43,2 \pm 7,4$  пкг/мл) превышал норму на 62,3% ( $p \leq 0,01$ ), ИЛ-2 ( $80,2 \pm 3,3$  пкг/мл) – в 2,4 раза ( $p \leq 0,01$ ), ИЛ-6 на 19,4% ( $p \leq 0,05$ ), ИЛ-8 ( $40,2 \pm 2,4$  пкг/мл) на 76,3%, ФНО- $\alpha$  – ( $6,2 \pm 4,3$  пкг/мл) не превышал норму. Последнее можно объяснить отсутствием среди обследуемых пациентов с тяжелым течением ХСН (III, IV ФК по NYHA).

После проведенного лечения по стандартной схеме у пациентов 1-й группы, дополнительно получавших пребиотик (дюфалак), отмечена достоверная тенденция к снижению: ИЛ-2 в 1,5 раза ( $p \leq 0,01$ ), ИЛ-6 в 4 раза ( $p \leq 0,05$ ), ИЛ-8 в 7,2 раза ( $p \leq 0,01$ ). Концентрация ИЛ-1 $\alpha$  оставалась повышенной. Сохраняющиеся повышенные уровни концентрации ИЛ-1 $\alpha$ , по-

видимому, были обусловлены преимущественно нейрогуморальными механизмами – активацией PАС и САС.

Напротив, у пациентов 2-й группы не отмечено достоверной динамики концентрации провоспалительных цитокинов.

Факт патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности и повышенной экспрессии цитокинов в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений. Основная дискуссия ведется вокруг вопроса о причинно-следственном характере этой связи. Усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда, свойственные сердечной недостаточности, вполне могут стать первопричиной активации иммунной системы и приводить к повышению концентрации ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов. Такая последовательность событий косвенно подтверждается прямо пропорциональной зависимостью уровня ФНО- $\alpha$  от тяжести ХСН: чем выше функциональный класс ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов. Уменьшение степени гипоксии понижает активность иммунного ответа.

Однако большинство исследователей отводят экспрессии провоспалительных цитокинов не подчиненную роль, а ставят ее в ряд первопричин развития и прогрессирования ХСН. Косвенным подтверждением этой теории являются поло-

жительные результаты применения препаратов, способных снижать синтез цитокинов и благоприятно влиять на клиническое течение ХСН [4].

Так называемая цитокиновая модель патогенеза ХСН предусматривает возможность эффективно воздействовать на течение болезни с помощью новых классов лекарственных препаратов – ингибиторов синтеза ФНО- $\alpha$  (веснаринон, пентоксициллин) или блокаторов рецепторов ФНО- $\alpha$  (энтерасепт), первые клинические испытания которых дали обнадеживающие результаты. Тем не менее, важно подчеркнуть, что и классические средства лечения ХСН, к которым в первую очередь относятся ИАПФ, своему успеху в значительной степени могут быть обязаны способности положительно воздействовать на иммунную систему организма. У больных с ХСН и наличием хронических запоров прием дюфалака в терапевтической дозе оказывает положительное влияние на цитокиновый профиль.

Таким образом, «цитокиновая» модель патогенеза не противоречит нейрогуморальной теории, а дополняет наши представления о механизмах развития ХСН. Участие медиаторов воспаления в формировании и развитии болезни должно учитываться при лечении больных с такой патологией.

### Литература

1. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Влащенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 5. – С. 256–260.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Марев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков

// Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 40–44.

3. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина – 6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2003. № 8. С. 68–71.
4. Armstrong E., Morrow D., Sabatine M. Inflammatory Biomarkers in Acute coronary Syndromes. Part I: Introduction and Cytokines // Circulation. – 2006. Vol. 113. – P. 72–75.

5. Bauchhaus M., Kolocek V., Volk H.D., Anker S.D. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure // Int. J. Cardiol. – 2004. – N 76. P. 125–153.
6. Yang Z., Zingarelli B., Szabo C. Crucial role of Endogenous Interleukin-8 production in myocardial ischemia/reperfusion injury // Circulation. – 2003. – N 101 – P. 1019–1026.

УДК (616.33/.34-018.25)-08

## Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике

А.Л. Верткин, Е.И. Вовк, А.В. Наумов, В.С. Иванов,  
А.В. Отпущенко, П.А. Семенова

Московский государственный медико-стоматологический университет,  
Городская клиническая больница № 50 г. Москвы

**Цель обзора.** Охарактеризовать этиологические факторы, особенности патогенеза, клинической картины, подходов к лечению и профилактике *желудочно-кишечных кровотечений* (ЖКК) у пациентов с *ишемической болезнью сердца* (ИБС).

**Последние данные литературы.** Острые эрозии или язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, приведшие к ЖКК у больных, умерших от инфаркта миокарда или расслоения аневризмы аорты, выявляются в 21% случаев. В структуре причин летального исхода у больных стационара терапевтического профиля скорой медицинской помощи частота ЖКК при острых заболеваниях сердца и аорты составила 8%. Ключевые факторы, ведущие к развитию ЖКК у пациентов с ИБС, в первую очередь в острый период инфаркта миокарда, представлены инфекцией *Helicobacter pylori* и гастропатией, обусловленной лечением *нестероидными противовоспалительными препаратами* (НПВП).

Риск развития НПВП-гастропатии наиболее высок у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, в возрасте старше 65 лет, принимающих кортикостероиды. Не связанными между собой факторами наиболее высокого риска возникновения ЖКК у больных в критическом состоянии вне зависимости от основного заболевания являются дыхательная недостаточность, коагулопатия, искусственная вентиляция легких более 48 ч. Адекватная антисекреторная терапия позволяет решить как минимум три задачи: прекратить активное кровотечение, предотвратить его рецидив и ЖКК в принципе. На базе результатов доказательных исследований оптимальными по антисекреторной активности, скорости развития эффекта, отсутствию толерантности, безопасности и простоте применения у больных с ЖКК признаны ингибиторы протонной помпы (*уровень доказательности А*).

**Заключение.** ЖКК вносят существенный «вклад» в структуру летальных исходов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Единственная эффективная стратегия их профилактики у больных категории высокого риска – назначение ингибиторов протонной помпы.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, желудочно-кишечные кровотечения, профилактика, лечение.

## Treatment and prophylaxis of gastro-intestinal mucosa lesions in therapeutic practice

A.L. Vertkin, Ye.I. Vovk, A.V. Naumov, M.M. Shamuilova, V.S. Ivanov,  
V.S. Filimonov, A.V. Otpuschenko

**The aim of review.** To characterize etiological factors, features of pathogenesis, clinical pattern, approaches to treatment and prophylaxis of *gastro-intestinal bleedings* (GIB) in patients with *ischemic heart disease* (IHD).

**Basic statements.** Acute erosions or ulcers of the stomach and duodenum, that led to GIB in patients died of myocardial infarction or aortic aneurysm dissection, are revealed in 21% of the cases. Among mortality causes at ambulance therapeutic hospital patients GIB frequency at acute diseases of the heart and aorta is 8%. The key factors, leading to GIB at patients with IHD, first of all - at the acute stage of myocardial infarction, include *Helicobacter pylori* infection and nonsteroid anti-inflammatory drugs-related gastropathy (NSAID-related gastropathy).

The risk of NSAID-related gastropathy is the highest among patients with peptic ulcer in the past history, over 65 years of age and taking corticosteroid drugs. Respiratory failure, coagulopathy, assisted pulmonary ventilation for more than 48 hs are independent factors of the highest risk of GIB at patients in critical state with no relation to the basic disease. Adequate antisecretory therapy allows to cope with at least three challenges: to stop active bleeding, to prevent its relapse and GIB in general. On the basis of results of evidence-based studies, proton pump inhibitors are recognized to be optimal by antisecretory activity, time of effect onset, absence of resistance, safety and simplicity of application at patients with GIB (*grade of evidence A*).

**Conclusion.** GIB bring essential impact to the pattern of mortality at patients with cardio-vascular pathology. Unique efficient strategy of their prophylaxis at high risk patients is prescription of proton pump inhibitors.

**Key words:** myocardial infarction, gastro-intestinal bleedings, prophylaxis, treatment.

**К**ровотечение является одним из частых осложнений – причин летального исхода больных в современной клинике. По данным Московского городского центра патологоанатомических исследований, кровотечения встречаются не менее чем в 8% аутопсий умерших в стационаре и не менее чем в 5% аутопсий при внебольничной летальности. Характерно, что при внебольничной летальности кровотечение более чем в половине случаев не диагностируется при жизни.

Более 80% летальных кровотечений образуют кровотечения из *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и почти половина из них – кровотечения, не ассоциированные со злокачественными новообразованиями и осложнившие острые или хронические эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ: пищевода, желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК).

Известно, что в России *язвенной болезнью* (ЯБ) страдает 8–10% населения, а *желудочно-кишечное кровотечение* (ЖКК), с некоторой поправкой на возможную его неперитическую этиологию, развивается у 10–15% больных.

Причиной около 25% кровотечений из верхнего отдела ЖКТ являются острое эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной слизистой оболочки при критических состояниях, терапия *нестероидными противовоспалительными препаратами* (НПВП) или пораже-

ния гастродуоденальной слизистой оболочки коррозионными веществами.

При жизни редко диагностируются «стрессовые» острые повреждения слизистой оболочки желудка или ДПК у критически больных с обострением *ишемической болезни сердца* (ИБС).

В то же время установлено, что ЖКК у критически больных с обострением ИБС встречаются в 8–25% случаев и сопровождаются 50–80% летальностью.

В исследовании А.Л. Верткина и соавт. (2005) острые эрозии или язвы желудка и ДПК, приведшие к ЖКК у больных, умерших от *острого инфаркта миокарда* (ОИМ) или расслоения аневризмы аорты, были выявлены в 21% случаев (рис. 1).

ЖКК возникли у 7% умерших больных с декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне постинфарктного кардиосклероза и у 5% больных с ОИМ, у кото-

рых при аутопсии был выявлен рак.

Возраст больных с ЖКК на фоне обострения ИБС составил  $76,0 \pm 7,7$  года. Мужчин в выборке было 54%, женщин – 46%.

В структуре причин летального исхода у больных терапевтического профиля стационара *скорой медицинской помощи* (СМП) частота ЖКК при острых заболеваниях сердца и аорты составила 8% (рис. 2).

Характерно, что ЖКК у больных с острыми ишемическими заболеваниями сердца и аорты составили более  $\frac{2}{3}$  всех случаев кровотечений из верхнего отдела ЖКТ, приведших к летальному исходу больных терапевтического профиля в стационаре СМП (рис. 3).

