

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2012, № 1

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосына (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

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

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 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)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Для корреспонденции: 127434, Москва, а/я 116

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата 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», 2012

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Д.И. Трухан</i> Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта»	3
<i>М.Ш. Хубутя, Т.П. Пинчук, С.С. Согрешилин, Н.С. Савельева, А.О. Чугунов, К.Н. Луцык</i> Эндоскопическое лигирование из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка	10
<i>А.И. Павлов, А.И. Хазанов, О.И. Тарасова</i> Углеводно-дефицитный трансферрин в диагностике хронической алкогольной интоксикации	16
<i>Ю.А. Кучерявый, А.В. Свиридова, А.Б. Москалева, Н.Н. Данилевская</i> Фармакоэкономическая эффективность итоприда гидрохлорида и домперидона при постгастрорезекционных расстройствах	22
<i>М.А. Ливзан, М.А. Макейкина</i> Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа	28
<i>В.И. Чиркин, И.А. Лазарев, М.Д. Ардатская</i> Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом	34
Школа клинициста	43
Правила для авторов	44

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2012, No 1

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),

A.V. Kalinin,

T.L. Lapina,

E.G. Lebedeva,

A.F. Loginov,

I.V. Mayev,

M.V. Mayevskaya,

A.V. Okhlobystin,

A.S. Troukhmanov,

E.A. Fedosina (secretary-editor),

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)

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>D.I. Trukhan</i> Non-alcoholic fatty liver disease in the practice of first contact physician.....	3
<i>M.Sh. Khubutiya, T.P. Pinchuk, S.S. Sogreshilin, N.S. Savel'yeva, A.O. Chugunov, K.N. Lutsyk</i> Endoscopic ligation in treatment and prophylaxis of bleedings from esophagus and stomach varicose veins.....	10
<i>A.I. Pavlov, A.I. Khazanov, O.I. Tarasova</i> Carbohydrate-deficient transferrin in diagnostics of chronic alcohol intoxication	16
<i>Yu.A. Kucheryavy, A.V. Sviridova, A.B. Moskaleva, N.N. Danilevskaya</i> Pharmacoeconomical study of itopride hydrochloride and domperidone efficacy at postgastrectomy disorders.....	22
<i>M.A. Livzan, M.A. Makeykina</i> Ulcerative colitis: genetics of immune response	28
<i>V.I. Chirkin, I.A. Lazarev, M.D. Ardatskaya</i> Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome	34
Tutorial for clinician.....	43
Rules for authors	44

УДК 616.36-003.826-07

Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта»

Д.И. Трухан

Кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии БГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Трухан Дмитрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии БГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Цель сообщения. Обратить внимание клиницистов на то, что ведение пациентов с *неалкогольной жировой болезнью печени* (НАЖБП) на стадии жировой дистрофии (стеатоз печени) врачом «первого контакта» (как правило, это терапевт и врач общей практики) часто сводится к пассивному наблюдению за больным.

Основные положения. В последние годы проблема НАЖБП привлекает интерес не только гастроэнтерологов и гепатологов, но и эндокринологов и кардиологов, поскольку НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного и жирового обмена. Эпидемиологические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о значительно большей распространенности НАЖБП, чем это представлялось ранее. К этиологическим факторам НАЖБП, наряду с традиционными, следует отнести и прием биологически активных добавок. Предлагается дифференциально-диагностический алгоритм НАЖБП для врача «первого контакта».

Выводы. Ведущая роль в диагностике НАЖБП принадлежит врачу «первого контакта». Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированной с ней полиморбидности позволяет терапевту и врачу общей практики адекватно оценить прогноз течения болезни, выбрать необходимую цель и расставить приоритеты как фармакологического, так и нелекарственного лечения больного. Лечебные мероприятия в случае НАЖБП следует проводить как можно ранее, на стадии стеатоза. Среди гепатопротекторов, вследствие многогранности их действия, патогенетической обоснованности и доказательной базе, предпочтение следует отдавать препаратам урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан).

Ключевые слова: терапевт, врач общей практики, неалкогольная жировая болезнь печени, диагностический алгоритм, урсодезоксихолевая кислота.

Non-alcoholic fatty liver disease in the practice of «first contact» physician

Trukhan D.I.

The aim of report. To draw attention of clinicians to the fact, that management of patient with *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) at fatty degeneration stage (steatosis of the liver) by «first contact» physician (that is a general practitioner, as a rule) is often nothing but passive follow-up.

Original positions. In last years the issue of NAFLD is of interest not only to gastroenterologists and hepatologists, but endocrinologists and cardiologists as well, since NAFLD is more common in patients with obesity and disorders of carbohydrate and lipid metabolism. Epidemiologic studies of the last decade demonstrated, that NAFLD is much more prevalent, than it was believed earlier. Etiological factors of NAFLD, along with traditional, include intake of biologically active additives. Differential-diagnostic algorithm for NAFLD for «first contact» physician is proposed.

Conclusions. The leading role in diagnostics of NAFLD belongs to the «first contact» physician. Comprehension of multifactorial nature of NAFLD and mechanisms of multiple morbidity, associated with it, allows physician and general practitioner to estimate its prognosis adequately, to choose essential goal and to place priorities for pharmacological, and non-medicinal treatment. Medical treatment of NAFLD should be started as early as possible, at the steatosis stage. Ursodeoxycholic acid (Ursosan) is preferred among other hepatoprotectors, due to multifactorial action, pathogenic validity and evidential base.

Key words: physician, general practitioner, non-alcoholic fatty liver disease, diagnostic algorithm, ursodeoxycholic acid.

Понятие *неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)* – четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию (стеатоз печени) и жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – *неалкогольный или метаболический стеатогепатит (НАСГ)* – и фиброзом печени с возможностью прогрессирования с исходом в цирроз.

Гистологические изменения в печени, сходные с картиной алкогольного гепатита, впервые описаны J. Ludwig в 1980 г. у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени.

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о значительно большей распространенности НАЖБП, чем это представлялось ранее. НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения в США и странах Западной Европы. В структуре хронических заболеваний печени доля НАЖБП составляет около 70%.

Распространенность НАЖБП в общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран составляет около 25%, варьируя в различных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35%, а в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных людей, достигает 45%. У 10% пациентов с НАЖБП (2–3% взрослого населения) имеет место

неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Чаще (в 60–75% случаев) НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяет предполагать, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени.

В России, по данным большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБ в российской популяции DIREG_L_01903 (2007) под руководством академика РАМН В.Т. Ивашкина, включившего в себя более 30 тыс. амбулаторных пациентов врачей «первого контакта», НАЖБП зарегистрирована у 27%. Из них неалкогольный стеатоз выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз соответственно в 16,8 и 2,9% случаев. При этом о наличии у них данного заболевания знал лишь 1% обследованных.

В последние годы проблема НАЖБП привлекает интерес не только гастроэнтерологов и гепатологов, но и эндокринологов и кардиологов, поскольку НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного и жирового обмена: у половины пациентов с дислипидемией, больных сахарным

диабетом 2-го типа и дислипидемией, у 4 из 5 пациентов с ожирением. Практически у всех больных с *метаболическим синдромом (МС)* обнаруживается жировая дистрофия гепатоцитов, а у половины – стеатогепатит, что позволяет считать НАЖБП печеночным компонентом МС.

Таким образом, в практике врача «первого контакта» первичная метаболическая НАЖБП (при условии исключения регулярного употребления алкоголя) должна рассматриваться в качестве предиктора и одного из ранних и специфичных маркеров сахарного диабета 2-го типа и форсированного атерогенеза у пациентов с инсулинорезистентностью, морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом.

Этиологические факторы и факторы риска

Выделяют случаи первичного и вторичного стеатоза печени и НАСГ (таблица). **Первичная НАЖБП**, как правило, ассоциирована с ожирением и с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Общность патогенеза, тесные ассоциации с другими проявлениями инсулинорезистентности позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС.

НАЖБП может развиваться при заболеваниях различной этиологии, не связанных с инсулинорезистентностью или ожирением, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой

Этиологические факторы неалкогольной жировой болезни печени

Первичный стеатоз и НАСГ	Вторичный стеатоз и НАСГ
<p>Ожирение Сахарный диабет (особенно синдром резистентности к инсулину) Гиперлипидемия Метаболический синдром</p>	<p>Лекарственные средства: амиодарон, метотрексат, тамоксифен, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, нимесулид, индометацин, ибупрофен), вальпроат натрия, нифедипин, дилтиазем и др.</p> <p>Биологически активные добавки, в состав которых входят чапарель, белокопытник, окопник, германий, чистотел большой, кава и др.</p> <p>Синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки и др.).</p> <p>Быстрое похудание (более 1,6 кг в неделю).</p> <p>Длительное (свыше 2 недель) парентеральное питание (особенно не содержащее жиров или не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров).</p> <p>Смешанные нарушения (дисбиоз кишечника на фоне дивертикулеза тонкой кишки и др.).</p> <p>Врожденные аномалии обмена веществ: абеталипротеинемия, липодистрофия конечностей, болезнь Вильяма–Крисчена, болезнь Вильсона–Коновалова.</p>

инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В этих случаях НАЖБП принято называть вторичной.

Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов и биологически активных добавок (БАД), синдрома мальабсорбции.

Патогенез

В настоящее время ведущей гипотезой патогенеза НАЖБП является теория «двух ударов». На первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и звездчатых клетках в результате повышения поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости бета-окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП, что приводит к формированию стеатоза печени («первый удар»).

На втором этапе, на фоне уже существующей жировой дистрофии, происходят реакции окисления СЖК и образуются продук-

ты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) – оксидативный стресс («второй удар»), что приводит к повреждению клеток печени, формированию стеатогепатита, а в последующем и фиброза печени.

Клиническая картина

Главная особенность НАЖБП (стеатоза и НАСГ) – малосимптомность. Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Симптомы НАЖБП неспецифичны и лишь отражают сам факт поражения печени, не коррелируя со степенью его тяжести.

Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и др.) – наиболее частый синдром, выявляемый у пациентов со стеатозом и НАСГ. По данным литературы, в 75% случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется бессимптомная гепатомегалия. У большинства пациентов другие симптомы, характерные для хронических заболеваний печени, чаще всего отсутствуют.

Весьма характерной составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса дисфункциональных расстройств желчного пузыря и желчевыводящих путей – до 30% больных предъявляют жалобы на

боль и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи.

Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют избыточную массу тела, на 10–40% превышающую идеальную (ИМТ >30 кг/м²). При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

Диагностическая тактика врача «первого контакта»

Чаще всего НАЖБП выявляется случайно, когда при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявляют признаки жировой дистрофии печени. Ультразвуковыми признаками диффузного жирового поражения печени являются:

- диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень);
- усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками;
- нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка;
- дистальное затухание (ослабление) сигнала.

В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной

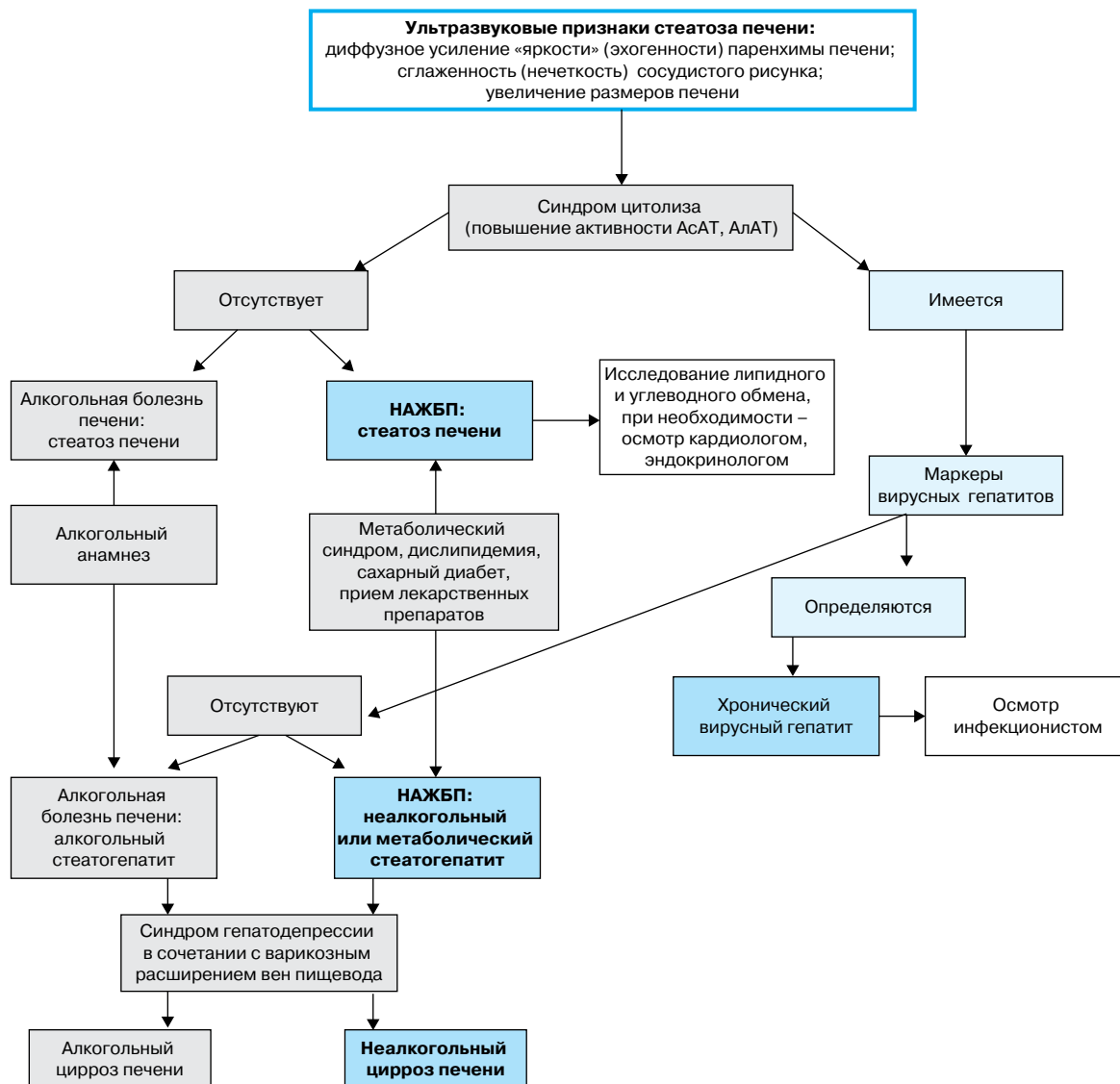


Рис. 1. Алгоритм врача «первого контакта» по диагностике НАЖБП

эхогенности, соответствующие неизменной паренхиме печени.