Обострение ИБС, в частности при ОИМ, особенно повторном, приводит к декомпенсации кровообращения в слизистой оболочке желудка и развитию острых язв или эрозий, приводящих к значительно-

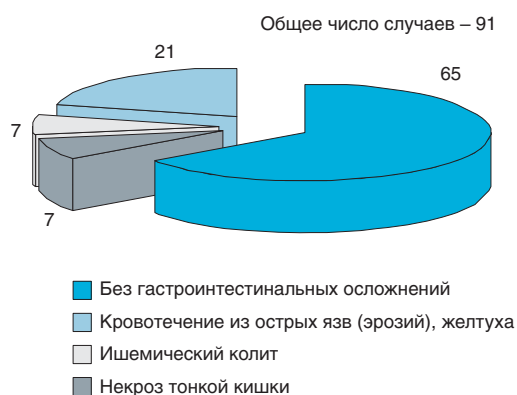


Рис. 1. Смертельные гастродуоденальные осложнения острых ишемических заболеваний сердца и аорты в стационаре скорой медицинской помощи, % (2005)



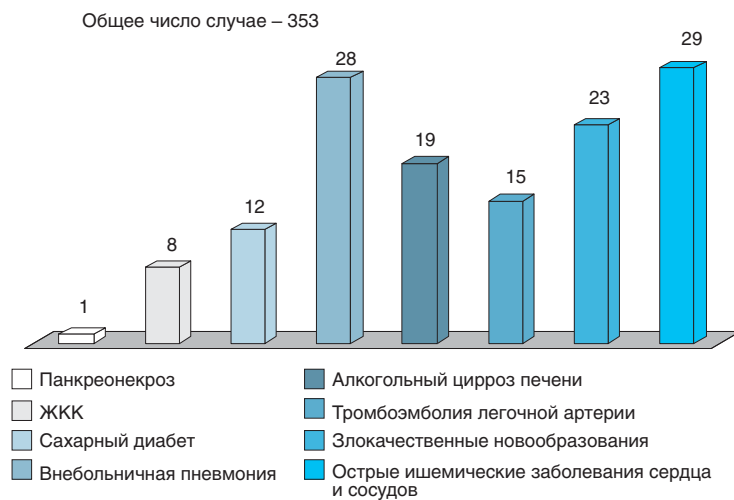


Рис. 2. Заболевания и смертельные осложнения – причины летального исхода в терапевтическом стационаре скорой медицинской помощи, % (2005)

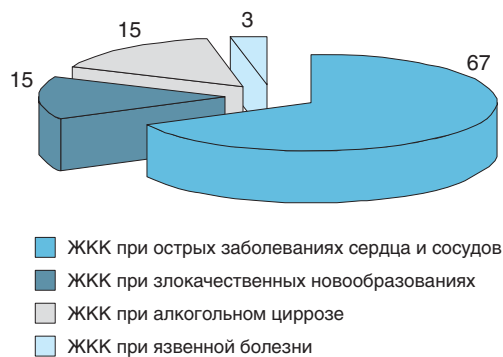


Рис. 3. Этиология желудочно-кишечных кровотечений у больных терапевтического профиля в стационаре скорой медицинской помощи, % (2005)

му ЖКК. Эта вторая причина высокой частоты кровотечений у пожилых пациентов (особенно с анамнезом пептической ЯБ и сахарным диабетом) на практике часто недооценивается.

Между тем в России в 2003–2004 г. С.В. Колобовым и О.В. Зайратьянцем проведено фундаментальное исследование частоты и распространенности острых эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки (ОПГС) у больных с ОИМ. По данным 3008 патологоанатомических вскрытий, оказалось, что острые эрозии и язвы желудка и ДПК встречаются у 10% больных, умерших от ОИМ. Частота эрозий составляет 48,7%, язв – 24%, петехиальных кровоизлияний – 20,4%. Более чем у 20% больных эти повреждения привели к ЖКК с

развитием *острой постгеморрагической анемии* (ОПГА).

Реальную распространенность ОПГС у больных ОИМ определить практически невозможно, поскольку для этого требуется проведение эндоскопии всем пациентам отделений кардиореанимации. Поразительно, но и в отчетах аутопсии факту выявления ОПГС и ЖКК у больных, умерших от ОИМ, часто не придается значения возможной роли развившейся ОПГА в механизме смерти.

В известной степени частоту гастродуоденальных поражений при острых формах ИБС отражают результаты отечественного клинкоморфологического исследования, в котором ОПГС выявлены у 10% умерших от ОИМ. Среди умерших больных с ОПГС кровотечение развилось у каждого пятого боль-

ного с первичным ОИМ и у каждого второго – с повторным ОИМ и сахарным диабетом (Byron Cryer M.D., 2002).

### Эпидемиологические и патогенетические особенности острых гастродуоденальных поражений при обострении ишемической болезни сердца

Механизм развития ОПГС при обострении ИБС в целом отражает известный патогенез «стрессового» поражения гастродуоденальной слизистой оболочки у критически больных, который практически не зависит от особенностей основного заболевания. Установлено, что ОПГС развивается в результате пептического (кислотного) повреждения слизистой оболочки на фоне глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции: секреции бикарбоната, муцина, пролиферации эпителия.

У части больных, особенно при длительной иммобилизации, развитию ОПГС может способствовать действие других факторов агрессии, таких как дуоденогастральный желчный рефлюкс и гастропарез. У больных, перенесших оперативное вмешательство, в развитии ОПГС также нельзя исключить влияние гипопротеинемии, анемии, резорбции эндотоксинов, а также последствий анестезии.

Тем не менее многие исследователи настаивают на необходимости рассматривать ОПГС как острое, ассоциированное с гиперацидностью, повреждение гастродуоденальной слизистой оболочки, при котором первичным этиологическим фактором является не геликобактерный гастрит, как при пептической язве, и не длительный прием НПВП, как при НПВП-гастропатии, а тяжелое заболевание.

Тяжелое заболевание приводит к гипотонии, ишемии гастродуоденальной слизистой оболочки, кото-

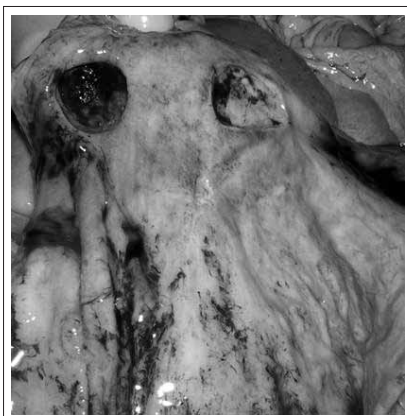


Рис. 4. Острая язва желудка у больного острым инфарктом миокарда

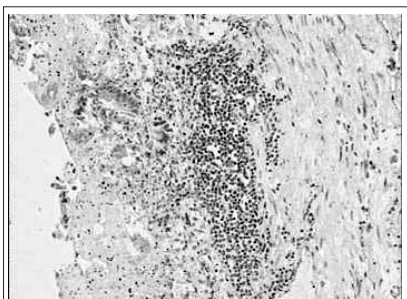


Рис. 5. Микропрепарат: повторный инфаркт миокарда, острое желудочное кровотечение. Край острой язвы слизистой оболочки желудка: некроз на глубину всей слизистой оболочки до мышечного слоя, очаговые отложения солянокислого гематина. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

рая, в свою очередь, вызывает обратную диффузию  $H^+$ , ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток эпителия. В результате повреждается целостность слизистой оболочки (рис. 4, 5).

Тот факт, что механизм развития ОПГС при обострении ИБС является своеобразным, подтверждают несоответствия демографических данных пациентов с пептической ЯБ, среди которых преобладают мужчины относительно молодого возраста с анамнезом хронического рецидивирующего заболевания и симптомокомплексом «голодной боли», а также умерших от осложнений ЯБ, возраст которых превышает 60 лет.

Кроме того, неоднородность с клинической точки зрения статистической выборки пациентов с ЯБ, включающей всех когда-либо перенесших эрозивно-язвенное по-

ражение желудка или ДПК, иллюстрируют выраженные половые различия больных при стратификации по возрасту. Как известно, именно женщины старше 60 лет, являются основным контингентом больных, длительно принимающих НПВП и страдающих НПВП-гастропатией.

Интересной проблемой является взаимосвязь ОПГС и контаминации гастродуоденальной слизистой оболочки *Helicobacter pylori*. Известно, что инфицированность *H. pylori* пожилых больных вследствие «эффекта когорты» сегодня выше, чем у молодых. Существует предположение, что между геликобактериозом (как вялотекущей хронической инфекцией) и поражением коронарных сосудов существует фундаментальная этиопатогенетическая связь в аспекте «инфекционной» теории атеросклероза. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты ряда исследований, в которых:

- у умерших от ОИМ в возрасте 40–59 лет, болевших ЯБ, обструкция левой коронарной артерии встречалась в 5 раз чаще, чем у не болевших ЯБ (Sternby N., 1976);

- окклюзии магистральных артерий нижних конечностей при ЯБ встречаются чаще, чем при других заболеваниях: 18% против 3,3% соответственно (Raso A.M. et al., 1985);

- при ИБС антитела к *H. pylori* встречаются достоверно чаще, чем в контрольной по полу и возрасту группе (Mendall M.A. et al., 1994);

- больные ИБС и низким коэффициентом риска ее развития (2,8) оказались достоверно чаще инфицированы цитотоксичными штаммами *H. pylori* (62% против 40%,  $p < 0,004$ ); эта разница получена с учетом влияния значимых для геликобактериоза социально-демографических факторов (Pasceri V. et al., 1998);

- геликобактерный гастрит у больных с высокой экспрессией аллели гена B2, кодирующего синтез

фибриногена, приводит к увеличению его концентрации в плазме в случае развития ОИМ (Zito F. et al., 1999);

- у больных ИБС, инфицированных *H. pylori* и *S. pneumonia*, через 6 мес после деконтаминации возбудителей достоверно и стойко уменьшается концентрация фибриногена (Torgano G. et al., 1999).

Существует также множество гипотез о механизмах влияния *H. pylori* на атерогенез и развитие ИБС:

- агрессивные штаммы *H. pylori*, поддерживающие активный гастрит, вероятно, стимулируют атерогенез через длительно циркулирующие медиаторы воспаления: цитокины, ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок;

- активный геликобактерный гастрит является источником сенсбилизации циркулирующих лимфоцитов к эндотелию и атеросклеротическим бляшкам сосудов;

- геликобактерный гастрит приводит к уменьшению всасывания кобаламина и сопутствующей гипергомоцистеинемии, потенцирующей развитие ИБС.

По данным литературы, инфицированность критически больных *H. pylori* в странах Европы превышает среднюю для соответствующего возраста, составляет 38–67% и не зависит от возраста, основного заболевания, тяжести болезни и влияния факторов риска возникновения ЖКК.

Между тем в масштабном исследовании M.S. Robertson, J.F. Cade, R.L. Clancy уровень антител у критически больных коррелировал исключительно с длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии. В связи с этим авторы не считают, что больным целесообразно проводить эрадикационное лечение в условиях реанимации, как этого требуют стандарты лечения больных, перенесших ЖКК другой этиологии.

Таким образом, с эволюционной точки зрения геликобактериоз, возможно, является дополнительным фактором риска развития атеросклероза и ИБС. Однако с клинической точки зрения существен-

но, что геликобактериоз играет основную роль в развитии ЯБ. Как важнейший этиологический фактор атрофии слизистой оболочки желудка он резко увеличивает риск развития острых язв или эрозий с ЖКК у больных ОИМ. Так, наиболее часто встречающаяся атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка увеличивает риск образования дуоденальной язвы более чем в 10 раз.

Важнейшая роль НПВП-гастропатии, в частности на фоне длительного приема препаратов *ацетилсалициловой кислоты* (АСК), в генезе ОПГС у больных с обострением ИБС также не может игнорироваться. Согласно последним исследованиям длительный прием низких (до 100 мг/сут) доз АСК в 2–3 раза увеличивает риск развития ЖКК.

Установлено, что даже доза, равная 10 мг АСК в день, при длительном назначении способна привести к изъязвлению слизистой оболочки желудка. По выражению В. Сруер (2002), вероятно, нет такой дозы аспирина, которая бы обладала антитромботическим эффектом и не была гастротоксичной.

Таким образом, уменьшение резистентности гастродуоденальной слизистой оболочки на фоне терапии АСК потенциально угрожает любому пациенту с ИБС. Однако наиболее высоким является риск возникновения ЖКК у больных с установленными в известном исследовании ARAMIS (Fries J.T., 1997) факторами риска развития НПВП-гастропатии.

Отдельного внимания требует более высокий риск ЖКК у больных с обострением ИБС, получавших на амбулаторном этапе варфарин.

**Основные факторы риска развития НПВП-гастропатии (ARAMIS, по J.T.Fries, 1997):**

- ЯБ в анамнезе;
- возраст старше 65 лет;
- сопутствующий прием кортикостероидов.

Как уже говорилось, результаты ряда исследований, в которых показана более высокая частота разви-

тия тяжелых ОПГС у пациентов с ОИМ на фоне постинфарктного кардиосклероза, сахарного диабета, плохо контролируемой артериальной гипертензии, требует создания алгоритма рассмотрения значимости фоновых болезней и влияния других факторов коморбидности в аспекте анализа предикторов ЖКК при обострении ИБС.