Естественное течение НАЖБП характеризуется относительной доброкачественностью. Заболевание начинается с развития стеатоза, который не прогрессирует у большинства больных, однако отсутствие жалоб у пациента не может служить основанием для непроведения дополнительного обследования с целью уточнения выявленных изменений, а также от необходимости дать ему определенные немедикаментозные и медикаментозные рекомендации. Диагностический алгоритм врача «первого контакта» представлен на рис. 1.

Кроме того, врач «первого контакта» должен проводить скрининг НАЖБП в группах риска (пациенты с висцеральным ожирением, нарушениями углеводного и жирового обмена, метаболическим синдромом, с наличием факторов риска развития вторичной НАЖБП). На сегодняшний день в системе здравоохранения только врач «первого контакта» имеет реальную возможность организации ранней профилактики НАЖБП, разъясняя пациентам необходимость борьбы с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, пропагандируя здоровый образ жизни.

Лабораторные данные

Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности сывороточной АлАТ в 2–3 раза и АсАТ в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АсАТ/АлАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АсАТ/АлАТ, превышающее 3:1, обнаруживается примерно у 32%, выше 1:1 – у 40% пациентов с НАСГ.

Синдром холестаза. Гипербилирубинемия в пределах 25–35 ммоль/л имеет место в 12–17% случаев, чаще уровень сыворо-

точного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 30–60% больных НАСГ возможно повышение активности ЩФ и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), обычно не более чем до 2 норм.

Синдром гепатодепрессии не характерен для НАСГ. Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ отмечается у больных с диабетической нефропатией.

Синдром мезенхимально-воспалительный, или синдром «воспаления», также не является характерным для НАСГ, однако возможно выявление гипергаммаглобулинемии у 13–30% больных, антител к ядерному антигену в титре 1:40 – 1:320 – у 40% больных, при этом антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют.

У пациентов имеются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена.

Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии.

Радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченным ^{99m}Tc , позволяет визуализировать очаговый стеатоз как дефекты накопления изотопа.

С помощью методов визуализации не представляется возможным

провести различия между стеатозом печени и НАСГ.

С помощью эзофагогастро-дуоденоскопии исключается варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени.

При наличии показаний проводится пункционная биопсия печени.

Дифференциальный диагноз

Клинико-биохимические маркеры НАЖБП, как указано выше, недостаточно специфичны. Программа обследования пациента должна быть направлена на исключение других заболеваний печени: распространенных (вирусные гепатиты – определение маркеров вирусных гепатитов, алкогольная болезнь печени – в первую очередь алкогольный анамнез пациента) и относительно редких (аутоиммунный гепатит – оценить титры антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, исследовать антимитохондриальные антитела и LKM-I); болезнь Вильсона–Коновалова – определить уровень церулоплазмينا крови; врожденная недостаточность альфа-1-антитрипсина; идиопатический, или генетический, гемохроматоз – исследовать обмен железа, оценить состояние других органов).

Основой диагностики НАЖБП служит морфологическое исследование, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл 96% этанола в сутки) невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ лишь по результатам гистологической картины печени. Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме.

Диагностика первичного НАСГ требует исключить воздействие лекарств, обладающих способностью индуцировать вторичный НАСГ. При стойком двукратном повышении активности

аминотрансфераз в крови на фоне лечения больного амиодароном необходимо проведение пункционной биопсии печени. При повышении активности сывороточных аминотрансфераз у пациента, получающего метотрексат, дозу препарата следует уменьшить с последующей временной его отменой, если уровень активности ферментов не нормализуется. Перед возобновлением терапии нужно обсудить вопрос о целесообразности проведения пункционной биопсии печени.

Таким образом, при наличии у пациента метаболического синдрома и криптогенного поражения печени диагноз НАЖБП является наиболее вероятным.

Лечение

Из представленных выше эпидемиологических данных следует важный практический вывод: каждый четвертый–третий пациент, посещающий врача «первого контакта» в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени. Важная роль терапевта и врача общей практики заключается в мониторинге и обеспечении высокой приверженности пациентов к немедикаментозному лечению и фармакотерапии причин НАЖБП. И наконец, с учетом общих механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП, врач «первого контакта» может самостоятельно применять все известные методы патогенетической терапии.

Общепринятой схемы лечения НАЖБП нет. Поскольку заболевание часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом, дислипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний, т.е. лечить метаболический синдром. Коррекция основных проявлений метаболического синдрома (уменьшение степени ожирения, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии) сочетается с позитивной динамикой функциональных печеночных тестов.

Диетические мероприятия:

постепенное, умеренное похудание наиболее эффективно в случаях развития НАЖБП на фоне ожирения и сахарного диабета и сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, снижением индекса гистологической активности. Резкое похудание может вести к ухудшению течения болезни. Необходимо отметить, что активность аминотрансфераз на фоне голода и быстрой потери массы тела нередко снижается или даже нормализуется, в то время как гистологически отмечается явное ухудшение (центральные некрозы, портальное воспаление, перипортальный фиброз) состояния печени (кроме степени стеатоза). Безопасным, но эффективным является снижение массы тела не более 1,6 кг в неделю, что достигается при суточной калорийности 25 кал/кг/сутки и активных физических упражнениях.

Важную роль в патогенезе НАЖБП играет инсулинорезистентность. Это послужило предпосылкой к изучению эффективности применения инсулиновых сенситайзеров (тиазолидиндионов) и метформина при НАЖБП. Описано центральное аноректическое действие метформина, приводящее к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. Возможность применения тиазолидиндионов в лечении НАЖБП требует в настоящее время дополнительных исследований в связи с выявленными неблагоприятными побочными эффектами росиглитазона на сердечно-сосудистую систему. Имеет значение и выбор антигипертензивного препарата, который должен не только эффективно снижать высокий уровень АД, но и уменьшать инсулинорезистентность и симпатическую активность, улучшать метаболизм глюкозы, не оказывать отрицательного влияния на другие виды обмена веществ.

Принципы лечения больных НАЖБП основываются на необходимости активного лечения только пациентов с прогрессирующим

течением или высоким риском прогрессии заболевания. Очевидно, что большая часть пациентов с НАЖБП характеризуется мягким, благоприятным течением болезни. Таким пациентам показана терапия, сочетающая в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, оказывающую противовоспалительное действие, а также лечение, направленное в основном на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей.

Возможно применение различных гепатопротекторов: препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) в дозе 10–15 мг/кг/день, эссенциальных фосфолипидов и других фитопрепаратов: наибольшее значение имеет *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК) — гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. На фоне его приема уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает гепатопротективный, антихолестатический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, антифибротический, антиоксидантный, апоптоз нормализующий, литолитический и антиканцерогенный эффекты. Наибольшее значение в профилактике и терапии НАЖБП имеют первые 8 эффектов УДХК.

Гепатопротективный эффект проявляется в конкуренции с токсичными желчными кислотами и снижении их концентрации в пуле желчных кислот; стабилизации мембраны клеток путем встраивания УДХК в фосфолипидный бислой

мембраны гепатоцита и холангиоцита, защите гепатоцитов и холангиоцитов от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, лекарственные препараты, алкоголь и др.)

Антихолестатический эффект заключается в снижении концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; индукции холереза богатыми бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник

Иммуномодулирующий эффект обусловлен уменьшением экспрессии антигенов гистосовместимости: HLA-1 на гепатоците и HLA-2 на холангиоците; нормализацией активности естественных киллеров; уменьшением образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов; снижением «атаки» клеток печени иммунокомпетентными иммуноглобулинами.

Гипохолестеринемический эффект определяется снижением всасывания холестерина в кишечнике и уменьшением его синтеза в печени.

Антифибротический эффект выражается в снижении апоптоз-индуцированной активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез; препятствии поглощению апоптотических телец звездчатыми клетками; уменьшению уровня маркеров фиброгенеза (коллаген-1, TGF и др.); стабилизации цитохрома P450, нормализации активности щелочной фосфатазы; подавлении активности звездчатых клеток и коллагенообразования. УДХК достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; снижает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

Антиоксидантный эффект связан с блокированием высвобождения

ния свободных радикалов и подавлением процессы перекисного окисления липидов.

Апоптоз нормализующий эффект УДХК проявляется ингибированием классического митохондриального (внутреннего) пути апоптоза, снижением выхода цитохрома С; участием в предотвращении «внешнего» пути апоптоза, модулированием экспрессии генов на клеточной мембране; взаимодействием с ядерными рецепторами стероидов; снижением уровня ионизированного кальция в цитоплазме гепатоцитов; нормализацией апоптотических процессов в клетке, регуляцией уровня про- и антиапоптотических протеинов (Bcl-2 и др.).

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения при любой клинической форме НАЖБП. Эффективность УДХК при НАЖБП обусловлена патогенетической обоснованностью назначения препарата, поскольку он воздействует на большинство факторов и первого, и второго «ударов» в развитии болезни, о которых было сказано выше.

Наиболее изученным препаратом УДХК в России, занимающим свыше 80% сегмента препаратов УДХК, по данным IMS (2010), является Урсосан (ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.). Средняя суточная доза Урсосана при НАЖБП составляет 10–15 мг/кг в 2–3 приема, длительность терапии – 6–12 мес и более.

Дополнительным, а возможно и основным аргументом в пользу выбора УДХК среди других гепатопротекторов, является ингибирующий эффект на фермент ГМГ-КоА-редуктазу, участвующий в синтезе эндогенного холестерина, вследствие чего препарат может положительно влиять на дислипидемию, что позволяет использовать УДХК в качестве альтернативной гиполи-

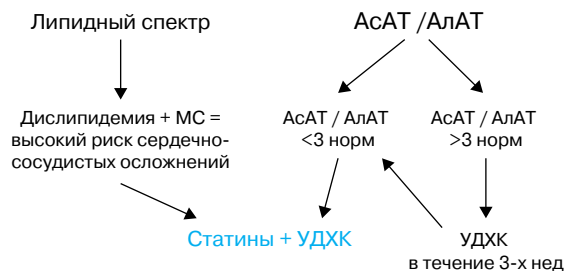


Рис. 2. Алгоритм лечения больных с дислипидемией и НАЖБП при метаболическом синдроме

пидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита и гипертрансаминаземия выше 3 норм в стандартной дозе 15 мг/кг.

В соответствии с российскими рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 4-го пересмотра, «...урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) может быть рекомендована в качестве препарата «поддержки» у пациентов очень высокого и высокого риска осложнений атеросклероза с «компроментированной печенью», получающих терапию статинами».

Пациентам с метаболическим синдромом и дислипидемией показана липидснижающая терапия, однако на практике именно наличие у пациента НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски.

Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм), которые относятся к высокой категории риска развития атеросклероза, и/или имеющим высокие уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, назначается комбинированная терапия: статины + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 мес, до нормализации уровня аминотрансфераз (рис. 2). При гипераминотрансфераземии выше 3 норм показана монотерапия

препаратами УДХК с последующим контролем активности печеночных ферментов и добавлением статина после их снижения.

Выводы

1. НАЖБП является актуальной проблемой внутренней медицины в связи с ее высокой распространенностью и потенциальной опасностью.

2. Ведущая роль в диагностике НАЖБП принадлежит амбулаторному звену здравоохранения и врачу «первого контакта» (терапевту и врачу общей практики).

3. Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированной с ней полиморбидности позволяет терапевту и врачу общей практики адекватно оценить ее прогноз, выбрать необходимую цель и расставить приоритеты как фармакологического, так и нелекарственного лечения.

4. Лечебные мероприятия в случае НАЖБП следует проводить как можно ранее, на стадии стеатоза.

5. Модификация образа жизни является ключевым моментом в проблеме НАЖБП – лечение стеатоза и предупреждение его развития в стеатогепатит и цирроз.

6. Среди гепатопротекторов, вследствие многогранности действия, патогенетической обоснованности и доказательной базе, предпочтение следует отдавать препаратам УДХК (Урсосан).

УДК (616.149.1+616.145.74)-007.64-005.1-089

Эндоскопическое лигирование в остановке и профилактике кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка

М.Ш. Хубутя, Т.П. Пинчук, С.С. Согрешилин, Н.С. Савельева,
А.О. Чугунов, К.Н. Луцык

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Согрешилин Сергей Сергеевич – заведующий отделением неотложных эндоскопических исследований НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Контактная информация: sogreshilins@rambler.ru; 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3.

Цель исследования. Оценить результаты применения *эндоскопического лигирования (ЭЛ) варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка 3-й степени* для остановки и профилактики кровотечений у больных из «листа ожидания» трансплантации печени.

Материал и методы. В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 2005 по 2011 г. на лечении находилось 43 больных циррозом печени различной этиологии, осложнившимся портальной гипертензией, которые, по данным обследования, были включены в «лист ожидания» трансплантации печени. Этим пациентам выполнено ЭЛ варикозно-расширенных вен пищевода и желудка с целью остановки и профилактики пищеводно-желудочных кровотечений.