Так, при ретроспективном изучении результатов аутопсий 3008 умерших от ОИМ установлено, что ОПГС с ЖКК чаще развивается у пожилых больных с повторным ОИМ, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Согласно данным литературы, риск кровотечения существенно увеличивается у пожилых женщин и в случаях, когда больной уже переносил ЖКК, а также имеет сердечную недостаточность, анемию или уремию.

В заключение описания эпидемиологических особенностей ОПГС при обострении ИБС не будет преувеличением утверждать, что в России осложненная кровотечением и приводящая к летальному исходу ЯБ, по сути, является заболеванием пожилых людей:

- пожилые больные имеют высокую степень инфицированности *H. pylori*;
- у значительной части пожилых пациентов имеется атрофия слизистой оболочки желудка;
- высокая частота полипатии и полиорганной недостаточности;
- у пожилых больных ИБС часто имеются плохо контролируемые артериальная гипертензия и сахарный диабет;
- у большинства пожилых суммируется влияние факторов ульцерогенности: возрастной инволюции, НПВП-гастропатии, химического рефлюкс-гастрита, атрофии слизистой оболочки вследствие геликобактериоза, ишемических расстройств.

Таким образом, на практике выявление симптомов ЯБ, кислой диспепсии или эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК в пожилом возрасте должно приводить к

определенному клинико-диагностическому поиску и рассматриваться как *предиктор высокого риска ЖКК*.

### Особенности клинической картины

ЖКК при ОПГС носит характер паренхиматозного. Часто развивается на 2–5-е сутки после госпитализации больного в отделение интенсивной терапии и начинается бессимптомно. По данным А.Ф. Логинова и соавт. (1998), у 52% больных с обострением ИБС кровотечение становится первым проявлением поражения ЖКТ, которое у 68% развивается в течение 10 дней от начала ОИМ или после аортокоронарного шунтирования.

Большинство исследователей согласно с тем, что ЖКК у критически больных происходят гораздо чаще, чем выявляются. Однако поскольку в большинстве случаев они протекают субклинически, не приводят к существенным гемодинамическим нарушениям, то и не являются актуальной клинической проблемой.

В связи с этим значительная часть исследователей считает, что клиническое значение ОПГС не стоит преувеличивать. Этому мнению оппонировать данные С.В. Колобова и соавт. (2002), согласно которым у больных ОИМ состоявшееся ЖКК в 30% случаев приводит к острой постгеморрагической анемии, что, как известно, в 1,5 раза увеличивает риск наступления госпитальной смерти и в 4 раза – повторного массивного ЖКК.

В свою очередь, ЖКК вдвое увеличивает риск летального исхода ( $RR = 1-4$ ) и удлиняет сроки лечения в отделении интенсивной терапии в среднем на 4–8 дней.

*Не связанными между собой факторами наиболее высокого риска ЖКК у критически больных вне зависимости от основного заболевания являются дыхательная недостаточность, коагулопатия, искусственная вентиляция легких более 48 ч.*

## Лечение и профилактика желудочно-кишечного кровотечения при остром поражении гастродуоденальной слизистой оболочки на фоне обострения ишемической болезни сердца

Установлено, что антисекреторная терапия, позволяющая увеличить рН содержимого желудка до 5–7, в период активного влияния факторов риска снижает вероятность возникновения ЖКК у критически больных как минимум на 50% и позволяет инициировать активную эпителизацию ОПГС. Благодаря адекватной антисекреторной терапии решаются как минимум три задачи:

- 1) прекращение активного кровотечения;
- 2) предотвращение рецидива кровотечения;
- 3) предотвращение ЖКК в принципе.

Возможность антисекреторной терапии влиять на объем активного кровотечения и предотвращать его рецидивы основана на способности устойчиво сдвигать рН содержимого желудка в щелочную сторону. В результате блокируется лизис свежих тромбов и таким образом обеспечивается полноценный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Другой механизм действия представляется особенно важным для пациентов с обострением ИБС, страдающих от нарастающего снижения сократительной способности миокарда, гипотонии и длительной ишемии гастродуоденальной слизистой оболочки. Данный механизм заключается в прекращении при условии раннего назначения антисекреторной терапии влияния длительной пептической агрессии на слизистую оболочку желудка и ДПК.

Доказательства необходимости как можно более раннего назначения адекватной антисекретор-

ной терапии получены в упомянутом уникальном клинико-морфологическом исследовании С.В. Колобова и соавт. При иммуноморфологическом исследовании авторы обнаружили, что у пациентов с ОИМ имеются тяжелые нарушения микроциркуляции и угнетение пролиферации эпителия слизистой оболочки желудка и ДПК, при этом продукция соляной кислоты не снижается.

Внутривенное капельное введение 40 мг омепразола уже в первые сутки значительно повышает пролиферативную активность эпителиоцитов и активную репаративную регенерацию слизистой оболочки, темпы которой практически не зависят от тяжести текущего ОИМ.

Теоретически нейтрализации содержимого желудка можно добиться введением любых антацидов или антисекреторных препаратов: гидроокисей магния и алюминия, сукральфата, антагонистов  $H_2$ -рецепторов к гистамину ( $AH_2-P$ ), ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Однако на базе результатов доказательных исследований оптимальными по антисекреторной активности, скорости развития эффекта, отсутствию толерантности, безопасности и простоте применения у больных с ЖКК признаны ИПП (*уровень доказательности А*).

ИПП также являются более эффективными, чем  $AH_2-P$ , при назначении для профилактики рецидива кровотечения в стационаре. Так, для достижения рН > 6 в течение 24 ч необходимо внутривенно болюсно ввести 80 мг омепразола, далее – внутривенно капельно каждый час по 8 мг. Оказалось также, что рН > 5,5 у критически больных, даже находящихся на искусственной вентиляции легких, можно достичь введением внутрь суспензии омепразола из расчета 40 мг/сут.

В отделениях интенсивной терапии и кардиореанимации только 10% больных с обострением ИБС

получают антисекреторную терапию ранитидином. ИПП чаще не назначают.

Необходимость широкого профилактического назначения антисекреторных препаратов критически больным пациентам нередко оспаривается на том основании, что потенциально летальные кровотечения развиваются не более чем у 5–8% больных. Ощелачивание желудка у всех пациентов, во-первых, стимулирует рост грамотрицательной микрофлоры в ЖКТ и увеличивает частоту нозокомиальной пневмонии, во-вторых, обуславливает существенную экономическую нагрузку. В связи с этим некоторые авторы предлагают априори назначать стандартную антисекреторную терапию только больным, находящимся на искусственном дыхании и имеющим коагулопатию.

Однако в новейших исследованиях показано, что увеличение риска возникновения нозокомиальной пневмонии на фоне антисекреторной терапии происходит именно у больных на аппаратном дыхании. В то же время у пациентов нехирургического профиля этот риск не превышает общего для стационаров и не может служить аргументом для отказа от широкой фармакологической профилактики ЖКК с летальностью, превышающей 50%.

Решению проблемы лечения и профилактики острых эрозивно-язвенных поражений при обострении ИБС прежде всего препятствует отсутствие в практике неотложной кардиологии методики выявления и формирования групп риска развития ЖКК.

Согласно опыту систем первичной медицинской помощи в США и странах Европы этот процесс сопряжен с большими трудностями субъективного характера. По данным N.P. Lam и соавт. (1999), врачи общей практики, хирурги и анестезиологи только в общих чертах представляют проблему ОПГС и в 50% случаев не владеют навыками выполнения современных реко-

мендаций по проведению антисекреторной терапии.

У больных с острым коронарным синдромом, особенно у пожилых пациентов, риск возникновения ЖКК часто переоценивают и отказываются от проведения тромболитической и гепаринотерапии даже при относительных противопоказаниях. Около 10% больных после ОИМ не назначают АСК, мотивируя это такими относительными противопоказаниями, как перенесенное ЖКК во время ОИМ или пептическая язва в анамнезе. Однако известно, что у не получавших АСК летальность в течение года после инфаркта миокарда была в 2 раза больше, чем у получавших.

Проблема предотвращения ЖКК у больных, которым необхо-

дима терапия антиагрегантами показала решенной с появлением *клопидогреля*, эффективность которого в профилактике коронарного тромбоза оказалась сравнима с длительной терапией АСК. Рекомендации по назначению 75 мг/сут клопидогреля тем пациентам, которые не могут принимать низкие дозы АСК, были включены в национальные стандарты США.

Эти рекомендации и сегодня все еще существуют, несмотря на новейшие исследования F.K.L. Chan и соавт. (2005), убедительно показавших, что при высоком риске возникновения ЖКК длительная терапия низкими дозами АСК и 20 мг/сут эзомепразола значительно реже сопровождается

кровотечением, чем длительная терапия клопидогрелем.

С объективной точки зрения внедрение в практику протокола эффективной антисекреторной терапии больных ОИМ не требует вложения дополнительных сил и средств, поскольку доказательная база применения ИПП и препараты этого ряда являются общедоступными.

*Единственная эффективная стратегия реальной профилактики поражения гастродуоденальной слизистой оболочки – назначение антисекреторных препаратов (ИПП – омеза) тем больным и в тех клинических ситуациях, когда высок риск развития НПВП-гастропатии и (или) ЖКК.*



УДК 616.33-002.44-092:612.017.1

## Местная иммунная система и язвенная болезнь желудка

Н.Л. Денисов

Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава, Санкт-Петербург

**Цель исследования.** Изучить состояние первой (секреторный иммуноглобулин – sIgA) и второй линий местной иммунной защиты слизистой оболочки желудка (СОЖ) – IgA, IgG, лимфоплазмочитарной инфильтрации (ЛПИ), нейтрофильной инфильтрации (НИ), параметры общей иммунной системы во взаимосвязи с морфологическими изменениями СОЖ и инфекционным фактором при язвенной болезни желудка (ЯБЖ).

**Материал и методы.** Исследовали 58 пациентов, страдавших ЯБЖ. Группой сравнения являлись больные ( $n=31$ ) хроническим мультифокальным атрофическим гастритом (ХМФАТГ). Контрольную группу составили 27 практически здоровых людей. В процессе гастроскопии для определения концентрации IgA, IgG и sIgA проводились забор желудочного сока, биопсия слизистой оболочки СОЖ – антрального отдела и тела. Изучали параметры, характеризующие СОЖ: наличие и выраженность атрофии, плотность ЛПИ и НИ. Результаты оценивали в баллах от 0 до 3. Факты инфицирования и плотность обсеменения *Helicobacter pylori* оценивали в мазках-отпечатках (0–4 балла).

**Результаты.** У больных ЯБЖ отмечены высокие значения концентрации sIgA, достоверно превышавшие контрольные и более чем в 2 раза уровень данного иммуноглобулина у пациентов с ХМФАТГ (соответственно  $0,380 \pm 0,022$ ,  $0,280 \pm 0,024$  и  $0,180 \pm 0,015$  г/л). Исследование *H. pylori* при ЯБЖ, ХМФАТГ и в группе контроля продемонстрировало достоверные количественные различия как частоты выявления инфицирования СОЖ, так и плотности ее обсеменения *H. pylori* соответственно 87% и  $3,20 \pm 0,24$  балла, 94% и  $1,90 \pm 0,15$  балла, 32% и  $0,63 \pm 0,18$  балла. Данное наблюдение подтвердило развитие качественно иного состояния продукции sIgA в ответ на *H. pylori*-инфекцию при ХМФАТГ.