Результаты. У 38 (88,4%) пациентов с ВРВ пищевода и желудка 3-й степени применение ЭЛ дало хороший клинический и эндоскопический результат за 1 сеанс. Повторное ЭЛ проведено 5 (11,6%) пациентам. Эндоскопическое лигирование осложнилось кровотечением в 3 (6,9%) случаях. Эрадикация ВРВ пищевода и желудка в первые 2 мес после вмешательства достигнута у 40 (93%) больных.

Выводы. Эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода и желудка 3-й степени является эффективным методом гемостаза при пищеводно-желудочном кровотечении, а также методом выбора профилактики геморрагических осложнений у больных из «листа ожидания» трансплантации печени.

Ключевые слова: эндоскопическое лигирование, портальная гипертензия, «лист ожидания» трансплантации печени, кровотечение, гемостаз.

Endoscopic ligation in treatment and prophylaxis of bleedings from esophagus and stomach varicose veins

M.Sh. Khubutiya, T.P. Pinchuk, S.S. Sogreshilin, N.S. Savel'yeva,
A.O. Chugunov, K.N. Lutsyk

Aim of investigation. To estimate results of endoscopic ligation (EL) of the 3-rd degree *varicose veins (VV)* of esophagus and the stomach for treatment and prophylaxes of bleeding in patients from liver transplantation «waiting list».

Material and methods. Overall 43 patients with liver cirrhosis of the various etiology complicated by portal hypertension were treated in N.V. Sklifosovsky scientific research institute of emergency medicine in

2005–2011 who, according to examination data, have been included to the «waiting list» for liver transplantation. These patients underwent EL esophagus and stomach varicose veins for treatment and prophylaxis of gastroesophageal bleeding.

Results. In 38 (88,4%) patients with VV of esophagus and the stomach of the 3-rd degree application of EL provided good clinical and endoscopic result after 1 session. Repeated EL was carried out in 5 (11,6%) patients. Endoscopic ligation was complicated by bleeding in 3 (6,9%) cases. Eradication VV of esophagus and the stomach within first 2 months after procedure was achieved in 40 (93%) cases.

Conclusions. Endoscopic ligation of 3-rd degree varicose veins of esophagus and the stomach of is efficient method of hemostasis at gastroesophageal bleeding. It is a method of choice in prophylaxis of hemorrhagic complications at patients from liver transplantation «waiting list».

Key words: endoscopic ligation, portal hypertension, «waiting list» for liver transplantation, bleeding, hemostasis.



дним из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии является кровотечение из *варикозно-расширенных вен (ВРВ)* пищевода и желудка [2–4, 5, 8]. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что в возникновении кровотечения из ВРВ пищевода и желудка играет роль взаимодействие ряда факторов локального, регионарного и системного уровней [12, 16].

Риск возникновения первого кровотечения в первые два года после обнаружения ВРВ пищевода составляет 30%, при этом у 30–50% больных оно заканчивается летальным исходом [18, 19]. Еще более пессимистичным выглядит прогноз у пациентов, перенесших кровотечение в прошлом. Частота его рецидивов колеблется от 50 до 90% [12, 16, 18, 26]. Столь высокий риск развития кровотечения из ВРВ пищевода и желудка при портальной гипертензии и низкая выживаемость этих пациентов диктует необходимость совершенствования тактики с широким применением малоинвазивных эндоскопических вмешательств [9, 15, 21, 25, 26].

С появлением метода наложения эластичных резиновых колец на варикозные венозные узлы пищевода, предложенного в 1985 г. G.V. Stiegmann, значительно улучшились результаты лечения пациентов с этой патологией [2, 4, 6, 15].

Цель исследования – оценить результаты применения метода

эндоскопического лигирования (ЭЛ) в лечении и профилактике кровотечения из ВРВ пищевода и желудка у пациентов из «листа ожидания» трансплантации печени.

Материал и методы исследований

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 2005 по 2011 г. на лечении находилось 43 больных *циррозом печени (ЦП)* различной этиологии, осложнившимся портальной гипертензией. По результатам клинко-инструментального обследования, все пациенты были включены в «лист ожидания» трансплантации печени. Средний возраст пациентов 49,2 года. Мужчин было 27, женщин – 16, длительность заболевания – от 1 года до 25 лет. Тяжесть печеночной недостаточности оценивали на основании лабораторно-клинической классификации Child–Pugh (1964), согласно которой выделяют 3 степени функционального резерва печени и риска хирургического вмешательства: степень А (самый низкий риск) – 5–6 баллов, степень В (средний риск) – 7–9 баллов и степень С (очень высокий риск) – 10–15 баллов [1].

В комплекс инструментального обследования наряду с *эзофагогастродуоденоскопией (ЭГДС)* были включены *ультразвуковое исследование (УЗИ)* органов брюшной полости, *динамическая (ДСП)* и *статическая скintiграфия печени (ССП)*.

При УЗИ органов брюшной полости определяли размеры и состояние печени, селезенки, почек, других органов брюшной полости, диаметр печеночной и селезеночной вен, оценивали проходимость билиарной системы. УЗИ выполнено 41 (95,3%) пациенту.

С целью определения поглотительной, выделительной и клиренсной функции печени, проходимости общего желчного протока и оценки сократительной функции желчного пузыря 20 (46,5%) пациентам проведена ДСП.

О состоянии паренхимы печени и функции ретикулоэндотелиальной системы судили по результатам ССП, которая выполнена 21 (48,8%) больному.

Исходя из результатов комплексного обследования, печеночная недостаточность степени А по Child–Pugh установлена у 3 (6,98%) пациентов, степени В – у 12 (27,91%), степени С – у 28 (65,11%).

Диагностическая эзофагогастродуоденоскопия проведена всем 43 (100%) больным. У 24 пациентов с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения она была сделана в экстренном порядке в течение двух часов, у 19 других больных – в течение 24 часов пребывания в стационаре. Методика выполнения ЭГДС была стандартной. При исследовании оценивали состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной

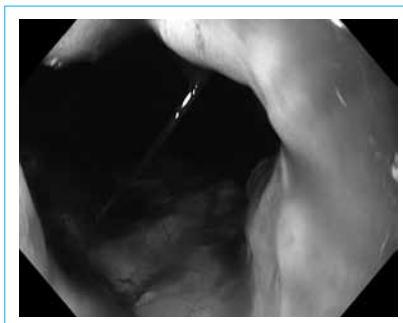


Рис. 1. Эзофагогастродуоденоскопия. Кровотечение из варикозно-расширенной вены кардиального отдела желудка

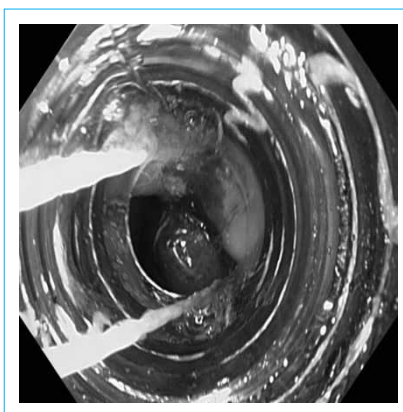


Рис. 2. Эзофагогастродуоденоскопия. Гемостаз. Лигирование варикозно-расширенной вены кардиального отдела желудка

кишки, а также вен пищевода и желудка. Классификацию ВРВ пищевода и желудка проводили на основании оценки локализации и размеров вен с применением модифицированной классификации, предложенной Российским центром хирургии РАМН им. Б.В. Петровского [5]. По локализации выделяли: изолированное ВРВ пищевода и его сочетание с ВРВ желудка. При наличии варикозного расширения вен желудка определяли 4 типа их распространения: I тип – гастроэзофагеальные ВРВ с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка; II тип – гастроэзофагеальные ВРВ, распространяющееся по большой кривизне к дну желудка; III тип – изолированные ВРВ дна желудка без варикозного расширения вен пищевода; IV тип – эктопические узлы тела и антрального отдела

желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для оценки размеров ВРВ пищевода и желудка применяли классификацию Ерамышанцева–Шерцингера (1984): расширение вен до 3 мм соответствует 1-й степени ВРВ, 3–5 мм – 2-й степени, 5 мм и более – 3-й степени [7]. Оценка ВРВ желудка выполнялась в положении ретрофлексии эндоскопа.

Эндоскопическое лигирование вен пищевода было выполнено 38 (88,3%) пациентам из 43, находившихся в «листе ожидания» трансплантации печени. Комбинированное ЭЛ вен пищевода и желудка выполнено 5 пациентам, из них двум – на высоте кровотечения (рис. 1, 2). У пациентов с высоким риском развития кровотечения ЭЛ выполнялась в течение первых двух суток пребывания в стационаре. При тяжелом общем состоянии пациента, а также при низком риске развития кровотечения ЭЛ осуществляли в отсроченном периоде.

Для эндоскопического лигирования ВРВ пищевода использовали стандартный набор инструментов фирмы «СООК». Он включал в себя цилиндр с фиксированными к нему латексными кольцами (лигатурами). Цилиндр насаживали на торцевой конец прибора перед его введением в пищевод. Через биопсийный канал эндоскопа цилиндр соединяли с рукояткой, вращение которой непосредственно осуществляло последовательное высвобождение фиксированных лигатур. Освобождали и набрасывали каждую лигатуру на шейку расширенного венозного узла после его засасывания вакуумным отсосом в просвет цилиндра.

Лигатуры накладывали по общепринятой методике – в шахматном порядке, передвигаясь от линии кардиоэзофагеального перехода в проксимальном направлении. За один сеанс накладывали 4–10 лигатур. Контрольную ЭГДС после ЭЛ проводили на 7–10-е сутки.

Для эндоскопического лигирования ВРВ желудка применяли нейлоновые петли «OLYMPAS NX-21L-1» диаметром 13 мм, цилиндр с внутренним бортиком для укладывания петель и лигирующее устройство, которое проводили через биопсийный канал эндоскопа. ЭЛ выполняли из положения ретрофлексии эндоскопа при ВРВ желудка I и II типов. Двум пациентам ЭЛ ВРВ субкардиального отдела желудка I типа выполнено в прямой проекции. Нейлоновые петли поочередно затягивали на варикозно-расширенных венах после аспирации их в просвет цилиндра (рис. 3).

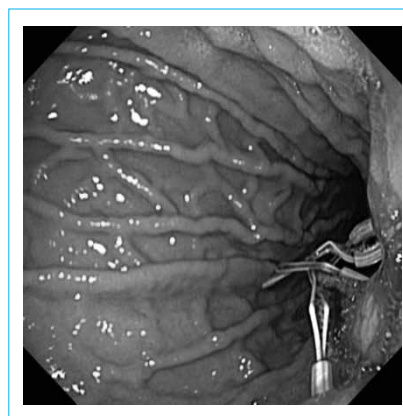


Рис. 3. Эзофагогастродуоденоскопия. Лигирование варикозно-расширенных вен желудка нейлоновыми петлями

Результаты исследований

По данным диагностической ЭГДС, ВРВ пищевода 3-й степени выявлено у всех 43 больных (рис. 4). У 15 пациентов при экстренной ЭГДС диагностировано продолжающееся кровотечение. Его источником у 12 пациентов были ВРВ пищевода, у 1 – язва двенадцатиперстной кишки и у 2 – эрозивный гастрит. Детальная оценка состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у этих пациентов проведена при повторном исследовании.

Сочетанное расширение вен пищевода и желудка обнаружено у 11 (25,6%) пациентов. У 4 из них ВРВ распространялись на малую

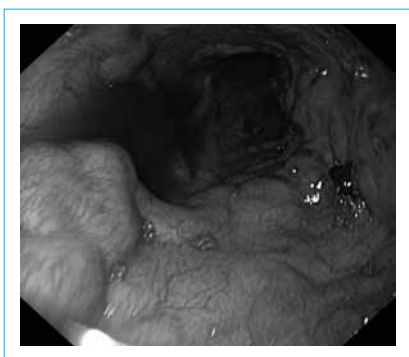


Рис. 4. Эзофагогастродуоденоскопия. Варикозно-расширенные вены пищевода 3-й степени

кривизну кардиального отдела желудка (I тип), у одного – на большую кривизну по направлению к дну желудка (II тип). У 6 больных сочетанное ВРВ было ограничено субкардиальным отделом желудка. Это позволило применить для их лигирования латексные кольца.

Кроме сочетанного ВРВ пищевода и желудка, у пациентов с портальной гипертензией выявлены васкулопатия, гастропатия, эрозивный гастродуоденит, аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит, язва луковицы

двенадцатиперстной кишки, рубцовая постязвенная деформация пилоробульбарной зоны и дуоденогастральный рефлюкс (табл. 1).

Результаты лечебной эзофагогастро-дуоденоскопии

При контрольной ЭГДС, выполненной через неделю после ЭЛ, в пищеводе на месте отторгнувшихся лигатур визуализировались острые язвы диаметром до 7 мм и глубиной до 1 мм, дно которых было покрыто светлым фибрином. В дне некоторых язв определялись очаги некроза до 4 мм в диаметре. У 35 пациентов вены проксимальнее отторгнувшихся лигатур были спавшимися, у 4 они классифицировались как ВРВ 1-й степени, еще у 4 – как 2-й степени. У 38 (88,4%) больных клинический и эндоскопический эффект был достигнут за один сеанс ЭЛ (рис. 5). Повторный сеанс ЭЛ был проведен 5 (11,6%) пациентам, у которых после первого сеанса ЭЛ сохранялись расширенные венозные узлы диаметром 5 мм и более. Повторную проце-

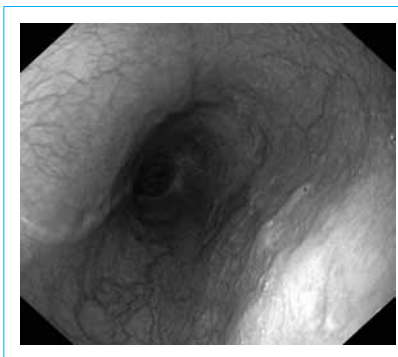


Рис. 5. Эзофагогастродуоденоскопия. Эндоскопическая картина пищевода через 6 мес после лигирования

дуру ЭЛ проводили через 10–14 дней после первого сеанса, при наличии эндоскопических признаков рубцевания постлигатурных язв пищевода.

Эндоскопическое лигирование осложнилось кровотечением у 3 (6,9%) из 43 больных. В первом случае кровотечение возникло во время выполнения вмешательства. Источником кровотечения явилась варикозно-расширенная вена пищевода, на которую удалось набросить лигатуру и остановить кровотечение. Через 7 дней ЭЛ этому пациенту выполнено в полном объеме.

Во втором случае у пациентки с «распынным» типом ВРВ пищевода после наложения первой латексной лигатуры возникло кровотечение из незалигированной вены. По-видимому, причиной этого явилась резкая интравенозная гипертензия в результате перераспределения кровотока. Попытки наложения лигатуры на кровоточащую вену оказались безуспешными. С целью гемостаза в пищевод был установлен зонд Блэкмора. Спустя двое суток после кровотечения больная умерла в результате прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности.

В третьем случае было отмечено прорезывание одной из 4 наложенных лигатур на варикозно-расширенные вены кардиального отдела желудка. Гемостаз был осуществлен установкой зонда Блэкмора. Последующее консер-

Таблица 1. Частота обнаружения сопутствующей патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ВРВ пищевода и желудка 3-й степени (n=43)

Сопутствующая патология	Количество больных, абс. число (%)
Хронические гастродуоденит	27 (62,8)
Эрозивный гастродуоденит	11 (25,6)
Гастропатия	22 (51,2)
Васкулопатия	18 (41,9)
Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	38 (88,4)
Эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит	9 (20,9)
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки	3 (6,9)
Полипоз желудка	1 (2,3)
Рубцовая деформация пищевода	4 (9,3)
Дуоденогастральный рефлюкс	14 (32,6)
Рубцовая постязвенная деформация пилоробульбарной зоны	5 (11,6)
Всего случаев обнаружения сопутствующей патологии	152*

* У всех 43 пациентов варикозно-расширенные вены пищевода и желудка 3-й степени сочетались с другой патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

вативное лечение лигатурной язвы было эффективным.

Обсуждение полученных результатов

Проблема кровотечения из верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) у пациентов с портальной гипертензией, осложнившейся варикозным расширением вен пищевода и желудка 3-й степени, выходит на одно из первых мест по частоте и опасности для жизни осложнений [18, 24]. По результатам нашего исследования, продолжающееся кровотечение из ВРВ пищевода и желудка осложнило течение портальной гипертензии у 15 (35%) больных. Выполненный методом ЭЛ на высоте кровотечения гемостаз оказался эффективным у всех трех больных. Однако точно определить степень варикозного расширения вен пищевода и желудка в этих условиях крайне затруднительно. Это приводит к необходимости проведения повторных ЭЛ через 10–14 дней после рубцевания постлигатурных язв, а также не исключает рецидива пищеводно-желудочного кровотечения, которое может возникнуть из-за перераспределения венозного кровотока и нерадикальности первого этапа ЭЛ.

Оптимальным выбором тактики лечения пациентов с продолжаю-

щимся кровотечением из ВРВ пищевода и желудка 3-й степени является установка зонда Блэкмора для осуществления непосредственного гемостаза. Эндоскопическое вмешательство целесообразно выполнять через 4–6 ч после коррекции гиповолемии и анемии, на фоне медикаментозной «поддержки», хорошем заполнении варикозно-расширенных вен и подготовки верхних отделов ЖКТ [5].

Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода и желудка 3-й степени в настоящее время рассматривается как основной метод профилактики первого пищеводно-желудочного кровотечения, особенно при обнаружении эндоскопических признаков высокого риска развития кровотечения: наличие васкулопатии и гастропатии, варикозно-расширенных вен большого диаметра, их напряженность [5].

Эндоскопическая малоинвазивная профилактика первого и повторных кровотечений особенно актуальна для пациентов из «листа ожидания» трансплантации печени. Она позволяет избежать не только грозных осложнений, но и хирургических вмешательств на органах брюшной полости по поводу ВРВ. Это позволяет подготовить пациента к выполнению такой сложной операции, как трансплантация печени.

Включение эндоскопического лигирования ВРВ пищевода и желудка в программу профилактики и лечения портальных кровотечений обусловлено рядом его преимуществ. ЭЛ позволяет быстро достичь желаемого эффекта, оно более безопасно и легче переносится пациентами [6, 25, 27]. Эффективность этого метода колеблется от 80 до 97,8% (рис. 5) [2, 13, 25]. К наиболее частым осложнениям ЭЛ ВРВ относят рецидив кровотечения, глубокие язвы, перфорация и рубцовые стриктуры пищевода [6, 13].

По нашим данным, эрадикация ВРВ пищевода и желудка в первые 2 мес после вмешательства достигнута у 40 (93%) больных. Полученные нами результаты эндоскопического лигирования ВРВ согласуются с представленными в литературе сведениями и подтверждают высокую эффективность этого малоинвазивного метода [2, 6, 10, 26].

Выводы

Эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода и желудка 3-й степени у пациентов из «листа ожидания» трансплантации печени является эффективным методом остановки и профилактики пищеводно-желудочных кровотечений у больных с тяжелой портальной гипертензией.

Список литературы

1. *Андрейцева О.И.* Возможности ортотопической трансплантации печени у больных с терминальными поражениями печени // *Consilium Medicum*. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 414–421.
2. *Борисов А.Е., Кащенко В.А., Васюкова Е.Л., Распереза Д.В.* Эндоскопическая склеротерапия и лигирование варикозно-расширенных вен пищевода и кардии // *Хирургия*. – 2002. – № 8. – С. 36–38.
3. *Ерамишанцев А.К.* Эволюция хирургического лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Триада-Х. – 2004. – С. 409–501.
4. *Ерамишанцев А.К., Киценко Е.А., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б.* Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: диагностика, лечебная

- тактика // *Анналы хирург. патол.* – 2006. – Т. 11. – № 2. – С. 105–110.
5. *Жигалова С.Б.* Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2011. – 46 с.
6. *Кабанов М.В.* Эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода у больных с портальной гипертензией: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 103 с.
7. *Киценко Е.А.* Тактика ведения и медикаментозная терапия больных с портальной гипертензией // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1997. – № 5. – С. 14–18.
8. *Кошкин А.Б.* Патогенез кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка: обзор // *Клин. хирургия*. – 1992. – № 11. – С. 53–56.
9. *Кызымов И.Л.* Эзофагогастроуде-

- нальные кровотечения у больных с портальной гипертензией // *Хирургия*. – 2007. – № 9. – С. 32–35.
10. *Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Мансуров А.А.* Тактика лечения кровотечения из варикозных вен гастроэзофагеального коллектора у больных с циррозом печени, осложненным портальной гипертензией // *Вестн. хир.* – 2002. – № 3. – С. 81–83.
11. *Оноприев В.И., Дурлештер В.М., Усова О.А., Ключников О.Ю.* Хирургическое лечение кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // *Хирургия*. – 2005. – № 1. – С. 38–42.
12. *Пацiora М.Д., Шерцингер А.Г., Киценко Е.А.* Факторы риска возникновения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией // *Клин. хир.* – 1984. – № 9. – С. 23–26.
13. *Распереза Д.В., Шишкова Е.А.* Оценка эффективности эндоскопического

лигирования и комбинированного лечения (лигирование + склерозирование) в профилактике варикозных кровотечений при циррозе // Вестн. С.-Петербург. ун-та. – 2008. – Сер. 11, прил. к № 1. – С. 140–147.

14. Соколова О.В. Диагностика и лечение начальной стадии портальной гипертензии у больных хроническими диффузными прогрессирующими заболеваниями печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.

15. Успанова Г. Гастродуоденальные язвы при портальной гипертензии: Дисс. ... канд. мед. наук. – Великий Новгород, 2006. – 112 с.

16. Шерцингер А.Г. Патогенез, диагностика, профилактика, лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1986. – 48 с.

17. Шерцингер А.Г., Ерамишанцев А.К., Лебезев В.М. К вопросу о диагностике и консервативном лечении кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 2. – С. 65–68

18. Ханевич М.Д., Хрупкин В.И., Жерлов Г.К. и др. Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв у больных внутрипеченочной портальной гипертензией Новосибирск: Наука, 2003. – 198 с.

19. Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Цирроз печени: вопросы терапии // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 7. – С. 13–17.

20. Albillos A., Garsia-Pagan J.C., Ibbora I. et al. Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension // Gastroenterol. – 1998. – Vol. 115. – P. 116–123.

21. Bohnacker S., Sriram P.V., Soehendra N. The role of endoscopic therapy in the treatment of bleeding varices // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 13, N 3. – P. 477–494.

22. Castro-Fernandez M., Sanchez-Munoz D., Galan-Jurado M.V. et al. Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs in gastrointestinal bleeding due to gastroduodenal ulcers or erosions in patients with liver cirrhosis // Gastroenterol., Hepatol. – 2006. – Vol. 29, N 1. – P. 11–14.

23. Dore M.P., Mura D., Deledda S. et al. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of Helicobacter pylori infection and portal hypertensive gastropathy // Can. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18, N 8. – P. 521–524.

24. Kamalaporu P., Sobhonslidsuk A., Jatchavala J. et al. Factors predisposing to peptic ulcer disease in asymptomatic cirrhotic patients // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21, N 12. – P. 1459–1465.

25. Petrasch F., Grothaus J. Mossner J. et al. Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10. – P. 5.

26. Perez-Ayuso R.M., Valderrama S., Espinoza M. et al. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patient with high risk esophageal varices // Ann. Hepatol. – 2010. – Vol. 9, N 1. – P. 15–22.

27. Suzuki H., Ishii H. Peptic ulcer disease complicated with liver cirrhosis // Nippon. Rinsho. – 2004. – Vol. 62, N 3. – P. 532–540.

УДК (615.917:547.262)-074

Углеводно-дефицитный трансферрин в диагностике хронической алкогольной интоксикации

А.И. Павлов,¹ А.И. Хазанов,¹ О.И. Тарасова²¹ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого,² Центр изучения печени РУДН, НИЦ Наркологии Росздрава.

Павлов Александр Игоревич – кандидат медицинских наук, начальник центра гастроэнтерологии ФБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны РФ». Контактная информация: Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское ФБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны РФ»; эл. почта doctor-pavlov@mail.ru

Цель обзора. Представить целесообразность определения *углеводно-дефицитного трансферрина* (УДТ) для диагностики интоксикации алкоголем.

Основные положения. В течение нескольких десятилетий выполнено множество исследований по определению УДТ в различных популяциях, однако точный механизм нарушения салидирования трансферрина остается до конца не ясным.

Разработано несколько методов определения УДТ. Чувствительность различных методов колеблется от 20 до 100%, специфичность 75–100%. Такие различия можно объяснить применением разных методов определения УДТ, разнородностью исследуемых групп, отличием норм и объема установленного количества алкоголя, отсутствием унифицированных международных стандартов.

Данные о корреляции между количеством потребляемого этанола и уровнем сывороточного УДТ противоречивы. Это может быть результатом этических ограничений при контролируемых исследованиях.

Ложноположительные результаты встречаются в редких случаях наличия генетически обусловленной D-формы трансферрина либо при врожденном нарушении метаболизма гликопротеинов – синдроме углеводно-дефицитного гликопротеина.

Заключение. Определение суммарного дефицита трансферрина является высокоинформативным методом диагностики хронической интоксикации алкоголем.

Ключевые слова: углеводно-дефицитный трансферрин, методы диагностики, клиническая интерпретация, хроническая алкогольная интоксикация.

Carbohydrate-deficient transferrin in diagnostics of chronic alcohol intoxication

A.I. Pavlov, A.I. Khazanov, O.I. Tarasova

The aim of review. To present convenience of *carbohydrate-deficient transferrin* (CDT) assessment for diagnostics of alcoholic intoxication.

Original positions. The set of studies on CDT assessment in various population groups was carried out in the last several decades, however, the exact mechanism of transferrin sialidation disorder remains not completely clear.

Several methods of CDT assessment were developed. Sensitivity of various methods varies from 20 to 100%, specificity – 75–100%. It is possible to explain such differences by application of different methods of CDT assessment, by heterogeneity of studied groups, difference of normal value ranges and known amount of alcohol, absence of the unified international standards.

Data on correlation between quantity of consumed ethanol and serum CDT level are discordant. It can result of ethical restrictions at controlled studies.

False-positive results are seen in rare cases of the presence of genetically determined D-form of transferrin or at congenital disorder of glycoprotein metabolism — carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome.

Conclusion. Assessment of total transferrin deficiency is highly informative method of chronic alcohol intoxication diagnostics.

Key words: carbohydrate-deficient transferrin, methods of diagnostics, clinical interpreting, chronic alcohol intoxication.

При хронической алкогольной интоксикации, рецидиве алкоголизма, а также выявлении алкогольного генеза заболевания на роль «идеального маркера» в последние десятилетия претендует метод определения углеводно-дефицитного трансферрина (УДТ).

УДТ — термин, объединяющий изоформы трансферрина, которые образуются при нарушении гликозилирования и включает в себя асиало-, моносиало-, дисиалоизоформы [16]. Некоторые ученые предполагают значимость также трисиало-трансферрина в диагностике хронической алкогольной интоксикации, что представляется спорным [11].

Впервые о выделении методом изоэлектрофокусировки необычного белка с изоэлектрической точкой $>5,7$ рН в спинномозговой жидкости при атаке Мари-Сенгер-Браун и алкогольной дегенерации мозжечка сообщили Н. Stibler и К.Г. Kjelline в конце 70-х годов XX века [16]. Позже необычный белок с редуцированным содержанием сиаловой кислоты был выявлен в плазме крови лиц, длительно употреблявших алкоголь в дозе более 60 г этанола в сутки; через 10 и более дней абстиненции сиализирование белка нормализовалось [16]. При этом ни один другой гликопротеид не изменялся, что обещало высокую чувствительность метода для выявления хронической алкогольной интоксикации.