ЛПИ СОЖ во всех группах достоверно превышала контрольные значения. Максимальное увеличение НИ с почти 10-кратным превышением контроля ( $2,50 \pm 0,15$  и  $2,5 \pm 0,1$  против  $0,270 \pm 0,06$ ) обнаружено у больных ЯБЖ. Какого-либо влияния атрофии СОЖ на величину инфильтрации не отмечалось. Степень НИ при ХМФАТГ также превышала таковую в контроле, однако была значительно ниже (почти в 5 раз), чем при ЯБЖ с атрофией СОЖ 2–3 балла. В контрольной группе выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией sIgA и IgA в желудочном соке ( $r=0,44$ ,  $p=0,026$ ). При ХМФАТГ ( $r=0,08$ ) и ЯБЖ (в обеих подгруппах независимо от степени атрофии  $r=0,2$  и  $r=-0,04$ ) она утрачивалась. Отсутствие взаимосвязи между содержанием sIgA и IgA в группах исследования и сравнения сочеталось с отрицательной корреляционной связью между уровнями sIgA и IgG: соответственно  $r=-0,48$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,58$ ,  $p=0,04$  и  $r=-0,62$ ,  $p=0,002$ . Помимо этого для пациентов, страдавших ЯБЖ, оказалась характерной отрицательная корреляционная связь между уровнем sIgA и выраженностью НИ ( $r=-0,8$ ,  $p=0,01$  и  $r=-0,51$ ,  $p=0,01$ ).

**Выводы.** Хроническое воспаление в желудке развивается и прогрессирует при тесном взаимодействии трех основных факторов: иммунного, инфекционного и морфологического. При ЯБЖ агрессивный потенциал *H. pylori* реализуется в условиях изменений взаимоотношений между основными функциями местного иммунитета: иммунного исключения (sIgA) и иммунной элиминации СОЖ. Их активность, в свою очередь, зависит от выраженности атрофических изменений СОЖ. Изменения местного иммунитета при ЯБЖ характеризуются выраженным нарастанием активности функции иммунной элиминации в виде многократного увеличения НИ и возникновением отрицательных корреляционных связей между ней и функцией иммунного исключения. У больных ХМФАТГ, несмотря на очень высокую частоту определения *H. pylori*, наблюдается наиболее глубокая депрессия функции иммунного исключения, совмещающаяся с низкой активностью функции иммунной элиминации.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, иммунная система, язвенная болезнь желудка.

## Local immune system and peptic ulcer of the stomach

N.L. Denisov

**Aim of investigation.** To study a state of the first (*secretory immunoglobulin – sIgA*) and the second line of local immune defense of the *stomach mucosa* (SM) – IgA, IgG, *lymphoplasmacytic infiltration* (LPI), *neutrophilic infiltration* (NI), features of general immune system in relation to morphological changes of the SM and contagious factor at *peptic ulcer of the stomach* (PUS).

**Methods.** Overall 58 patients with PUS were investigated. Group of comparison included patients with *chronic multifocal atrophic gastritis* (CMAG) ( $n=31$ ). The control group included 27 generally healthy people. During gastroscopy gastric juice aspiration and SM biopsy at the antral region and body was carried out for assessment of concentration IgA, IgG and sIgA. Parameters, describing SM were studied: presence and severity of atrophy, LPI and NI density. Results were estimated from 0 to 3 points. Presence of infection and density of *Helicobacter pylori* contamination was estimated in smears-impreses (0 to 4 points).

**Results.** PUS patients demonstrated high levels of sIgA concentration, significantly exceeding control and over 2 times higher than level of this immunoglobulin at patients with CMAG ( $0,380\pm 0,022$ ,  $0,280\pm 0,024$  and  $0,180\pm 0,015$  g/l respectively). *H. pylori* investigation at PUS, CMAG and in control group has shown significant quantitative differences both in frequency of SM infection, and in density of *H. pylori* contamination as 87 % and  $3,20\pm 0,24$  points, 94% and  $1,90\pm 0,15$  points, 32% and  $0,63\pm 0,18$  points respectively. This observation has confirmed development of different state of sIgA production in response to *H. pylori*-infection at CMAG.

LPI of the SM in all groups significantly exceeded control values. Maximal 10-fold increase over control ( $2,50\pm 0,15$  and  $2,5\pm 0,1$  vs  $0,270\pm 0,06$ ) was revealed at PUS patients. No effect of SM atrophy on the level of infiltration was found. The NI level at CMAG also exceeded that in control group, however it was considerably (almost 5-fold) lower than at PUS with 2–3 point SM atrophy. Positive correlation between sIgA and IgA concentration in gastric juice ( $r=0,44$ ,  $p=0,026$ ) was revealed in the control group. At CMAG ( $r=0,08$ ) and PUS (in both subgroups irrespective of atrophy degree  $r=0,2$  and  $r=-0,04$ ) it was lost. Absence of interrelation between sIgA and IgA contents in main group and comparison group was accompanied by negative correlation between sIgA and IgG levels:  $r=-0,48$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,58$ ,  $p=0,04$  and  $r=-0,62$ ,  $p=0,002$  respectively. Besides, negative correlation between sIgA level and NI severity ( $r=-0,8$ ,  $p=0,01$  and  $r=-0,51$ ,  $p=0,01$ ) was typical for PUS patients.

**Conclusion.** Chronic inflammation in the stomach develops and progresses at close interaction of three major factors: immune, contagious and morphological. At PUS *H. pylori* aggressive potential is realized at the state of altered mutual relations between basic functions of local immunodefence: immune exception (sIgA) and immune elimination of the SM. Their activity, in turn, depend upon severity of SM atrophy. Changes of local immunodefence at PUS are characterized by strong increase of activity of immune elimination function as manifold increase in NI and development of negative correlations between NI and immune exception function. At patients with CMAG, despite of very high frequency of *H. pylori* infection, ferment depression of immune exception function, combined with low activity of immune elimination function is observed.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, immune system, peptic ulcer of the stomach.



еоднократные обращения исследователей к инфекционной теме с целью раскрытия причин возникновения хронического воспаления и язв в желудке и двенадцатиперстной кишке увенчались в 1983 г. открытием J.R. Warren и В.J. Marshall *Helicobacter pylori*. Признание роли инфекционного фактора в этиологии хронических заболеваний желудка в очередной раз подтвердило актуальность исследований как общей, так и местной иммунной системы при различных нозологических формах патологии пищеварительного тракта [2, 4, 6].

Эффективная защита слизистой оболочки определяется сбалансированным ответом всех звеньев местного иммунитета. Однако ведущим фактором, по мнению всех исследователей, является *секреторный иммуноглобулин А (sIgA)* [1, 6, 7]. Недостаточность sIgA влечет за собой колонизацию слизистых оболочек микробами [5, 8] и, как следствие, повышение нагрузки на вторую линию защиты [10, 11].

Общепризнанной концепции, объясняющей причину снижения концентрации sIgA, нет. Возникновение локального дефицита sIgA возможно на фоне ускоренного

обновления эпителиального пласта с одновременным снижением клеточной дифференцировки [3]. Отмечено, что в ответ на длительное или рецидивирующее повреждение *слизистая оболочка желудка (СОЖ)* реагирует усиленной продукцией слизи синхронно с увеличением синтеза sIgA покровным эпителием.

Приведенные результаты исследований приобретают особое значение в свете доказанных фактов, указывающих на избирательную возможность *H. pylori* прикрепляться к определенным участкам эпителиоцитов с малым коли-

чеством микроворсинок и не покрытых слоев слизи [4].

Более того, в современных исследованиях различная патогенность *H. pylori* уже объясняется не только особенностями бактерии, но и состоянием иммунной системы [8, 9]. При этом низкая концентрация sIgA сопровождается более частой выявляемостью язвы желудка и более высоким индексом воспаления в СОЖ.

Напротив, высокие концентрации IgA соответствуют менее выраженным признакам метаплазии СОЖ и низкой продукцией ИЛ-1 и ИЛ-8 на местном уровне [11]. В унисон с приведенными данными звучат результаты работы G. Etolhi и соавт. [7]. Они установили, что уровень sIgA у пациентов с более высокой плотностью лимфоплазмочитарной инфильтрацией (ЛПИ) СОЖ был меньше, чем при средней или слабой ее выраженности.

Таким образом, можно предположить, что развитие воспалительных изменений в СОЖ связано с несостоятельностью первой линии защиты и отражает процесс инвазии *H. pylori* при язвенной болезни желудка (ЯБЖ).

**Цель исследования:** изучить состояние первой (sIgA) и второй линий местной иммунной защиты СОЖ – IgA, IgG, ЛПИ и нейтрофильной инфильтрации (НИ) СОЖ, параметры общей иммунной системы во взаимосвязи с морфологическими изменениями СОЖ и инфекционным фактором при ЯБЖ.

### Материал и методы исследования

Исследовали 58 пациентов, страдавших ЯБЖ. Группой сравнения являлся 31 больной хроническим мультифокальным атрофическим гастритом (ХМФАТГ). Контрольную группу составили 27 человек – практически здоровых. В процессе гастроскопии получали желудочный сок и выполняли биопсию СОЖ антрального отдела и тела. Изучали параметры, харак-

теризующие СОЖ: наличие и выраженность атрофии ЛПИ и НИ. Результаты оценивали в баллах от 0 до 3. Факт инфицирования и плотность обсеменения *H. pylori* оценивали в мазках-отпечатках (0–4 балла).

Во время гастродуоденоскопии путем прицельной аспирации из полости желудка получали 200–300 мкл желудочного сока, в котором определяли концентрацию IgA, IgG и sIgA.

### Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении концентрации sIgA в желудочном соке при ЯБЖ и ХМФАТГ выявлены достоверные ее различия как между группой исследования и сравнения, так и контроля. У больных ЯБЖ концентрации sIgA была достоверно выше, чем в контроле, а при ХМФАТГ – достоверно ниже соответственно  $0,380 \pm 0,022$  и  $0,180 \pm 0,015$  г/л, в контроле –  $0,280 \pm 0,024$  г/л.

Разделение больных ЯБЖ по признаку выраженности атрофических изменений в антральном отделе желудка соответственно 0–1 и 2–3 балла позволило выявить тенденцию к снижению концентрации sIgA ( $0,410 \pm 0,039$  и  $0,370 \pm 0,019$  г/л). Концентрация sIgA у больных ХМФАТГ, характеризующегося глубокими атрофическими изменениями СОЖ, была более чем в 2 раза ниже, чем в обеих подгруппах ЯБЖ.

Исследование геликобактерной инфекции при ЯБЖ, ХМФАТГ и в группе контроля продемонстрировало достоверные количественные различия как частоты выявления инфицирования СОЖ, так и плотности ее обсеменения *H. pylori* соответственно 87% и  $3,20 \pm 0,24$  балла, 94% и  $1,90 \pm 0,15$  балла, 32% и  $0,63 \pm 0,18$  балла. Данное наблюдение подтвердило развитие качественно иного состояния продукции sIgA в ответ на *H. pylori*-инфекцию при ХМФАТГ.

Содержание в желудочном соке IgA и IgG в обеих группах было достоверно выше, чем в контроле. Увеличение уровней IgA и IgG зависело от степени атрофии СОЖ. У больных ЯБЖ их величины были значительно выше, у пациентов с ХМФАТГ ( $0,120 \pm 0,013$  и  $0,170 \pm 0,013$  г/л против  $0,080 \pm 0,009$  и  $0,11 \pm 0,01$  г/л).

ЛПИ СОЖ во всех группах достоверно превышала контрольные значения. Более разнообразные изменения наблюдались в плотности НИ в зависимости от глубины атрофии СОЖ. Максимальное увеличение НИ с почти 10-кратным превышением контроля ( $2,50 \pm 0,15$  и  $2,5 \pm 0,1$  против  $0,27 \pm 0,06$ ) было обнаружено у больных ЯБЖ. Какого-либо влияния атрофии СОЖ на величину инфильтрации не отмечалось. Особый интерес вызвала оценка НИ при ХМФАТГ, где ее значение хотя и превышало такое в контроле, однако было значительно ниже (приблизительно в 5 раз), чем при ЯБЖ с атрофией СОЖ 2–3 балла.

При анализе корреляционных связей внутри групп и в контроле выявлен ряд взаимосвязанных изменений некоторых показателей местного иммунитета как у практически здоровых людей, так и при хронических заболеваниях желудка.

В контрольной группе получена положительная корреляционная связь между концентрацией sIgA и IgA в желудочном соке ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,026$ ). При ХМФАТГ ( $r = 0,08$ ) и ЯБЖ (в обеих подгруппах независимо от степени атрофии  $r = 0,20$  и  $r = -0,04$ ) она утрачивалась.