Трансферрин

Трансферрин (Тф) относится к β -глобулинам и представля-

ет собой белок, отвечающий за транспорт железа, большая часть которого синтезируется в печени, небольшая часть синтезируется ретикулоэндотелиальной системой и эндокринными железами (яички и яичники). На содержание трансферрина в плазме крови в первую очередь влияет потребность организма в железе. При дефиците железа его уровень растет, при успешной терапии — возвращается к нормальным значениям.

Трансферрин состоит из 3 субъединиц: одна полипептидная цепь, два независимых участка, связанных с ионом железа и две N-гликозидные цепи (рис. 1). Каждая молекула трансферрина может связать 2 иона железа (в норме Fe^{3+}). В зависимости от содержания Fe^{3+} в организме, молекулы Тф могут существовать в несколь-

ких формах: свободный от железа Fe_0 -Тф или апоферритин, связанный с одним ионом железа Fe_1 -Тф или двумя ионами Fe_2 -Тф. В норме сатурация Тф железом составляет 30%. При дефиците железа снижается содержание ионов железа, при этом увеличивается уровень Fe_0 -Тф и Fe_1 -Тф в сыворотке крови. При избытке железа (гемакроматоз) увеличивается сатурация Тф железом, в результате чего в сыворотке определяется преимущественно Fe_2 -Тф. С каждым ионом железа изоэлектрическая точка уменьшается на $\sim 0,2$ единицы [10].

Гликозидные цепи отличаются количеством разветвлений, представляя би-, три-, и тетраструктуры. Каждая такая структура имеет молекулу сиаловой кислоты. Следовательно, существует несколько изоформ трансферрина

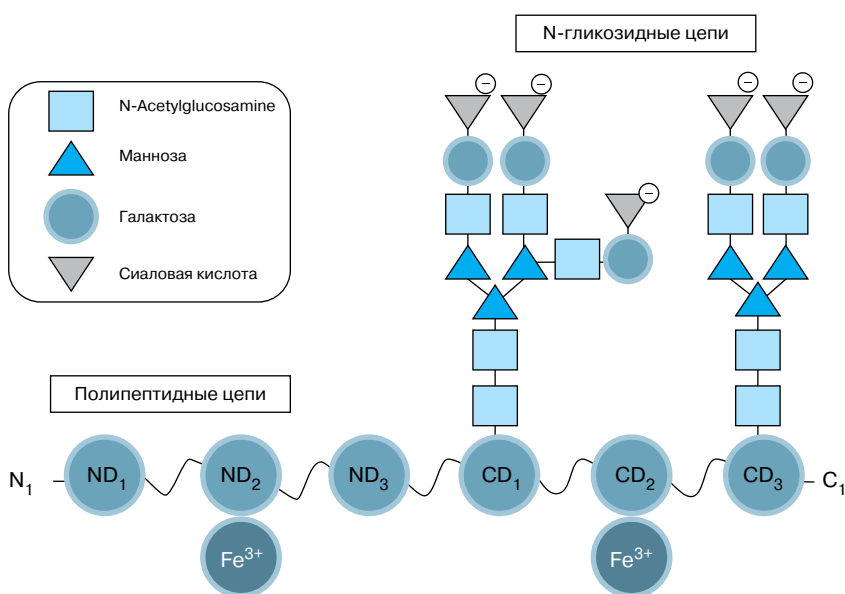


Рис. 1. Молекула трансферрина

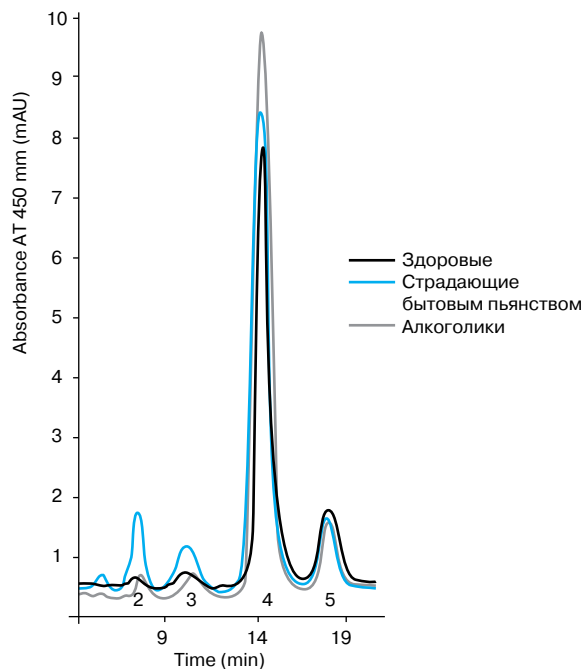


Рис. 2. Соотношения изоформ трансферрина при разных состояниях

с разной степенью сиализирования от асиало- до октасиалотрансферрина [10]. У здоровых лиц общее количество изоформ трансферрина в процентном содержании представляет <1,5% гептасиалоТф, 1–3% гексасиалоТф, 12–18% пентасиалоТф, 64–80% тетрасиалоТф, 4,5–9% трисиалоТф и <2,5% дисиалоТф [15]. При отсутствии патологических изменений асиало-, моносиало- и октасиалоТф не определяются либо содержатся в ничтожно малых концентрациях: <0,5% асиалоТф и <0,9% моносиалоТф (рис. 2). Каждый остаток сиаловой кислоты уменьшает изоэлектрическую точку на ~0,1 ед [10].

Генетические варианты Тф отличаются аминокислотами полипептидной цепи. Существует, по крайней мере, 38 вариантов трансферрина. Некоторые формы Тф в зависимости от аминокислот по изоэлектрической точке схожи с УДТ, что может вызвать ложноположительный результат некоторых методов определения УДТ у здоровых лиц.

Как правило, изменение всех 3 субъединиц Тф происходит параллельно [16]. В дополнение к этому

у молекул Тф с различным насыщением железа выявляется различное содержание сиаловой кислоты и/или модификация N-гликозидной цепи. А как было сказано выше, на изоэлектрическую точку влияет содержание железа, сиаловой кислоты и модификации полипептидной цепи. В результате у молекул Тф с разным содержанием железа и сиаловой кислоты может оказаться одинаковая изоэлектрическая точка, к примеру, у дисиало- Fe_2 -Тф (как основной представитель УДТ) и тетрасиало- Fe_1 -Тф (как основная не УДТ изоформа). Таким образом, главная проблема анализа УДТ – разделение УДТ-изоформ, от не-УДТ-изоформ.

Механизм повышения сывороточного уровня УДТ под действием алкоголя

Механизм увеличения изоформ УДТ при хроническом злоупотреблении алкоголем в настоящее время изучен не до конца. Перед выходом в плазму крови гликопротеины, такие как трансферрин, проходят ряд сложных посттрансляционных процессов.

После включения основных олигосахаридов, богатых маннозой, в полипептид в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, происходит окончательное гликозилирование гликопротеинов в комплексе Гольджи. Гликозилирование белков включает в себя последовательное добавление N-ацетилгликозамина, галактозы и сиаловой кислоты к двум единицам углеводов белка. В данном процессе участвует, по крайней мере, пять различных гликозилтрансфераз (N-ацетилгликозаминтрансферазы I, N-ацетилгликозаминтрансферазы II, N-ацетилгликозаминтрансферазы IV, галактозилтрансферазы и сиалилтрансферазы) [6].

Наиболее вероятно, что этанол и/или его метаболит ацетальдегид влияют на синтез цепи N-гликана в аппарате Гольджи. В сыворотке крови больных алкоголизмом выявлено уменьшение активности галактозилтрансферазы и N-ацетилгликозаминтрансферазы.

Из-за дестабилизации этанолом уменьшается включение в трансферрин молекул лейцина и N-ацетил-D-маннозамина, что снижает концентрацию мРНК альфа-2,6-сиалотрансферазы. У крыс, которым длительное время давали алкоголь, за снижением синтеза альфа-2,6-сиалотрансферазы наблюдалось уменьшение активности сиалотрансферазы и снижение сиализирования трансферрина, а также отмечалось увеличение активности сиалидазы в мембранах печени и снижение сиалил-, галактозил-, и N-ацетилглюкозаминилтрансфераз в аппарате Гольджи. Данное снижение активности трансферазы наблюдалась также при добавлении ацетальдегида в гомогенаты печени крыс контрольной группы, не получавших алкоголь. В опытах *in vitro* добавление ацетальдегида в пробирку вызывало снижение активности ферментов. Прием дисульфирама, подавляющего альдегиддегидрогеназу, не оказывал влияние на уровень сывороточного УДТ [7].

В исследовании по оценке роли углеводных цепей сиалотрансферазы на активность фермента наблюдалось снижение активности фермента после частичного удаления N-гликанов N-гликогеназой. Наличие метанола или этанола было необходимо для полного дегликозилирования. Наблюдалась корреляция между потерей каталитической активности ферментов и увеличением дегликозилирования. Можно предположить, что уменьшение активности сиалилтрансфераз (галактозилтрансферазы и N-ацетилглюкозаминилтрансферазы) обусловлено нарушением углеводных структур данных ферментов. Вероятно, этанол или его метаболиты в первую очередь действуют на гликозилирование углеводов трансфераз, которые участвуют в синтезе N-гликановых цепей трансферрина [25].

После гликозилирования трансферрина выделяется путем экзоцитоза. Большая часть нормального катаболизма происходит через потерю сиаловых кислот и удаления десиализованного белка асиалогликопротеиновыми рецепторами клеток печеночной паренхимы, содержащих УДТ.

В отличие от других гликопротеинов, дефицит сиаловых кислот изоформ УДТ не вызывает ускорение печеночного клиренса через асиалогликопротеиновые рецепторы. Так, период полураспада УДТ составляет 14 дней, в то время как период полураспада трансферрина составляет 7 дней. У пациентов с циррозом печени, независимо от того, был ли он обусловлен алкоголем, уровни УДТ были в пределах нормы. В связи с этим этанолиндуцированное нарушение печеночного и/или почечного клиренса УДТ кажется маловероятным, как причина увеличения УДТ после хронического злоупотребления алкоголем. Одной из причин высоких значений УДТ является наследственное заболевание – синдром *углеводно-дефицитного гликопротеина* (CDG), обусловленное нару-

шением синтеза гликопротеина. У больных алкоголизмом и синдромом CDG было выявлено структурное сходство между сывороточными гликопротеинами (трансферрин, α 1-антитрипсин и цепи гаптоглобина SS). Из этого следует, что увеличение концентрации УДТ, обусловленное алкоголем, может быть также связано с торможением начальной маннозозависимой стадии синтеза N-гликановой цепи трансферрина. При оценке активности фермента у больных хроническим алкоголизмом следует учитывать то, что некоторые типы синдрома CDG обусловлены недостатком фосфоманномутазы или фосфоманнозизомеразы.

Методы определения УДТ

В течение последних десятилетий разработано несколько методов определения УДТ: от иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к УДТ до ионообменной хроматографии, при которой УДТ разделяется в миниколонках, от трудоемкого метода изоэлектрофокусировки, считавшегося «золотым стандартом» в середине 1990-х, до высокоэффективного метода жидкостной хроматографии. Чувствительность разных методов, согласно исследованиям, колеблется от 20 до 100% [5, 12, 17, 19, 24], специфичность 75–100% [17]. Разные методы определения УДТ, разнообразность в исследуемой группе (от пациентов-алкоголиков, имеющих заболевание печени и другие поражения органов-мишеней, до здоровых добровольцев), отличие норм и объема установленного количества алкоголя, отсутствие унифицированных международных стандартов вызывают такую разницу [17].

В настоящее время эталонными методами считаются методы газовой и жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии, обладающие наивысшей чувствительностью. Однако эти методы не подхо-

дят для повседневного применения ввиду высокой стоимости, трудоемкости и длительности выполнения.

Изоэлектрическая фокусировка практически идеально подходит для определения и фенотипирования генетических вариантов Тф с учетом изоэлектрической точки. Но данный метод сложен в исполнении, количественный анализ Тф трудноосуществим и автоматизация его представляет множество проблем. Изоформы Тф распределяются в геле в зависимости от изоэлектрической точки. Преобладание в сыворотке крови тетрасиалоТф затрудняет количественную оценку изоформ Тф. Данную проблему пытаются решить с помощью оценки соотношения различных форм Тф, например дисиало/асиало Fe₂-Тф [21]. Как бы то ни было, метод применим для небольшого объема исследований как качественный анализ [7].

К электрофоретическим методам анализа изоформ Тф также относятся капиллярный электрофорез и зонный капиллярный электрофорез. Основная проблема этих методов – покрытие капиллярной поверхности, предупреждающее адсорбцию белка, а также ультрафиолетпроницаемый буфер [23].

По сравнению с методом изоэлектрической фокусировки методы хроматографического анализа УДТ уступают им по чувствительности и специфичности [6]. Причина этого заключается в том, что генетические варианты Тф не определяются анионообменной хроматографией с последующим иммуноанализом. Исключением является жидкостная хроматография высокого разрешения, которая надежно выявляет генетические варианты Тф [18].

В 1993 г. был представлен первый коммерческий УДТ-тест (CDTect-RIA; «Pharmacia & Upjohn»), затем последовал %CDT («Axis») и CDTect ферментный анализ (CDT-EIA; «Pharmacia & Upjohn»). Этими методами проводили анализ общепринятого понятия УДТ (асиало-, моносиало- и

дисиаало- Fe_2 -Тф). Позже компания Axis разработала тест, учитывающий к УДТ 50% трисиаалоТф (%CDT-TIA) и «Roche» (Tinaquant-%CDT/transferrin). В настоящее время все коммерческие УДТ-тесты основаны на принципе разделения УДТ-от не-УДТ-изоформ с использованием анионообменных микроколонок, за исключением одной методики жидкостной хроматографии высокого разрешения Recipe.

В течение последних десятилетий было проведено более 300 исследовательских работ по изучению УДТ с использованием различных методов.

Проведенный анализ наиболее часто используемых методов определения УДТ - CDTtest, %CDT и метод %CDT-TIA выявил наибольшую чувствительность методики CDTtest и %CDT, составив 65 и 63% для мужчин, 36 и 46% для женщин соответственно. Метод %CDT-TIA показал наименьшую чувствительность – 32% для мужчин и 25% для женщин. Специфичность методов оказалась выше: 100% для мужчин и 91% для женщин – для метода %CDT, и 96 и 87% соответственно для CDTtest [5]. В исследуемую группу вошли больные алкоголизмом с заболеванием печени и без признаков ее поражения, мужчины и женщины; контрольную группу составили здоровые добровольцы.

В результате проведенного анализа 26 работ, в которых УДТ определяли методами CDTtest и %CDT-TIA, чувствительность CDTtest колебалась от 20 до 85%, специфичность – 77–95%. Для метода %CDT-TIA чувствительность составила 10–67%, специфичность – 90–100% [12]. Наименьшая чувствительность получена в исследованиях, в которые были включены только женщины.

Результаты анионообменных методов определения УДТ, учитывающие 0–3 сиаалоформы, дают результаты несколько ниже по сравнению с изоэлектрофокусировкой с иммунофиксацией. Было выявлено, что определение одного

асиаалотрансферрина дает более точные результаты [14].

Диагностическая значимость трисиаалотрансферрина остается неясной, однако исключение этой фракции повышает чувствительность метода [11]. К настоящему времени в России проведены исследования с использованием жидкостной хроматографии и коммерческого метода BioRad%CDT («BioRad Laboratories») – турбидиметрического иммунологического анализа, проводимого после ионообменной хроматографии [1, 2, 3].

Клиническая интерпретация

У большинства пациентов с заболеваниями печени уровень УДТ находится в пределах нормы [9, 22]. Однако в отдельных работах есть указания на то, что при активных хронических болезнях печени (первичный билиарный цирроз, хронический гепатит в стадии активного воспаления и лекарственные поражения печени) возможно получение ложноположительных результатов [22].

Точность методов определения УДТ в целом ниже в группе лиц, употребляющих малые объемы алкоголя, юных алкоголиков и у женщин. Абсолютное значение УДТ у здоровых женщин обычно выше, чем у мужчин [13, 20]. Это объясняется наличием субклинического дефицита железа у женщин, что в результате ведет к увеличению Тф и Fe_1 -Тф, что, в свою очередь, ведет к увеличению фракций с повышенной изоэлектрической точкой. Будучи гормонозависимым протеином, изменение уровня УДТ зависит от гормонального статуса. Так, у женщин сывороточная концентрация УДТ значительно выше в третий триместр беременности, чем в первый и второй, и ниже в менопаузе. Прием контрацептивов, заместительная гормонотерапия также оказывают влияние на уровень УДТ [18].

Данные о корреляции между количеством потребляемого эта-

нола и уровнем сывороточного УДТ противоречивы. Это может быть результатом этических ограничений при контролируемых исследованиях.

Ложноположительные результаты встречаются в редких случаях наличия генетически обусловленной D-формы Тф, либо при врожденном нарушении метаболизма гликопротеинов – синдроме углеводно-дефицитного гликопротеина [6]. Данный синдром относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям и характеризуется повышением УДТ в отсутствии алкогольной интоксикации.

Также следствием некоторых методов исследования, использующих антитела к трансферрину, а не к УДТ, могут стать ложноположительные результаты [8]. Так, при первичном билиарном циррозе в сыворотке циркулирует большое количество антител к митохондриям, что влияет на диагностическую значимость метода.

Диагностическая ценность определения УДТ снижается по мере возрастания тяжести болезни [4]. Отмечено снижение среднего значения УДТ при увеличении степени фиброза, оцененным методом фиброэластографии. В частности, при плотности ткани печени менее 8,8 кПа среднее значение УДТ составило 0,61%, при плотности 8,8–14,6 кПа – 0,53%, при плотности более 14,6 кПа – 0,49%. Чувствительность метода составила 46%, специфичность – 98%.

Относительно низкая чувствительность метода при остром алкогольном гепатите тяжелого течения в случае получения отрицательных результатов не отвергает злоупотребление алкоголем, как ведущего фактора поражения печени. В таких случаях клиницисту следует ориентироваться на дополнительные данные, включающие весь алкогольный орнамент заболевания – анамнез, полиорганность поражения, характерные для алкогольной болезни клинические и биохимические изменения. Вероятно, определение УДТ

представляет большую клиническую ценность на более ранних этапах алкогольной болезни, когда алкогольная этиология менее очевидна и требует лабораторного подтверждения.

В тридцатилетней истории изучения методов определения УДТ по-прежнему остается много вопросов. Низкая чувствительность некоторых методов, возможность получения ложноположительных

результатов, малое количество исследований с использованием этих методов в диагностике интоксикации алкоголем и острого алкогольного гепатита требуют продолжения исследований.

Список литературы

1. Павлов А.И., Хазанов А.И. Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – № 1. – С. 44–51.
2. Павлов А.И., Хазанов А.И., Тарасова О.И., Белякин С.А. Место углеводно-дефицитного трансферрина в диагностике алкогольной интоксикации // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 3. – С. 3–9.
3. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Моисеев В.С. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя // Клини. фармакол. и терапия. – 2007. – № 16. – С. 10–15.
4. Abergel A., Randl K., Nicolas C., Jouanel P., Sapin V., Bommelaer G., Bonny C. Diagnostic accuracy of carbohydrate deficient transferrin in patients with chronic liver disease. Alcohol consumption and liver disease severity effects // Hepatology. – 2007. – Vol. 1, N 46. – P. 260, abstract.
5. Anttila P, Jarvi K, Latvala J, Blake J, Niemela O. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption // Alcohol, Alcohol. – 2003. – Vol. 38 (suppl. 5). – P. 415–420.
6. Arndt T. Asialotransferrin – An Alternative to Carbohydrate-deficient Transferrin? // Clinical Chemistry. – 2003. – Vol. 49. – P. 1022–1023.
7. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation // Clin. Chem. – 2001. – Vol. 47. – P. 13–27.
8. Bean P., Sutphin M.S., Liu Y.S., Anton R., Reynolds T.B., Shoenfeld Y., Peter J.B. Carbohydrate-deficient transferrin and false-positive results for alcohol abuse in primary biliary cirrhosis: Differential diagnostic by detection of mitochondrial autoantibodies // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41. – P. 858–861.
9. Behrens U., Worner T.M., Braly L.F., Schaffner F. and Lieber C.S. Carbohydrate-deficient transferrin, a marker for chronic alcohol consumption in different ethnic populations // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1988. – Vol. 12. – P. 427–432.
10. De Jong G., van Dijk J.P., van Eijk H.G. The biology of transferrin // Clin. Chim. Acta. – 1990. – Vol. 190. – P. 1–46.
11. Heggli D.E., Aurebekk A., Granum B., Westby C., Lovli, T., Sundrehagen E. Should tri-sialo-transferrins be included when calculating carbohydrate-deficient transferrin for diagnosing elevated alcohol intake? // Alcohol, Alcohol. – 1996. – Vol. 31. – P. 381–384.
12. Koch H., Meerkerk G., Zaat J.O., Ham M.F., Scholten R.J., Assendelft W.J. Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin in detection of excessive alcohol consumption: a systemic review // Alcohol, Alcohol. – 2004. – Vol. 39 (suppl. 2). – P. 75–85.
13. La Grange L, Anton F.A., Garcia S., Herrbold C. Carbohydrate-deficient transferrin in a female population // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1995. – Vol. 19. – P. 100–103.
14. Legros F.J., Nuyens V., Minet E., Emonts P., Boudjeltia K.Z., Courbe A., Ruelle J.L., Colicis J., de L'Escaille F., Henry J.P. Carbohydrate-deficient transferrin isoforms measured by capillary zone electrophoresis for detection of alcohol abuse // Clin. Chem. – 2002. – Vol. 48. – P. 2177–2186.
15. Martensson O., Harlin A., Brandt R., Seppa K., Sillanaukee P. Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1997. – Vol. 21. – P. 1710–1715.
16. Stibler H., Kjellin K.G. Isoelectric focusing and electrophoresis of the CSF proteins in tremor of different origins // J. Neurol. Sci. – 1976. – Vol. 206, N 4. – P. 269–285.
17. Scouller K., Conigrave K.M., Macaskill P., Irwig L., Whitfield J.B. Should we use carbohydrate-deficient transferrin instead of gamma-glutamyltransferase for detecting problem drinkers? A systematic review and meta-analysis // Clin. Chem. – 2000. – Vol. 46, N 12. – P. 1894–1902.
18. Sillanaukee P., Alho H., Strid N., Jousilahti P., Vartiainen E., Olsson U. Effect of hormone balance on carbohydrate-deficient transferrin and gamma glutamyl transferase in female social drinkers // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24. – P. 1505–1509.
19. Sillanaukee P., Lof K., Harlin A., Martensson O., Brandt R., Seppa K. Comparison of different methods for detecting carbohydrate-deficient transferrin // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1994. – Vol. 18, N 5. – P. 1150–1155.
20. Stauber R.E., Jauk B., Fickert P., Hausler M. Increased carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy: relation to sex hormones // Alcohol, Alcohol. – 1996. – Vol. 31. – P. 389–392.
21. Stibler H., Borg S., Beckman G. Transferrin phenotype and level of carbohydrate-deficient transferrin in healthy individuals // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1988. – Vol. 12. – P. 450–453.
22. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37. – P. 2029–2037.
23. Tagliaro F., Crivellente F., Manetto G., Puppi I., Deyl Z., Marigo M. Optimized determination of carbohydrate-deficient transferrin isoforms in serum by capillary zone electrophoresis // Electrophoresis. – 1998. – Vol. 19. – P. 3033–3039.
24. Viitala K., Lahdesmaki K., Niemela O. Comparison of the Axis %CDT TIA and the CDTest method as laboratory tests of alcohol abuse // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44. – P. 1209–1215.
25. Xin Y., Lasker J.M., Lieber C.S. Serum carbohydrate-deficient transferrin: mechanism of increase after chronic alcohol intake // Hepatology. – 1995. – Vol. 22, № 5. – P. 1462–1468.

УДК 616.33-089.87-06:616.33-008.6-085

Фармакоэкономическая эффективность итоприда гидрохлорида и домперидона при постгастрорезекционных расстройствах

Ю.А. Кучерявый^{1,2}, А.В. Свиридова^{1,2}, А.Б. Москалева², Н.Н. Данилевская¹¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России² НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Свиридова Анна Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Москалева Анна Владимировна – врач отделения гастроэнтерологии НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»

Данилевская Наталья Николаевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: rgored@mail.ru, тел. +7-499-187-09-72

Цель исследования. Провести фармакоэкономический анализ результатов прокинетической терапии больных с постгастрорезекционным синдромом двумя прокинетиками – итоприда гидрохлоридом и домперидоном.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное сравнительное исследование в параллельных группах больных на модели законченного стационарного страхового случая по диагнозу постагастрорезекционный синдром. Анализировались данные историй болезни 32 больных после гастрэктомии (код выписного диагноза по МКБ-10 – K91.1), соответствующие критериям отбора. В половине случаев (16 больных) назначали итоприда гидрохлорид (по 50 мг 3 раза в сутки), остальные пациенты (16 человек) получали домперидон (по 10 мг 3 раза в сутки). Средний возраст больных 62,3±3,2 года (52–78 лет). Для фармакоэкономического анализа использованы счета-фактуры ДМС по факту проведенного лечения. Учитывались анализ стоимости лечения и анализ «затраты–эффективность».

Результаты. Более «современный» прокинетик – итоприда гидрохлорид – лучше купировал проявления диспепсического синдрома у больных с постагастрорезекционными расстройствами. При его использовании затраты на купирование диспепсических жалоб были ниже, по сравнению с домперидоном, на 1810 рублей на каждого больного. Выбор итоприда гидрохлорида способствовал снижению стоимости лечения в 1,3 раза по сравнению с использованием домперидона, что составило 11 252 рубля 39 копеек на одного пациента (для стационара).

Выводы. Более выгодной альтернативой у больных с постагастрорезекционным синдромом является назначение итоприда гидрохлорида. Затраты на лечение при использовании итоприда гидрохлорида, несмотря на незначительную большую стоимость за упаковку относительно домперидона, компенсируются существенным снижением затрат по другим статьям расходов при лечении ганатом (снижением ряда прямых затрат). Рациональная терапия больных с постагастрорезекционными расстройствами должна осуществляться с учетом доказанных фармакоэкономических преимуществ лекарственных средств, а также учитывать их безопасность, так как лечение таких пациентов прокинетиками может быть длительным.

Ключевые слова: постагастрорезекционный синдром, прокинетики, итоприда гидрохлорид, домперидон, фармакоэкономическое исследование.

Pharmacoeconomical study of itopride hydrochloride and domperidone efficacy at postgastrectomy disorders

Yu.A. Kucheryavy, A.V. Sviridova, A.B. Moskaleva, N.N. Danilevskaya

Aim of investigation. To carry out pharmacoeconomical analysis of prokinetic treatment by itopride hydrochloride and domperidone in patients with postgastrectomy syndrome.

Material and methods. Retrospective comparative analysis in parallel study at the model of completed stationary insurance case of postgastrectomy syndrome was executed. Data of 32 case record of postgastrectomy patients (ICD-10 code of discharge diagnosis was – K91.1), conforming enrollment criteria were analyzed. For the half of cases (16 patients) itopride hydrochloride (50 mg tid) was prescribed, the rest (16 patients) received domperidone (10 mg tid). Mean age of patients was $62,3 \pm 3,2$ years (52 to 78 years). Invoices of voluntary health insurance for completed treatment were utilized for pharmacoeconomical analysis. Assessment of disease treatment cost and «cost-efficacy» analysis were taken into account.