Отсутствие взаимосвязи между уровнями sIgA и IgA в группах исследования и сравнения сочеталось с отрицательной корреляционной связью между содержанием sIgA и IgG соответственно  $r = -0,48$ ,  $p = 0,008$ ,  $r = -0,58$ ,  $p = 0,04$  и  $r = -0,62$ ,  $p = 0,002$ . Помимо этого для пациентов, страдавших ЯБЖ, оказалась характерной отрицательная корреляционная связь между концентрацией sIgA и выраженностью НИ ( $r = -0,8$ ,  $p = 0,01$  и  $r = -0,51$ ,  $p = 0,01$ ).

## Выводы

1. Развитие и прогрессирование хронического воспаления в желудке происходит при тесном взаимодействии трех основных факторов – иммунного, инфекционного и морфологического.

2. При ЯБЖ агрессивный потенциал *H. pylori* реализуется в усло-

виях ослабления функции иммунного исключения местного иммунитета СОЖ (sIgA), активность которой, в свою очередь, зависит от выраженности атрофических изменений СОЖ.

3. Изменения местного иммунитета при ЯБЖ характеризуются выраженным нарастанием активности функции иммунной элиминации (НИ).

4. У больных ХМФАТГ, несмотря на очень высокую частоту выявления *H. pylori*, наблюдается наиболее глубокая депрессия функции иммунного исключения, совмещающаяся с низкой активностью функции иммунной элиминации.

## Список литературы

1. Денисов Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (хронического энтерита и хронического колита): Дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1990. – 177 с.

2. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной. – М.: Трида-Х, 1999. – С. 29–45.

3. Кононов А.В. Структурные эквиваленты местного иммунитета и регенерации в морфогенезе хронического воспаления слизистых оболочек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1990. – 40 с.

4. Покровский В.И., Бондаренко В.М. Язвенная болезнь желудка и двенадцати-

перстной кишки в аспекте клеточной теории иммунитета И.И. Мечникова // Журн. микробиол. – 1995. – № 3. – С. 32–36.

5. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система и заболевания желудочно-кишечного тракта // Вестн. РАМН. – 1997. – № 11. – С. 13–17.

6. Brandtzaeg P., Valnes K., Scott H. et al. The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 20, suppl. 114. – P. 17–38.

7. Etolhi G., Dawodu J.B., Gemmell C.S. et al. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori* – specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 96, № 4. – P. 409–414.

8. Nagura H., Ohtani H. Mucosal immune system and mucosal inflammation // Bioregulation and its disorders in the gastroin-

testinal tract. – Tokyo: Blackwell Science, 1998. – P. 95–104.

9. Watanabe T., Goto H., Arisawa T. et al. Relationship between local immune response of *Helicobacter pylori* and the diversity of disease: investigation of *Helicobacter pylori* – specific IgA in gastric juice // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 12, № 9–10. – P. 660–665.

10. Yun C.H., Lundgren A., Azem J. et al. Natural killer cells and *Helicobacter pylori* infection: bacterial antigens and interleukin-12 act synergistically to induce gamma interferon production // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73, № 3 – P. 1482–1490.

11. Zhang Q.B., Etolhi G., Dawodu J.B. et al. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori* – specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 96, № 4. – P. 409–414.

УДК (616.36-002.12:578)-07-074

# Человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С, инфицированных не 1-м генотипом вируса

И.Г. Никитин<sup>1</sup>, Л.М. Гогова<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, М.П. Прушковская<sup>2</sup>, В.А. Кисляков<sup>1</sup>, М.В. Самойлов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет, Росздравсоцразвития,

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук

**Цель исследования.** Оценить эффективность и профиль безопасности препарата лейкоцитарного альфа-интерферона «Альфаферон» у пациентов с не 1-м генотипом *hepatitis C virus* (HCV) в составе комбинированного противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С (ХГ С).

**Материал и методы.** Диагностика ХГ С осуществлялась с помощью стандартного набора биохимических, вирусологических и гистологических методов исследования. В 1-ю группу пациентов, в которой использовался *альфаферон*, вошли 23 больных (18 мужчин и 5 женщин в возрасте от 21 до 48 лет). Во 2-ю группу включены 25 пациентов (13 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 33 лет); в ней в качестве препарата сравнения применялся интерферон альфа-2b «*Реаферон*».

Доза альфа-интерферона в обеих группах составила 6 МУ ежедневно в сочетании с рибавирином. Данная доза и режим введения выбраны не случайно, поскольку во многом мы ориентировались на аналогичные исследования за рубежом, где основной аргумент подобного терапевтического режима рассматривался как максимально приближенный к профилю пегилированных интерферонов. В ряде исследований действительно продемонстрировано, что ежедневный режим введения альфа-интерферона обеспечивает более стабильную концентрацию его в течение суток. Курс лечения составил 6 мес с последующим полугодовым периодом наблюдения.

**Результаты.** Частота устойчивого вирусологического ответа составила соответственно 16/23 (69%) в 1-й группе и 15/25 (60%) – во 2-й ( $p < 0,05$ ). Отмечено существенное снижение качества жизни пациентов уже на 3-й неделе лечения у пациентов 2-й группы (*Quality whorsening points* –  $25,6 \pm 1,5$  – сохранялся в этих пределах до конца лечения). В то же время у больных 1-й группы 20-балльный лимит преодолен лишь к 6-й неделе лечения (*Quality whorsening points* –  $20,8 \pm 1,3$ ). К 12-й неделе этот показатель в среднем не превышал 16 баллов.

**Выводы.** Применение лейкоцитарного препарата альфа-интерферона «Альфаферон» в составе комбинированного лечения пациентов с не 1-м генотипом HCV ассоциировано с хорошим уровнем переносимости, клинической эффективности, безопасности и достоверно меньшей частотой развития побочных эффектов, чем при использовании генно-инженерного аналога.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, лейкоцитарный альфа-интерферон, лечение, побочные эффекты.



## Human leukocytic interferon-alpha in combined therapy of chronic hepatitis C, with non-1st virus genotype

I.G. Nikitin, L.M. Gogova, I.Ye. Baykova, M.P. Prushkovskaya,  
V.A. Kislyakov, M.V. Samoylov

**Aim of investigation:** evaluation of efficacy and safety profile of leukocytic interferon-alpha «Alfaferone» in patients with non-1st genotype *hepatitis C virus* (HCV) within combined antiviral treatment of *chronic hepatitis C* (CH C).

**Methods.** Diagnostics of CH C was carried out by standard panel of biochemical, virologic and histological methods of investigation. The 1st group of patients in which Alfaferone was used, included 23 patients (18 men and 5 women, in the age of 21 to 48 years). The 2nd group included 25 patients (13 men and 12 women, in the age of 18 to 33 years); these patients received interferon alpha-2b «Reaferon» as comparison drug.

The dose of interferon alpha in both groups was 6 MU daily in combination to ribavirin. This dose and application mode were chosen not casually, as in many respects we were basing on similar studies abroad, where similar treatment mode was considered as the most close to pegylated interferons profile. In series of studies it is actually shown, that the daily mode of administration of interferon alpha provides more stable concentration during a day. Duration of treatment was 6 months-long with subsequent 6 month monitoring.

**Results.** Frequency of sustained virologic response was 16/23 (69%) in the 1st group and 15/25 (60%) – in the 2nd ( $p < 0,05$ ). Essential decrease of quality of life of patients was found already on 3rd week of treatment in patients of the 2nd group (Quality worsening points –  $25,6 \pm 1,5$ ) and was preserved at this level up to the end of treatment. At the same time in patients of the 1st group the 20-point limit was exceeded only by the 6th week of treatment (Quality worsening points –  $20,8 \pm 1,3$ ). By the 12th week this score did not exceed 16 points on the average.

**Conclusions.** Application of leukocytic interferon alpha – «Alfaferone» within combined treatment of patients with non-1st HCV genotype is associated with good level of tolerability, clinical efficacy, safety and significantly lower frequency of side effects, than application of genetic engineered analogue.

**Key words:** chronic hepatitis C, leukocytic alpha-interferon, treatment, side effects.



момента открытия *вируса гепатита С* (HCV) Houghton и соавт. в 1989 г. стала чрезвычайно интенсивно развиваться фармакотерапия больных *хроническим гепатитом С* (ХГ С), поскольку наряду с чисто клиническими и рутинными лабораторными показателями, по результатам которых традиционно оценивали эффективность лечения, появились и специфические вирусологические маркеры.

Со времени первого использования альфа-интерферонов как этиотропного и патогенетического средства лечения ХГ С прошло немногим менее 20 лет. Много это или мало? По-видимому, однозначно ответить на этот вопрос нельзя.

Изучение тонкой биологии вируса за это время позволило существенно расширить наши представления о патогенетической терапии больных ХГ С: стало очевидно, что лечение такой категории пациентов

должно быть многокомпонентным, направленным на блокаду различных механизмов репликации РНК HCV (HCV RNA). И если в лечении ХГ В стала наступать «безинтерфероновая» эра с перспективой использования современных нуклеозидных аналогов, то альтернативы альфа-интерферону в лечении ХГ С пока не предвидится.

В ближайшие 5 лет ожидается инициация нескольких сотен клинических испытаний, где в качестве перспективных средств лечения ХГ С планируется использование специфических блокаторов репликации HCV RNA. Однако дизайн этих исследований таков, что совершенно отчетливо очерчивается принцип терапии будущего: новый препарат с обязательной связкой «пегилированный альфа-интерферон + рибавирин».

Таким образом, альфа-интерфероны пока остаются основным средством этиопатогенетического лечения ХГ С.

В настоящее время четко определены стандарты терапии ХГ С, согласно которым предпочтительнее использовать пегилированные альфа-интерфероны в комбинированном лечении. Данная терапия весьма дорогая, но, по данным многочисленных исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, является и наиболее эффективной.

В связи со значительной модернизацией этиопатогенетического лечения ХГ С справедливо возникает вопрос: «А есть ли сегодня место для «стандартных» интерферонов в комбинированном лечении гепатита С?».

Очевидно, что это особые группы пациентов, у которых комбинированное лечение с использованием пегилированных интерферонов сопряжено с высоким риском осложнений: пациенты на поздних стадиях болезни (в случае развития осложнений можно быстро отменить терапию и минимизировать

побочные эффекты), острый гепатит С (использование «стандартных» альфа-интерферонов почти узаконено), пациенты с не 1-м генотипом вируса, у которых применение «стандартных» альфа-интерферонов в составе комбинированного лечения характеризуется высокой эффективностью.

Во многих странах, где отсутствуют государственные программы поддержки, данные схемы лечения распространены весьма широко.

Коммерческий спектр альфа-интерферонов обширен, но с точки зрения биологии эти препараты можно разделить на 2 группы:

- 1) генно-инженерные, или синтетические;
- 2) человеческие, или лейкоцитарные.

В России из генно-инженерных препаратов официально зарегистрированы и разрешены к использованию следующие препараты: интерферон альфа-2а (*роферон А*), интерферон альфа-2b (*интрон А*, *реаферон*, *реальдирон*) и лейкоцитарный интерферон альфа n (*альфаферон*).

Биологическое действие этих препаратов хорошо известно. Все они обладают как прямым противовирусным действием, так и антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами. Так сложилось, что в силу разных причин наиболее доступным для терапии ХГ С остается отечественный препарат интерферон альфа-2b – *реаферон*.

Результаты многочисленных исследований и собственного опыта свидетельствуют, что использование данного препарата в составе комбинированного лечения у пациентов с 1-м генотипом HCV сопряжено с невысокой эффективностью и значительной вероятностью развития рецидива.

В лечении пациентов с не 1-м генотипом HCV этот препарат может применяться в составе комбинированной терапии. Успехи комбинированной терапии ХГ С во многом зависят от побочных эффектов, в том числе вызванных не-

посредственно интерферонами. Эти побочные эффекты существенно определяют качество жизни в процессе лечения и приверженность к терапии.

Опубликованы некоторые данные, хотя и немногочисленные, оценивающие частоту развития специфических нейтрализующих антител к различным вариантам альфа-интерферона. Именно в результате этого феномена при устранении влияния всех иных неблагоприятных факторов противовирусная терапия может оказаться несостоятельной. Продемонстрировано, что наименьшая частота образования нейтрализующих антител к интерферону ассоциирована с использованием лейкоцитарного, или нативного альфа-интерферона.

Как уже отмечено, в нашей стране официально зарегистрирован и разрешен к использованию, в том числе и для лечения хронических вирусных гепатитов, лекарственный препарат альфа-интерферона, полученный из нормальных лейкоцитов человека – *альфаферон* (ООО «Альфа Вассерманн»). Препарат состоит из различных подтипов альфа-интерферона, что обеспечивает выраженный биологический эффект.

**Целью настоящего исследования** явились оценка эффективности и профиль безопасности препарата «Альфаферон» у пациентов с не 1-м генотипом HCV в составе комбинированного противовирусного лечения.

В качестве сравнения выбран отечественный препарат интерферона альфа-2b «*Реаферон*». И *альфаферон*, и *реаферон* использовались в составе комбинированного лечения в сочетании с отечественным аналогом рибавирина препаратом «*Рибамидил*».

Группа сравнения с использованием отечественных препаратов во многом сформировалась из-за наиболее высокой доступности для пациентов, то есть наиболее низкой курсовой стоимости лечения. В 1-й группе пациентов ( $n=23$ ) использовался альфаферон (18 муж-

чин и 5 женщин в возрасте от 21 до 48 лет); во 2-й группе ( $n=25$ ) – *реаферон* (13 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 33 лет).

После стандартного динамического обследования, включавшего пункционную биопсию печени на старте лечения, у всех пациентов диагностирован ХГ С, ассоциированный с не 1-м генотипом HCV. Были исключены тезауризмозы. Пациенты обследованы на наличие специфических аутоантител, исследовались уровни тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Данные распределения пациентов по активности АлАТ, генотипу HCV, результатам пункционной биопсии печени, степени виремии, полу и возрасту представлены в табл. 1.

Оценивая результаты, представленные в табл. 1, следует отметить, что практически по всем анализируемым параметрам группы были сопоставимыми, а значит, отвечали принципам репрезентативности. Однако у пациентов 2-й группы отсутствовали представители, имевшие F<sub>3</sub> степень фиброза. В этой же группе оказался несколько ниже *индекс массы тела* (ИМТ). Мы объяснили для себя это преимущественно более молодым возрастом данной группы больных.

Всем пациентам обеих групп была назначена терапия: альфа-интерфероны в дозе 6 MU ежедневно в сочетании с рибавирином, дозированным по массе тела. Целесообразность использования именно этой дозы и режима введения (ежедневного) базировалась на ряде фармакокинетических исследований, в которых отмечено, что данный вариант использования альфа-интерферонов ассоциирован с наиболее стабильной его концентрацией в сыворотке крови в течение суток.

Общая продолжительность лечения составила 6 мес с последующим полугодовым периодом наблюдения.

Использовались стандартные параметры наблюдения в процессе лечения: исследование клиниче-

Таблица 1. Данные клинико-инструментального обследования и половозрастная характеристика пациентов, включенных в исследование

Анализируемый параметр	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 25
Средний возраст (лет), $\bar{x} \pm m_x$	34,5±2,1	25,5±1,9
Уровень АлАТ (IU/l), $\bar{x} \pm m_x$	84,6±16,4	74,2±19,1
Генотип 2 (человек)	8	6
Генотип 3 (человек)	15	19
<i>Пункционная биопсия печени</i>		
Индекс фиброза (METAVIR):		
F <sub>0</sub>	3	2
F <sub>1</sub>	2	3
F <sub>2</sub>	14	20
F <sub>3</sub>	4	0
Индекс гистологической активности:		
A <sub>1</sub>	12	10
A <sub>2</sub>	10	15
A <sub>3</sub>	1	0
Степень вирусемии:		
низкая	9	7
умеренная	6	11
высокая	8	7
Протромбиновый индекс, %		
( $\bar{x} \pm m_x$ )	89,4±1,0	91,5±1,1
Альбумин сыворотки, г/л		
( $\bar{x} \pm m_x$ )	51,4±2,5	52,4±1,84
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		
	24,4±4,6	22,3±1,2

Таблица 2. Динамическое обследование выделенных групп пациентов в процессе комбинированного лечения и в конце периода наблюдения

Анализируемый параметр	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 25
Досрочное прекращение терапии	1 (на 6-й неделе)	3 (2 пациента на 4-й неделе, 1 - на 8-й)
4-я неделя терапии:		
HCV RNA - отрицательная	4	3
АлАТ ≤ N	6	5
12-я неделя терапии:		
HCV RNA - отрицательная	19	17
АлАТ ≤ N	20	21
УВО, абс. число (%)		
применительно к завершившим лечение	16/22 (72)	15/22 (68)
применительно к общему количеству пациентов группы	16/23 (68)	15/25 (60)

ского и биохимического анализов крови один раз в 2 нед в первые 2 мес лечения, затем ежемесячно.

Уровни вирусемии оценивались на 4-й и 12-й неделях лечения (табл. 2).

На 12-й неделе лечения оценивался так же уровень *тиреотропного гормона* (ТТГ) и *свободного тироксина* (fT<sub>4</sub>), а качество жизни пациентов – по шкале QLSP (Henders R. et al., 2004).

Анализируя результаты динамического лечения в его процессе, следует отметить практически одинаковую частоту достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) в обеих группах (72% vs 68%; p > 0,05). Однако, экстраполируя результаты терапии на общее количество пациентов, включенных в исследование, частота УВО составила соответственно 16/23 (69%) в 1-й группе и 15/25 (60%) – во 2-й (p<0,05).

Следует отметить, что все пациенты с генотипом 2 HCV оказались в группе со стойким вирусологическим ответом, а у пациентов, не продемонстрировавших УВО, были только пациенты с генотипом 3 HCV. Данная разница в результатах реализуется в основном за счет тех пациентов, которые выбыли из терапии в более ранние сроки.

В 1-й группе досрочное прекращение терапии связано с развитием у пациента острого аппендицита, осложненного разлитым перитонитом.

Во 2-й группе во всех случаях была тяжелая депрессия, несовместимая, по мнению психиатра-консультанта, с продолжением лечения.

Опросник качества жизни пациентов, используемый в процессе противовирусной терапии, продемонстрировал существенное его снижение уже на 3-й неделе лечения у пациентов 2-й группы (*Quality whorsening points* 25,6±1,5 – сохранялся в этих пределах до конца лечения). В то же время у пациентов 1-й группы 20-балльный лимит был преодолен к 6-й неделе лечения (*Quality whorsening points* – 20,8±1,3). К 12-й неделе этот показатель в среднем не превышал 16 баллов.

Другие известные побочные эффекты, зарегистрированные и свя-

Таблица 1. Побочные эффекты, связанные с использованием альфа-интерферона у пациентов, абс. число

Побочные эффекты	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 25
Потребовавшие отмены лечения	1/23	3/25
Гриппоподобный синдром после 4–5-й инъекции	4/23	12/25
Кожный зуд	3/23	8/25
Гематологическая токсичность	4/23	9/25
Агрессивность, раздражительность, снижение концентрации внимания	5/23	12/25
Бессонница	5/23	11/25
Выпадение волос	2/23	6/26

занные с лечением, представлены в табл. 3.

Полученные данные демонстрируют, что использование генно-инженерного интерферона сопряжено с достоверно большей частотой известных побочных эффектов, чем при применении альфа-интерферона, полученного из нормальных лейкоцитов человека. В нашем исследовании именно эта причина послужила причиной столь существенной разницы в достижении УВО, хотя, казалось бы, в обеих группах использовалась практически одинаковая схема лечения.

Приверженность пациента к лечению – одно из основных правил достижения максимально возможной частоты УВО. Переносимость препарата, качество жизни в процессе лечения и в конечном счете целевой результат терапии существенно зависят от выбора «стандартного» альфа-интерферона. Это особенно актуально при лечении онкологических пациентов, у

которых дозы альфа-интерферона могут составлять до 18 МУ/сут (меланомы, гипернефроидный рак и другие болезни).

Известно, что частота побочных эффектов альфа-интерферона имеет дозозависимый характер. В этих ситуациях сохранение приемлемого качества жизни и сохранение психологического равновесия имеют очень важное значение.

Мы не изучали взаимосвязи достижения УВО, частоты и интенсивности образования специфических нейтрализующих антител к альфа-интерферонам. С одной стороны, данный вопрос не был задачей настоящего исследования, а с другой, – это чрезвычайно сложная в техническом исполнении задача, поскольку до сих пор не стандартизованы методы детекции антител (именно нейтрализующих, а не общих, которые часто выдают за нейтрализующие!).

Упомянутой проблеме посвящено не очень много работ. Однако в

ряде исследований, пусть и не крупномасштабных, показана возможность достижения положительной динамики у пациентов с ХГ С, не «отвечивших» на предыдущее лечение с использованием генно-инженерных «стандартных» интерферонов.

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что применение препарата лейкоцитарного альфа-интерферона «Альфаферон» в составе комбинированного лечения пациентов с не 1-м генотипом HCV ассоциировано с хорошим уровнем переносимости, клинической эффективности и безопасности, достоверно меньшей частотой развития побочных эффектов, чем при использовании генно-инженерного аналога.

Сохранение значительно более высокого качества жизни пациентов с ХГ С с не 1-м генотипом HCV на фоне использования альфаферона ассоциируется с достоверно большей частотой достижения УВО.

По нашему мнению, использование альфаферона должно быть предпочтительным в тех случаях, когда изначально предполагается использование «стандартных» аналогов интерферона:

- пациенты с субкомпенсированным циррозом печени;
- ожидающие трансплантацию;
- онкологические больные, в состав специфической химиотерапии которых включены альфа-интерфероны;
- пациенты с не 1-м генотипом HCV.

### Список литературы

1. Brtolino P., Bowen D.G., McCaughan C.W. Adaptive immune response in acute and chronic hepatitis C virus infection // Nature. – 2005. – Vol. 436. – P. 946 – 952.
2. Grakoui A. Hepatitis C virus infection: how does the host respond? // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2004. – Vol. 436. – P. 939–945.
3. Edlin B.R., Kresina T.F., Raymond D.B. Overcoming barriers to prevention, care and treatment of hepatitis C // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. S276 – S285.

4. Ishikata N., Goischi R. Quality of life among the patients with chronic viral hepatitis C treated by different types of interferon-alfa // Nippon J. Hepatol. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 43. – P. 342–354.
5. Hayasaka S., Fuji M., Yamamoto Y. Interferon-alfa treatment among the patients with chronic viral hepatitis C: pharmacokinetic comparison of two regimens – daily or 3 times weekly? // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 42. – P. 181–187.
6. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2001. – Vol. 345. – P. 41–52.

7. Lindsay K.L., Davis G.L., Schiff E.R. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. Hepatitis Interventional Therapy Group // Hepatology. – 2001. – Vol. 24. – P. 1034–1040.
8. Koff R.S., Wu G.Y. Chronic viral hepatitis: diagnosis and therapeutics. – Humana Press, 2003.
9. Suzuki T., Aizaki H., Murakami K. Molecular biology of hepatitis C virus // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 411–423.

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

С.А. Воробьев – **Клинические и морфофункциональные особенности хронического гастрита, ассоциированного с железодефицитной и В<sub>12</sub>-дефицитной анемией.**

S.A.Vorob'yev – **Clinical and morphofunctional features of chronic gastritis associated with iron-deficient and В<sub>12</sub>- deficient anemia (The theses for MD degree)**

**Цель исследования** – выяснить особенности хронического гастрита (ХГ), протекающего на фоне железодефицитной (ЖДА) и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии (В<sub>12</sub>ДА), определить значение характера и выраженности анемического синдрома, состояния конечного кровотока в слизистой оболочке желудка, обсемененности ее мукозной микрофлорой на формирование гастритического процесса.