Results. More recent prokinetic - itopride hydrochloride relived symptoms of dyspeptic syndrome in patients with postgastrectomy disorders more effectively. At its application expenses for treatment of dyspeptic complaints were lower in comparison to domperidone – by 1810 roubles per patient. The choice of itopride hydrochloride reduced treatment cost 1,3 times in comparison to domperidone application, that made 11252.39 roubles per case (for stationary treatment).

Conclusions. Prescription of itopride hydrochloride is more favorable alternative for patients with postgastrectomy syndrome. Treatment cost at application of itopride hydrochloride, despite of slightly higher cost per pack as compared to domperidone, is compensated by essential decrease of expenses for other treatment charge items of ganaton (decrease of some direct costs). Rational therapy of patients with postgastrectomy disorders should be carried out with account to proven pharmacoeconomical advantages and safety of pharmaceuticals, as prokinetics treatment of such patients can be long-term.

Key words: postgastrectomy syndrome, prokinetics, itopride hydrochloride, domperidone, pharmacoeconomical study.

На сегодняшний день хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка по поводу рака желудка, синдрома Золлингера–Эллисона, болезни Дьюлафуа с преимущественным поражением желудка, некоторых формах лимфом желудка и осложненного течения язвенной болезни остается «золотым» стандартом радикального лечения [4].

Качество жизни после хирургического лечения в значительной степени зависит от фактора функциональной адаптации, который отчасти определяется методом реконструкции после резекции желудка и восстановления непрерывности кишечной трубки. Выбор метода реконструкции зависит от ряда факторов, в первую очередь от радикальности выполненного вмешательства, индивидуальных анатомических особенностей пациента, навыками и компетентностью хирурга. Радикальность оператив-

ного вмешательства определяется стадией опухолевого процесса и анатомической локализацией опухоли. Наиболее физиологична, в функциональном плане, – субтотальная резекция желудка с реконструкцией по Бильрот-I [2], при которой сохраняется пассаж химуса по двенадцатиперстной кишке. Однако подобный объем оперативного вмешательства выбирается не так часто в силу объективных причин.

Результат объемного хирургического вмешательства с последующим восстановлением целостности пищеварительной трубки приводит к ряду анатомических и функциональных изменений желудочно-кишечного тракта, что иногда может не вызывать заметных нарушений функции системы пищеварения благодаря ее значительным компенсаторным возможностям. Однако в большинстве случаев после оперативных вмешательств на желудке возникают так называемые постгастрорезекционные расстройства, значительно снижа-

ющие качество жизни пациентов и требующие адекватной медикаментозной коррекции [4]. В основе их лежат нарушения моторики пищевода и кишечника, в некоторой степени определяемые типом хирургического вмешательства.

Моторные нарушения лежат в основе нарушений адекватного перемешивания химуса с панкреатическим соком и желчью из-за анатомических особенностей после оперативного вмешательства (отсутствие пассажа по двенадцатиперстной кишке при Бильрот-II или ускоренный транзит по двенадцатиперстной кишке при модификации Бильрот-I). Нарушения моторики поддерживают персистирование синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развивающегося за счет банального отсутствия желудочного и несостоятельности антибактериального барьера в двенадцатиперстной кишке вне зависимости от метода оперативного вмешательства.

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке играет большую роль в развитии и прогрессировании постгастрорезекционных расстройств, определяя:

– во-первых, развитие синдрома экзокринной панкреатической недостаточности за счет разрушения бактериями панкреатических ферментов, прогрессирования мальабсорбции и развития нутритивной недостаточности;

– во-вторых, развитие воспаления в эпителии тонкой кишки с последующим постепенным развитием атрофии слизистой оболочки, снижением секреции кишечных ферментов и уменьшением секреции холецистокинина и секретина, что уменьшает стимулирующие влияния на секрецию желчи и панкреатического секрета, усугубляя мальабсорбцию;

– в-третьих, нарушение цикла энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Снижение секреции холецистокинина и секретина (снижение гуморальной стимуляции) в сочетании с ваготомией (отсутствие нейрогенной стимуляции) замыкают порочный круг моторных нарушений, приводя к развитию рецидивирующего рефлюкс-эзофагита, гипокинезии билиарного тракта и холецистолитиазу. Ускорение пассажа по кишечнику вследствие комплекса причин будет повышать потерю свободных желчных кислот с калом, что в итоге определит изменения коллоидного состояния желчи, которые в сочетании с гипокинезией желчного пузыря будут приводить к формированию билиарного сладжа, микролитов и холецистолитиазу у пациентов после оперативных вмешательств на желудке [3].

Поэтому в последние годы в алгоритм лечения таких больных входят следующие патогенетически обоснованные группы препаратов: минимикросферические препараты панкреатина (Креон), обеспечивающие наибольшую поверхность контакта «фермент-химус», урсодезоксихолевая кис-

лота, прокинетики. С симптоматической целью по показаниям могут использоваться и цитопротекторы (эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищевода, культи желудка, анастомоза), витамины и микроэлементы в комплексе или в виде монотерапии с заместительной целью.

Применение прокинетиков патогенетически обосновано не только ввиду доминирующих в патофизиологии постгастрорезекционных расстройств моторных нарушений, но в силу способности некоторых из них повышать тонус нижнего пищеводного сфинктера, увеличивать эвакуаторную функцию культи желудка (при ее наличии), нормализовать соотношение фаз мигрирующего моторного комплекса, улучшать координированность работы между отделами пищеварительного конвейера и продуктивную перистальтику кишки [1].

Ввиду выраженности анатомо-функциональных перестроек после гастрэктомии моторные нарушения персистируют длительное время, в существенной степени снижая качество жизни больных. Предполагая длительное лечение, на первый план всегда выходят вопросы его безопасности. К сожалению, имеющиеся в нашем арсенале и хорошо зарекомендовавшие себя в клинической практике метоклопрамид и домперидон – прокинетики первых поколений, невозможно использовать длительное время, так как возникают и прогрессируют разнообразные нежелательные явления – экстрапирамидные нарушения, гиперпролактинемия и т. п., определяемые способностью этих препаратов проникать в ткани центральной нервной системы. В связи с этим наиболее перспективным прокинетиком для длительного применения является итоприда гидрохлорид, препарат, обладающий минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, а также сочетающий в себе антиэметические и прокинетические свойства.

Итоприда гидрохлорид обладает двойным механизмом действия, который реализуется благодаря взаимодействию с D2-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны, обеспечивая [3, 5]:

– блокаду D2-рецепторов в области парасимпатического нервного окончания, повышая высвобождение ацетилхолина;

– ингибирование ацетилхолинэстеразы гладкой мускулатуры *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), препятствуя деградации ацетилхолина.

Все это в конечном итоге усиливает пропульсивную моторику культи желудка (при ее наличии) и кишечника, устраняет антроуденальную дискоординацию, предотвращая, таким образом, щелочной рефлюкс в пищевод [5].

Итоприда гидрохлорид в терапевтических дозах не вызывает гиперпролактинемии и удлинение интервала QT на электрокардиограмме, в отличие от других прокинетиков предшествующих поколений (метоклопрамид, цизаприда), и поэтому рассматривается как препарат первой линии в лечении двигательных нарушений пищевода и желудка [8].

Безопасность итоприда гидрохлорида определяется и особенностями его метаболизма – препарат метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой до неактивных метаболитов, минуя, таким образом, ферменты системы цитохрома P450, посредством которых метаболизируется подавляющее большинство лекарственных средств, включая и ингибиторы протонной помпы. Данный факт объясняет отсутствие межлекарственных взаимодействий при длительном применении итоприда гидрохлорида в комбинации с другими лекарствами [6]. Ряд фармакокинетических характеристик определяют эффективность препарата. Так, препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, пик его концентрации в крови отмечается к 35-й минуте

после перорального приема, что в 2 раза быстрее, чем у прокинетики предыдущих поколений. Что особенно важно, прием пищи не задерживает всасывание итоприда гидрохлорида. Период полужизни составляет 6 часов, что определяет возможность приема препарата 2–3 раза в день. Препарат выводится почками в виде неактивных метаболитов [7].

Итоприда гидрохлорид широко применяется в лечении моторных дисфункций верхних отделов ЖКТ. Есть первый опыт эффективного применения и в нашей стране у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и функциональной диспепсией (т. е. имеющих желудок). Однако применение этого препарата у больных с синдромом оперированного желудка исследовано недостаточно.

Ввиду выраженности анатомо-функциональных перестроек после гастрэктомии, моторные нарушения персистируют длительное время, что определяет необходимость длительного применения прокинетики и других средств (Креон, препараты урсодезоксихолевой кислоты). Необходимость комбинированной и длительной терапии наравне с вопросами безопасности ставит и вопросы стоимости лечения.

Поэтому целью настоящего анализа явилось изучение фармакоэкономической эффективности применения прокинетики (домперидон и итоприда гидрохлорид) у больных, перенесших оперативное вмешательство на желудке.

Материал и методы

Для реализации цели проведено ретроспективное фармакоэ-

кономическое исследование (сравнительное, без контроля), в рамках которого проанализированы истории болезни больных, проходивших стационарное лечение в условиях гастроэнтерологического отделения НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», за период с января 2010 г. по июль 2011 г. Все пациенты в разные сроки перенесли хирургическое лечение в объеме гастрэктомии (код выписного диагноза по МКБ-10 – K91.1).

Критериями включения истории болезни в анализ служили код диагноза, отсутствие данных за прогрессирование опухолевого процесса, отсутствие тяжелой трофологической недостаточности, компенсация любой органной или системной патологии, наличие жалоб, типичных для моторных нарушений, применение одного из прокинетики – домперидона (30 мг в сутки) или итоприда гидрохлорида (150 мг в сутки) в течение всего периода госпитализации.

Всем больным, согласно патофизиологическим механизмам развития постгастрорезекционного синдрома и отработанным в клинике алгоритмам ведения, назначались следующие препараты:

- 1) минимикросферический ферментный препарат (Креон) в индивидуально подобранной дозе – 25 000–40 000 ЕД на прием пищи;
- 2) препарат урсодезоксихолевой кислоты – 250 мг на ночь;
- 3) антациды или сукральфат в виде геля – по 1 пакету 3–4 раза в день между приемами пищи при наличии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода;
- 4) прокинетики.

Историй болезни, соответствующих критериям отбора, оказа-

лось 32, в половине случаев использовали итоприда гидрохлорид (по 50 мг 3 раза в сутки), в остальных историях болезни назначали домперидон (по 10 мг 3 раза в сутки). Средний возраст включенных в исследование больных $62,3 \pm 3,2$ года (возрастной диапазон 52–78 лет). В зависимости от базового прокинетики выделены 2 группы больных: **группа А** – принимавшие итоприда гидрохлорид, и **группа Б** – леченные домперидоном.

Критерии эффективности лечения основывались на динамике клинической картины постгастрорезекционного синдрома (изжога, отрыжка, тошнота, чувство быстрого насыщения, тяжесть в эпигастрии, регургитация желудочным содержимым), на частоте использования других препаратов для симптоматической терапии основных симптомов, результатах фармакоэкономического анализа.

Для минимизации влияния внутрибольничных цен на лекарственные средства их стоимость рассчитывали используя средние розничные цены в Москве (табл. 1). Средняя стоимость за упаковку несколько выше у итоприда гидрохлорида, однако стоимость курса лечения (14 дней по 1 таблетке 3 раза в день) итопридом гидрохлорида составила 403,2 рубля, домперидоном – 495,6 рубля, что объясняется большим числом таблеток в упаковке (препарат ганатон).

Для проведения фармакоэкономического анализа использованы счета-фактуры ДМС по факту проведенного лечения.

Фармакоэкономические показатели. Анализ стоимости лечения – учет всех затрат медицинского учреждения в ходе диагностики и

Таблица 1. Средняя цена прокинетики в Москве в 2010–2011 гг.*

Торговое название (таблеток в упаковке)	Средняя розничная цена за упаковку, руб.	Средняя розничная цена на курс лечения (14 дней по 1 таблетке 3 раза в день), руб.
Ганатон, 50 мг (40)	383,1	402,3
Мотилиум, 10 мг (30)	355,3	495,6

Примечание. * По данным <http://www.aptekamos.ru/apteka>. Средняя цена рассчитывалась по формуле: максимальная + минимальная/2.

лечения больных с постгастрорезекционным синдромом с учетом результатов оказанной помощи:

$$COI=DC+IC,$$

где COI – показатель стоимости лечения, DC – прямые затраты, IC – косвенные затраты.

Оценка альтернативных медицинских технологий: анализа «затраты–эффективность» с определением критериев эффективности (% больных с редукцией диспепсических жалоб), расчетов затрат на лечение и проведение окончательного расчета:

$$CEA=DC+IC/Ef,$$

где CEA – коэффициент, DC – прямые затраты на лечение, IC – косвенные (непрямые) затраты на лечение, Ef – эффективность.

К **прямым затратам** на оказание медицинской помощи относятся:

- стоимость всех койко-дней, проведенных больным в стационаре;
- средняя стоимость одного койко-дня в стационаре;
- стоимость оцениваемого лекарственного средства на курс лечения;
- стоимость обязательных методов исследования, необходимых для установления диагноза и контроля проводимой терапии;
- стоимость дополнительных методов исследования. Учитывали любые виды инструментальных исследований, проведенных во время курса лечения (эзофагогастроуденоскопия и рентгеноскопия желудка, УЗИ органов брюшной полости, осмотр хирургом);
- стоимость используемых лекарств для сопутствующей симптоматической терапии (например, дополнительное парентеральное введение метоклопрамида на фоне комплексной терапии при недостаточной ее эффективности и т. п.).

Расчет стоимости среднего койко-дня проводили следующим образом: суммировали стоимость койко-дней всех включенных в исследование пациентов с последующим делением на общее число койко-дней.