Обследовано 172 больных ХГ. У 79 болезнь сочеталась с ЖДА, у 33 – с В<sub>12</sub>ДА. У 60 больных гастритический процесс протекал на фоне нормальных показателей крови и отсутствия данных за малокровие в анамнезе.

Для подтверждения ХГ проводили эзофагогастродуоденофиброскопию и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка по визуально-аналоговой шкале Сиднейской модификационной системы. *Helicobacter pylori* и других представителей мукозной микрофлоры выявляли в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка, окрашенных по Граму. Уреазную активность микроорганизмов определяли с помощью Хелпил-теста. Кислотообразующую функцию желудка исследовали по методике базальной топографической рН-метрии по протяженности желудка (В.Н.Чернобровый, 1990) на аппарате АИГМ-01.

Пепсиногенообразующая функция желудка оценивалась по концентрации пепсиногена плазмы крови, а гастромукопротеидообразующая – по содержанию фукозы сыворотки крови. Структуру и микрогемодиализацию слизистой оболочки желудка изучали по количественно-качественным критериям ее оценки.

Клинические и морфофункциональные особенности ХГ, протекавшего на фоне анемии, во многом обуславливались его характером и степенью тяжести.

ХГ, ассоциированный с ЖДА, имел неатрофический и очаговый атрофический характер с преимущественным поражением только антрального, реже одновременно антрального и фундального отделов желудка. ХГ, протекавший на фоне В<sub>12</sub>ДА, был очаговым или распространенным атрофическим с преимущественно сочетанным поражением антрального и фундального отделов желудка.

Для ХГ на фоне анемического синдрома характерно снижение кислото-, пепсиногено- и гастромукопротеидообразующей функции желудка, особенно выраженное при сочетании его с В<sub>12</sub>ДА.

У больных ХГ, ассоциированным с ЖДА и В<sub>12</sub>ДА, по мере прогрессирования анемического синдрома возрастает частота атрофии и выраженной секреторной недо-

статочности слизистой оболочки желудка, снижается частота эрозивно-воспалительных ее изменений. Реже регистрируются абдоминальные боли и с симптомами желудочной и кишечной диспепсии.

Основой развития морфофункциональных изменений желудка при ХГ на фоне анемического синдрома помимо тканевой гипоксии являются выраженные расстройства микрогемодиализации в его слизистой оболочке. Они проявлялись отеком и геморрагиями в периваскулярной ткани, расширением венул и сужением артериол, стазом, агрегацией клеток крови, редко микротромбозами, запустеванием или плазматизацией микрососудов. Для ХГ, сочетавшегося с ЖДА, характерны преимущественно сосудистые и внутрисосудистые изменения конечного кровотока, а для ХГ на фоне В<sub>12</sub>ДА – периваскулярные.

ХГ, протекавший на фоне ЖДА и В<sub>12</sub>ДА, в отличие от ХГ без сопутствующего малокровия характеризовался малой обсемененностью слизистой оболочки желудка мукозной микрофлорой. Чаще выявлялись единичные скопления стафилококков, стрептококков, лакто- и энтеробактерий и их сочетания. *H. pylori* регистрировался в 25,31% случаев на фоне ЖДА и в 18,18% – на фоне В<sub>12</sub>ДА, а положительный уреазный тест – соответственно в 30,37 и 24,24%.



ХГ, ассоциированный с анемическим синдромом, нередко имел бессимптомное течение. В большинстве случаев проявлялся сочетанием симптомов желудочной и кишечной диспепсии, значительно реже – абдоминальными болями. Абдоминальные боли при ХГ на фоне ЖДА были тупыми, ноющими, локализовались в эпигастральной области, часто после приема пищи.

Синдром желудочной диспепсии проявлялся в основном тяжестью, переполнением и вздутием в эпигастрии после еды, отрыжкой, изжогой, а синдром кишечной диспепсии – метеоризмом, реже неустойчивым стулом и запорами. При ХГ, ассоциированном с  $V_{12}$ ДА, абдоминальные боли были тупыми,

распирающими, захватывали весь эпигастрий. Как правило, они не обуславливались приемом пищи. Желудочная диспепсия в большинстве случаев проявлялась снижением аппетита вплоть до анорексии, тошнотой и тяжестью в эпигастрии, а кишечная – метеоризмом и запорами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления ХГ, эндоскопические и гистологические изменения слизистой оболочки, секреторная функция желудка на фоне ЖДА и  $V_{12}$ ДА имеют различия, которые могут служить критериями оценки особенностей гастритического процесса, характера и тяжести анемического синдрома, выбора лечебного питания и

медикаментозной терапии данного контингента больных.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор **В.В. Чернин.**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор **В.А. Соловьев.**

**Дата защиты:** 27.10.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии.

Е.В. Комарова – **Хронический запор у детей: медицинские и социальные проблемы.**Ye.V. Komarova – **Chronic constipation at children: medical and social issues***(The theses for PhD degree)*

**Цель работы** – определить медицинские и социальные аспекты *хронического запора (ХЗ)* у детей для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

В исследовании участвовали 887 детей разных возрастных групп. Частоту ХЗ определяли на основании специально разработанной анкеты у детей с различными формами патологии, госпитализированных в клинические отделения ГУ Научного центра здоровья детей РАМН и ГУЗ Иркутской государственной областной детской клинической больницы.

Критерием диагностики ХЗ являлось нарушение функции кишечника, выражавшееся в возрастном урежении ритма дефекации, его затруднении, ощущении неполного опорожнения и плотного или бугорчатого характера кала. При оценке ритма дефекаций учитывались индивидуальные особенности выделительной функции толстой кишки, характерные для каждого периода детского возраста.

Таким образом, наиболее физиологичным у детей старше 3 лет считался самостоятельный ежедневный стул, соответствующий 3–4-му типу формы кала по Бристольской шкале, с отсутствием вынужденного натуживания и чувства неполного опорожнения кишечника после дефекации.

При комплексном обследовании детей с ХЗ помимо общеклинических методов, включавших сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования, ирригографию, ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и дистальных отделов толстой кишки, для уточнения диагноза, определения тяжести болезни и компенсаторных возможностей организма проводилось специальное обследование.

Для оценки функционального

состояния пищеварительного тракта использовали функциональные методы исследования дистальных отделов толстой кишки и запирающего аппарата прямой кишки, *фиброгастроудоденоскопию* (ФГДС), суточную рН-метрию кардиального отдела пищевода, кардии и тела желудка, ультразвуковое исследование желчного пузыря с определением его сократительной способности.

Двигательную активность толстой кишки исследовали у 54 (29%) детей баллонографическим методом. По показателям внутрикишечного давления, тонуса кишечной стенки и индекса моторной активности оценивали фоновую (голодную) и стимулированную моторику на пищевой и механический раздражители. Определяли состояние гастроколитического рефлекса и спектра волн моторной активности.

Для комплексной оценки функционального состояния отдельных компонентов запирающего аппарата прямой кишки у 59 (32%) детей с ХЗ применяли комплекс физиологических методов исследования, включавший электромиографические, манометрические и биомеханические (сфинктерометрия) методики. Проводились функциональные исследования дистальных отделов толстой кишки и запирающего аппарата прямой кишки.

Суточную рН-метрию кардиального отдела пищевода, кардии и тела желудка проводили у 65 детей с эндоскопическими признаками эзофагита. Для оценки кислых гастроэзофагеальных рефлюксов использовали общепринятые нормативные показатели, предложенные T.R. DeMeester (1999).

Для определения функционального состояния желчного пузыря у 52 (28%) детей с признаками били-

арной дисфункции выполняли динамическую ультразвуковую холецистографию. Объем желчного пузыря рассчитывали по формуле эллипса натошак и каждые 10 мин после дачи желчегонного завтрака до момента максимального сокращения. Оценивали сократительную и эвакуаторную способности желчного пузыря.

Проявления *синдрома соединительнотканной дисплазии (СТД)* у 167 (90%) детей в возрасте от 4 до 17 лет оценивали по внешним (выявляемым при общем осмотре) и внутренним фенотипическим признакам. Для диагностики висцеральных проявлений СТД у детей с ХЗ использовали инструментальные методы обследования: ФГДС, суточную рН-метрию, обзорное ультразвуковое обследование органов брюшной полости, *эхокардиографию* (Эхо-КГ), *электрокардиографию* (ЭКГ), ирригографию. Назначали осмотр окулиста и консультацию генетика.

Качественный и количественный состав короткоцепочечных (летучих) жирных кислот, являющихся биохимическими маркерами структурных и функциональных нарушений кишечного микробиоценоза, исследовали у 51 (27%) ребенка с ХЗ методом газожидкостной хроматографии. Для уточнения глубины патологического процесса и его влияния на организм определяли активность митохондриальных дегидрогеназ: *сукцината* (СДГ) и *α-глицерофосфата* (α-ГФДГ) в лимфоцитах периферической крови у 79 (42%) детей с ХЗ. Использовали цитохимический метод.

Для изучения качества жизни у 70 (38%) детей с ХЗ применяли опросники *Pediatric Quality of Life Inventory* – PedsQL™4.0 (Varni et al., USA). Психологическое состояние исследовали с использованием специальных методик для получения

максимально развернутой информации об эмоционально-личностных особенностях подростков.

По результатам исследования, у детей, госпитализированных в клинические отделения Научного центра здоровья детей РАМН и Иркутской областной детской клинической больницы, ХЗ выявляются в 30% наблюдений и в 49% – гастроэнтерологической патологии.

У 64% детей с ХЗ нарушение моторной функции толстой кишки обусловлено гипертонусом кишечной стенки, у 12% – увеличением доли сегментарных сокращений. У 24% запор обусловлен снижением индекса моторной активности толстой кишки. Функциональные нарушения запирающего аппарата прямой кишки определяются у всех детей и являются следствием ХЗ.

ХЗ сочетается с различными формами функциональной патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (54%) и дискинезиями желчевыведительной системы (100%), тяжесть течения которых пропорциональна степени выраженности нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки.

У 87% детей с ХЗ выявляется недифференцированная соединительнотканная дисплазия, основными проявлениями которой явля-

ются гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, удлинение сигмовидной ободочной кишки и пролапс митрального клапана. Дисплазия соединительной ткани при ХЗ свидетельствует о формировании диспластикоассоциированных запоров, которые целесообразно лечить с применением методов электростимуляции и метаболитов для профилактики ранних осложнений ХЗ. Увеличение числа фенотипических маркеров соединительнотканной дисплазии определяет темпы формирования ХЗ у детей и ускоряет наступление его декомпенсации.

У детей с ХЗ снижены метаболическая активность нормальной микрофлоры толстой кишки и митохондриальная активность лимфоцитов периферической крови. Тесная обратная корреляция показателей метаболической активности с длительностью ХЗ у детей является свидетельством тяжелого течения болезни.

При ХЗ определяется снижение качества жизни: физического, психоэмоционального, социального и школьного функционирования, проявляющееся тревожно-фобическими расстройствами, акцентуациями характера и депрессивными переживаниями, особенно выра-

женными у подростков и приводящими к их дизадаптации и социальной изоляции.

Баллонографическое исследование функционального состояния дистального отдела толстой кишки рекомендуется использовать как обязательный метод обследования детей с ХЗ. С учетом полученных данных следует проводить индивидуальный подбор фармакологических средств и физических факторов для комплексного лечения больных ХЗ, что способствует повышению эффективности терапии.

Применение спазмолитических и метаболитных препаратов в сочетании с физиотерапией обеспечивает нормализацию моторно-эвакуаторной функции толстой кишки и определяет высокую эффективность комплексного лечения детей с ХЗ.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГУ «Научный центр здоровья детей РАМН».

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук **А.С. Потапов**, доктор медицинских наук, профессор **В.В. Лукин**.

**Дата защиты:** 09.10.2007 на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ГУ «Научный центр здоровья детей РАМН».

## В.В. Горбань – Морфофункциональные особенности кровотока в гастродуоденальной слизистой оболочке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка.

V.V.Gorban – Morphofunctional features of gastroduodenal mucosa blood flow in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum (*The theses for PhD degree*)

**Цель исследования** – комплексная клиничко-инструментальная оценка микроциркуляторного и морфофункционального состояния верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных *язвенной болезнью* (ЯБ) в зависимости от локализации язвы, фазы и варианта течения, основных клинических и морфофункциональных детерминант и разработка патогенетически обоснованных индивидуализированных лечебно-профилактических воздействий.

Обследовано 572 больных *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДК), 119 больных *язвенной болезнью желудка* (ЯБЖ) и 25 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. В числе больных ЯБДК было 407 (71,2%) с неосложненной формой и 165 (28,8%) с осложненным течением: кровотечением в анамнезе – 99 (17,3%), ушитой перфоративной язвой – 48 (8,4%) и субкомпенсированным пилоростенозом – 18 (3,1%). Среди больных ЯБЖ у 103 (86,6%) была неосложненная форма, у 10 (8,4%) – с кровотечением в анамнезе, у 6 (5,0%) – с перфоративной язвой в анамнезе. Основной контингент обследованных составляли больные в возрасте до 50 лет. ЯБДК выявлена у 80,4%, ЯБЖ – 68,1%. Наибольшую группу составили лица с длительностью заболевания до 5 лет: среди больных ЯБДК таких было 57,0%, ЯБЖ – 77,3%.

Помимо общеклинического, лабораторного и инструментального методов обследования применена методика комплексной *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) в сочетании с хромоскопией (с конго красным и метиленовым синим), манометрографией (методом постоянно перфузируемого катетера), воздействием на *слизистую оболочку* (СО) пищевода и *duode-*

*num* 0,1N раствором соляной кислоты, определением кровотока в СО желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДК) методом клиренса водорода, гистологическим, гистохимическим и морфометрическим исследованиями СО. Инфицированность *H. pylori* определяли в препаратах, окрашенных по Гимзе.

С учетом важности унификации описательных признаков патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и с целью количественной обработки результатов использовали балльную оценку данных ЭГДС. Степень рефлюкс-эзофагита определяли исходя из Лос-Анджелесской классификации. Количественную оценку данных гастроскопии и дуоденоскопии проводили с использованием общепринятых критериев.

Для выявления площади СО желудка, секретирующей соляную кислоту, и выраженности гастритических изменений проводили хромоскопию с конго красным, а для определения зон метапластических и неопластических процессов – хромоскопию с метиленовым синим. Полостное давление регистрировали эндоскопическим методом с использованием постоянно перфузируемого катетера и последующим вычислением градиентов давления между *нижним пищеводным сфинктером* (НПС) и *фундальным отделом*, между *duodenum* и пилорическим отделом, ДК и *фундальном отделом*. Тонус НПС считали сниженным, если градиент давления между НПС и проксимальным отделом желудка составлял менее 10 мм рт. ст.

Для определения чувствительности эзофагеальной СО к кислоте под визуальным контролем проводили функциональную пробу с 0,1N раствором соляной кислоты. Кислотно-перфузионный тест луковицы состоял в одномоментной эндоскопической регистрации полостного

давления методом протягивания открытого перфузируемого катетера в ДК, антральном и *фундальном* отделах желудка и пищеводе до и после орошения луковицы 0,1N раствором соляной кислоты.

Кровоток в СО средней трети антрума, тела желудка и луковицы ДК, а также в крае и кратере доброкачественных язв желудка и ДК измеряли полярографическим методом по клиренсу водорода. Во время ЭГДС проводили биопсию СО луковицы ДК вблизи края язвы или рубца, антральной – на расстоянии 3–5 см от привратника, тела желудка – в месте визуально наиболее выраженных изменений и в средней трети большой кривизны, при язвенном дефекте – по периметру края язвы.

При морфологическом исследовании гастродуоденальной СО (с окраской гематоксилином и эозином), используя визуально-аналоговую шкалу модифицированной Сиднейской классификации, отдельно оценивали выраженность мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации (активности), интестинальной и желудочной метаплазии, атрофии желез, колонизации *H. pylori*, которую для статистической оценки выразили в баллах (отсутствие изменений, слабая, умеренная, выраженная).

Морфометрия СО желудка и ДК включала измерение с помощью окуляр-микрометра толщины СО, высоты желез и (или) ворсинок и глубины ямок и (или) крипт. Для изучения распределения углеводсодержащих биополимеров у части больных применяли комплекс гистохимических реакций.

Иммунопатологическое исследование включало определение в периферической крови 7 основных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и уровней сывороточных *иммуноглобулинов* (Ig) клас-

сов А, М, Г. Изучение реологических параметров слизи предусматривало определение предела упругости слизистого геля (дин/см<sup>2</sup>), эффективной вязкости его неразрушенной (при низкой скорости сдвига) и разрушенной (при высокой скорости сдвига) структуры (сП). Секреторную деятельность желудка изучали зондовым способом в межпищеварительный период и в ответ на максимальную стимуляцию пентагастрином.

Для оптимизации диагностики и выбора рационального лечения использовали алгоритм скрининговых методов обследования:

- ЭГДС с биопсией СО и гистологическим и морфометрическим исследованиями;

- выявление инфицированности *H. pylori*;

- для прицельного взятия биоптатов – хромоскопию с конго красным при гастритических изменениях и хромоскопию с метиленовым синим при визуальных признаках дисплазии;

- манометрографию при явлениях гастроэзофагеальной дисмотрики;

- определение кровотока в гастродуоденальной СО при неблагоприятном течении ЯБ.

У больных ЯБДК уровень гастродуоденального кровотока, наименьший в активной фазе, возрастает в СО фундального и антрального отделов желудка в фазе заживления, а в СО луковицы ДК – в фазе красного рубца. У больных ЯБЖ уровень кровотока в СО тела желудка, максимальный в активной фазе, существенно уменьшается в фазе красного рубца.

Сниженный кровоток в рубцово-деформированной СО с «остаточной» воспалительной инфильтрацией (2,1±0,10 балла) является предиктором рецидива ЯБЖ. Показатель кровотока СО желудка, составляющий 30 мл/мин/100 г, имеет критическое значение в ulcerogенезе.

При субкомпенсированном пилоробульбарном стенозе и при ушитой перфоративной язве в

анамнезе кровотока в СО антрального отдела желудка на 26,7 и 17,7% меньше, чем при неосложненной ЯБДК.

Изменения кровотока при ЯБ отчасти детерминированы инфекцией *H. pylori* и морфологическими изменениями СО. При ЯБЖ и ЯБДК кровотока достоверно уменьшается в СО антрального отдела желудка и ДК только при высокой степени инфицированности *H. pylori*. Развитие атрофии СО желудка и ДК у больных ЯБЖ и ЯБДК сопровождается снижением кровотока в среднем на 30%.

Соответствие кровотока и секреторной деятельности желудка не сводится к полному параллелизму: при одинаковом уровне кровотока в СО тела желудка у больных ЯБДК продуцируется в 2,8 раза больше кислоты и в 2 раза больше пепсина, чем у здоровых. У больных ЯБЖ эти показатели на 18 и 11% ниже, чем у здоровых. Уменьшение кровотока в СО тела желудка наблюдается только при резком снижении стимулированной желудочной секреции (менее 0,15 мМ/ч/кг).

У больных ЯБДК и ЯБЖ гастродуоденальная моторная активность сопровождается по сравнению с моторным покоем увеличением кровотока в СО фундального и антрального отделов желудка и ДК в среднем в 1,6 раза. Учитывая, что прирост кровотока, обусловленный моторной активностью, в 2 раза больше, чем при стимуляции пентагастрином, низкая гастродуоденальная моторика, очевидно, может быть фактором ulcerogенеза.

Гастроэзофагеальная дисмотрика при ЯБ детерминирована гиперсекрецией соляной кислоты, провоцирующей повышение интрабульбарного и интрапилорического давления и снижение пищевода-желудочного градиента давления. Проявления эзофагита и «некомпетентности» НПС коррелируют с обострением ЯБЖ и ЯБДК и возрастом больных.

Уровень кровотока у больных старше 50 лет в среднем на 30% ниже, чем в более молодом возрасте.

Зависимость кровоснабжения гастродуоденальной СО от моторной активности желудка и ДК определяет целесообразность назначения препаратов, нормализующих гастродуоденальную моторику с одновременным улучшением микроциркуляции.

Для ускорения сроков заживления язв тела желудка больших размеров целесообразно сочетать стандартную противоязвенную терапию с воздействием низкоинтенсивным лазерным излучением. Это способствует более значимому усилению кровотока в зоне язвенного дефекта, ускорению нормализации реологических свойств желудочной слизи и сокращению сроков качественного заживления язвенных дефектов. Учитывая отсутствие побочных эффектов, неинвазивность, безопасность и простоту эксплуатации, чрескожный режим лазеротерапии следует использовать при лечении больных ЯБЖ и ЯБДК в стационарных и поликлинических условиях.

Винпоцетин существенно повышает кровоток в СО тела желудка у больных старше 50 лет. Его применение в качестве дополнительного метода лечения при ЯБЖ увеличивает в 1,3 раза скорость рубцевания язв тела желудка.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор **И.В. Маев**.

**Дата защиты:** 02.10.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».



## Школа клинициста

Мужчина 17 лет при обследовании (по направлению военкомата) предъявляет жалобы на чувство дискомфорта и тянущую боль в правой подвздошной и околопупочной областях живота, не связанную с приемом пищи, кашицеобразный стул 1–3 раза в день.

Указанные симптомы беспокоят пациента около полугода. Их начало он связывает со стрессовой ситуацией.

При клиническом и биохимическом анализе крови, УЗИ брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопии отклонений от нормы не выявлено. Анализ кала на скрытую кровь слабopоложительный. Копрограмма без особенностей.

Выполнена колоноскопия: толстая кишка осмотрена до баугиниевой заслонки, патологических изменений не обнаружено.

Диагностирован *синдром раздраженной кишки*.

Назначено лечение адсорбирующими средствами и анксиолитиками. Заметного эффекта от терапии не наступило.

### Вопрос 1

Какое заболевание следует в первую очередь исключить у этого пациента?

- А) лактазную недостаточность;
- Б) болезнь Крона;

- В) болезнь Уиппла;
- Г) лимфому тонкой кишки;
- Д) целиакию.

### Ответ

Б.

В специализированном колопроктологическом стационаре выполнена повторная колоноскопия. Из-за анатомических особенностей провести аппарат за баугиниеву заслонку не удалось.

Тем временем частота стула у больного увеличилась до 5–6 раз в сутки, появилась ночная диарея.

При повторном анализе крови отмечена незначительная гипохромная анемия (Hb – 120 г/л, цветовой показатель – 0,84).

Принято решение о выполнении капсульной энтероскопии (см. рис. на 1-й стороне обложки).

### Вопрос 2.

Какие патологические изменения выявлены при энтероскопии?

### Ответ

- стриктура подвздошной кишки;
- язвы, покрытые фибрином;
- периульцерозное воспаление.

### Вопрос 3

Расположите осложнения болезни Крона в порядке убывания частоты:

- А) перфорация кишки;
- Б) массивное кровотечение;
- В) абсцедирование;
- Г) стриктура;
- Д) токсическая дилатация кишки.

### Ответ

Г, В, Б, А, Д.

### Вопрос 4

Развитие какого осложнения в желчевыводящих путях можно ожидать у пациента с болезнью Крона?

### Ответ

Нарушение всасывания желчных солей в результате воспаления или резекции сегмента тонкой кишки приводит к изменениям в пуле желчных кислот и к формированию холестериновых конкрементов в желчном пузыре.

Желчные камни обнаруживаются у 15–30% больных с локализацией процесса в тонкой кишке.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов

## 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», «Результаты исследования 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», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

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

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. 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)