К **косвенным затратам** (издержки упущенных возможностей) мы отнесли пособия по инвалидности. Косвенные затраты рассчитывали исходя из пособия по инвалидности и установленного прожиточного минимума в городе Москве. Так, прожиточный минимум для пенсионеров в Москве за IV квартал 2010 г. (Постановление Правительства Москвы от 01.03.2011 г. № 50-ПП) составил 5860 руб. Пособия по инвалидности 1-й группы составили 1,36 прожиточного минимума, 2-й группы – 1,06 (ст. 12 в редакции закона РК от 21.03.2002 г. № 308).

В группе А – 3 пациента были инвалидами 1-й группы, 13 – инвалидами 2-й группы.

В группе Б – 2 пациента были инвалидами 1-й группы, 14 – инвалидами 2-й группы.

Результаты исследования

Средняя продолжительность стационарного лечения в группе больных, получавших итوپрида гидрохлорид, составила 15,2 дня, в группе больных, принимавших домперидон, – 21,2 дня. Средняя стоимость одного койко-дня в стационаре составила 1510 рублей. Разница в длительности госпитализации определена сроками купирования и/или уменьшения основных проявлений постгастрорезекционного синдрома, что косвенно свидетельствовало в пользу большей эффективности итوپрида гидрохлорида за счет более раннего наступления клинического эффекта. Показатели стоимости лечения COI в обеих группах отражены в табл. 2. При назначении домперидона показатель стоимости лечения оказался выше за счет увеличения числа койко-дней, использования средств сопутствующей терапии и дополнительных методов обследования.

Таким образом, стоимость лечения пациентов, принимавших итوپрида гидрохлорид, была меньше, чем стоимость лечения

больных, получавших домперидон. Показатель стоимости лечение уменьшается в 1,3 раза при замене домперидона на итوپрида гидрохлорид, что в рублевом эквиваленте составляет 11 252,39 для одного больного.

Эффективность комплексной терапии в плане купирования диспепсических жалоб в группе А составила $45,8 \pm 12,9\%$, в группе Б – $18,8 \pm 10,1\%$ ($p < 0,05$). При анализе коэффициента «затраты–эффективность» с определением критериев эффективности (купирование/значительное улучшение самочувствия) наибольший эффект в отношении контроля диспепсических жалоб отмечен у больных, получавших итوپрида гидрохлорид. Коэффициент затрат на купирование диспепсического синдрома составил:

CEA итوپрида гидрохлорид = $32\,090,24 + 6541,2/45,8 = 843,5$ рубля.

CEA домперидон = $43\,452,48 + 6431,35/18,8 = 2653,4$ рубля.

Таким образом, для купирования диспепсического синдрома у одного больного, получавшего домперидон, потрачено на 1809,9 рубля больше, чем на купирование диспепсического синдрома у пациента, получавшего итوپрида гидрохлорид.

Полученные результаты показали преимущество современного прокинетики итوپрида гидрохлорида над другим препаратом этой фармакологической группы. Несмотря на более высокую стоимость одной упаковки итوپрида гидрохлорида по сравнению с домперидоном, для купирования диспепсических жалоб экономичнее использовать именно итوپрида гидрохлорид. Не стоит забывать, что длительное применение домперидона может привести к развитию побочных эффектов, так как этот препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, в отличие от итوپрида гидрохлорида. Поэтому даже при допустимой эффективности домперидона, перерыв в его приеме может при-

Таблица 2. Показатели стоимости лечения, рубль РФ

Показатели	Затраты (в пересчете на одного пациента)	
	Группа А (итоприда гидрохлорид)	Группа Б (домперидон)
Средняя стоимость койко-дня	1510	1510
Средняя стоимость курса стационарного лечения (сумма только по койко-дням)	22 680	31 752
Стоимость прокинетики на курс лечения	436,24	750,48
Скрининговое обследование (обязательные методы)	7464	7464
Стоимость использованных средств для сопутствующей терапии*	0	247
Стоимость дополнительных методов обследования**	0	1729
Прямые затраты	32 090,24	43 452,48
Косвенные затраты (пособия по инвалидности)	6541,2	6431,35
Показатель стоимости лечения	38 631,44	49 883,83

Примечание. * В обеих группах средняя стоимость препаратов для комплексной терапии была статистически сопоставима. Увеличение затрат в группе Б было связано с дополнительным использованием парентерального введения метоклопрамида для коррекции диспепсического синдрома, в то время как в группе А дополнительных назначений не требовалось.

** Увеличение затрат, связанных с использованием дополнительных методов исследования в группе Б (эзофагогастро-дуоденоскопия и/или рентгеноскопия желудка, осмотр хирургом), связано с персистированием жалоб на фоне лечения домперидоном, в то время как в группе А дополнительных методов обследования не требовалось.

вести к рецидиву диспепсических жалоб. Более современный препарат – итоприда гидрохлорид – можно принимать неопределенно долго (длительность применения Ганатона инструкцией к препарату не лимитируется, в отличие от метоклопрамида и домперидона) без риска развития серьезных нежелательных явлений. Другим существенным преимуществом препарата является возможность при необходимости увеличивать суточную дозу до 300 мг, что позволяет клиницисту наиболее эффективно осуществлять подбор фармакотерапии у больных с постгастрорезекционными расстройствами.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность контроля диспепсических симптомов при постгастрорезекционном синдроме итоприда гидрохлорид (Ганатон).

2. По результатам фармакоэкономического анализа с помощью методов «показатель стоимости лечения» и «затраты–эффективность» было доказано, более выгодным у больных с постгастрорезекционным синдромом является назначение итоприда гидрохлорида. Стоимость лечения при этом снижается в 1,3 раза по сравнению с применением домперидона, что составляет 11 252,39 рубля на одного пациента (для стационара).

3. Затраты при использовании итоприда гидрохлорида (Ганатона), несмотря на значительно большую стоимость за упаковку относительно домперидона, значимо компенсируются существенным снижением затрат по другим статьям расходов (снижением прямых затрат).

Рациональная терапия больных с постгастрорезекционными расстройствами должна осуществляться с учетом доказанных фармакоэкономических преимуществ лекарственных средств, а также учитывать их безопасность, так как лечение больных с постгастрорезекционным синдромом прокинетики может быть весьма длительным.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека – 2009. – 13 (187). – С. 50–54.
- Кузин Н.М., Ветшев П.С., Майорова Ю.Б. Резекция желудка с формированием анастомоза по Ру // Хирургия. – 2006. – Т. 3. – С. 4–10.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Овладенко Е.А. Холецистит как отдаленное осложнение после гастрэктомии // Клини-

ческие перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 5. – С. 16–23.

- Маев И.В., Овладенко Е.А., Кучерявый Ю.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у больных после оперативных вмешательств на желудке // Consilium medicum. – 2009. – Прил. № 1 «Гастроэнтерология». – С. 21–26.

- Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Трофимова И.В. Диабетический гастропарез: возможности прокинетической терапии // Фарматека – 2010. – № 5. – С. 37–43.

- Chandrashekar T.S. Medical management of gastroesophageal reflux disease

– Focusonltoprid // The Indian Practitioner – 2004. – Vol. 57 (11). – P. 726–729.

- Das K. Role of ltopride in Functional Dyspepsia // Indian Practitioner – 2004. – Vol. 57, N 11. – P.731–734.

- Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // Gastroenterology Today. – 2004. – Vol. 3. – P. 1–8.

УДК 616.34-002-092

Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа

М.А. Ливзан, М.А. Макейкина

Курс гастроэнтерологии последипломного образования ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Ливзан Мария Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом гастроэнтерологии последипломного образования ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России». Контактная информация: mlivzan@yandex.ru

Макейкина Мария Анатольевна – аспирант курса гастроэнтерологии последипломного образования ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России». Контактная информация: makeikina_maria@mail.ru

Цель обзора. Систематизация имеющихся данных по генетике иммунного ответа при *неспецифическом язвенном колите* (НЯК).

Основные положения. На текущий день нет однозначного решения вопроса риска возникновения и тяжести течения НЯК. В настоящее время большой интерес представляет изучение генетического аспекта иммунного ответа в патогенезе данного заболевания путем идентификации в нем центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизмов с той или иной клинической характеристикой. Доказано влияние полиморфизма генов, участвующих в реализации иннантного (полиморфизм генов толл-подобных рецепторов, NOD2/CARD15) и адаптивного иммунного ответа (полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов, реализующих специфические патогенетические механизмы в ответ на чужеродные антигены: TNF- α , IL-1 β , IL-1RN, IL-10). И хотя результаты этого влияния неоднозначны и порой спорны, исследование полиморфизма генов является перспективным в отношении риска возникновения заболевания, прогноза течения, разработки современных методов лечения больных.

Заключение. Изучение генетики иммунного ответа при НЯК позволяет не только более полно представить механизм формирования и поддержания воспаления в толстой кишке, оценить риск формирования и варианты течения болезни, но и получить новые возможности эффективного и безопасного лечения больных.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, иммунный ответ, полиморфизм генов.

Ulcerative colitis: genetics of immune response

М.А. Livzan, М.А. Makeykina

The aim of review. Systemization of available data on genetics of immune response at *ulcerative colitis* (UC).

Original positions. Nowadays there is no clear-cut decision of risk and severity estimation of UC. Studying of immune response genetics by identification of central genes and modifiers genes, analysis of their polymorphism association to certain clinical features is of major interest now. Genetic polymorphism affects innate (polymorphism of toll-like receptor genes, NOD2/CARD15) and adaptive immune response realization (polymorphism of pro- and anti-inflammatory cytokine genes involved in specific pathogenic mechanisms in response to foreign antigens: TNF- α , IL-1 β , IL-1RN, and IL-10 is proven). Though results of this effect are ambiguous and sometimes doubtful, study of genetic polymorphism is promising for risk assessment of disease development, prognosis of the course, development of modern methods of treatment.

Conclusion. Studying of genetics of immune response at UC allows not only to reveal mechanism of development and persistence of large intestinal inflammation, to estimate risk of development and course of disease, but also to receive new means of effective and safe treatment.

Key words: ulcerative colitis, immune response, genetic polymorphism.

В 1967 г. Burrill В. Crohn задал себе риторический вопрос, на который до настоящего времени нет исчерпывающего ответа: «Являются ли *воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)* следствием цивилизации или продуктом индустриальной революции?» Параллельно повышению жизненного уровня населения во многих странах значительно увеличилась заболеваемость как *неспецифическим язвенным колитом (НЯК)*, так и *болезнью Крона (БК)*, а поиск этиологических факторов так и не увенчался успехом [1].

С развитием молекулярной генетики стало очевидным, что предрасположенность к мультифакторным заболеваниям, эффективность и безопасность лечения больных с этой патологией в значительной степени определяются специфичным набором полиморфных вариантов генов [15]. Проведенные эпидемиологические исследования позволили установить, что родственники больных ВЗК первой степени родства имеют риск развития БК в 10–35, а риск развития НЯК в 8–10 раз выше, чем в общей популяции. Локусы, предположительно ответственные за развитие ВЗК, обнаружены на хромосомах 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19 (IBD 1–25).

Безусловно, основные достижения в изучении генетики ВЗК стали возможны благодаря реализации программы «Геном человека». В результате программы удалось полностью расшифровать нуклеотидную последовательность ДНК и выяснить, что у человека существует примерно 40 000 генов, кодирующих соответствующие полипептиды. На уровне последовательностей генов отличия между двумя индивидуумами составляют около

0,1 %. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации – замены единичных нуклеотидов, или так называемый полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP – single-nucleotide polymorphism). Частота появления замен нуклеотидов в результате редупликации составляет более 1%, следовательно, учитывая наличие в геноме человека примерно 3,2 млрд оснований, у конкретного индивидуума возможно присутствие нескольких миллионов SNP. Однако большая часть SNP в кодирующих участках генов (экзонах) элиминируется как в процессе репарации ДНК, так и в результате естественного отбора, так как приводит к серьезным нарушениям структуры кодируемого белка. Поэтому SNP в экзонах, приводящие к замене аминокислоты, встречаются достаточно редко – лишь в 5% случаев всех выявляемых точечных мутаций. Большинство выявляемых SNP-замен чаще затрагивают регуляторные участки генов, например область промотора, или располагаются в некодирующих областях (интронах) и не отражаются на аминокислотной последовательности транскрибируемого белка. Часть из них может влиять на скорость транскрипции генов, стабильность мРНК и тем самым приводить к увеличению или уменьшению количества и уровня биологической активности синтезируемого пептида. Это явление получило название «функционального (ответственного за измененную продукцию) аллельного полиморфизма гена». В первую очередь это касается генов регуляторных молекул, обеспечивающих начальные этапы развития воспалительной реакции: распознавание антигена, проведение внутриклеточного активационного

сигнала и синтез медиаторов развития воспалительной реакции.

В представленном обзоре мы постарались систематизировать имеющиеся данные по генетике иммунного ответа при НЯК.

Реакция макроорганизма реализуется на трех основных уровнях: кишечный эпителий, иннантный иммунный ответ с вовлечением клеток миелоидного ростка (моноциты, дендритные клетки, гранулоциты) и адаптивный иммунный ответ (В- и Т-клетки). При НЯК утрачивается толерантность слизистой оболочки кишечника к множеству бактериальных и пищевых антигенов с развитием неконтролируемого воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки (рис. 1).

Неспецифический (иннантный, наивный, реликтовый) иммунитет – наиболее древний и консервативный механизм защиты от патогенов, представляет собой ранний ответ со стороны хозяина. В ходе эволюции врожденная иммунная система возникла раньше адаптивной, и определенная форма врожденного иммунитета, вероятно, существует у всех многоклеточных организмов. В отличие от адаптивного иммунитета, врожденное иммунное распознавание опосредовано наследственно закодированными рецепторами, что означает генетическую предопределенность специфичности каждого рецептора. Стратегией врожденного иммунитета не может быть распознавание каждого возможного антигена, поэтому осуществляется фокусирование на нескольких высококонсервативных структурах в больших группах микроорганизмов. Эти структуры называются патогенассоциированными молекулярными образцами – PAMP (pathogen-associated molecular patterns), а распознающие

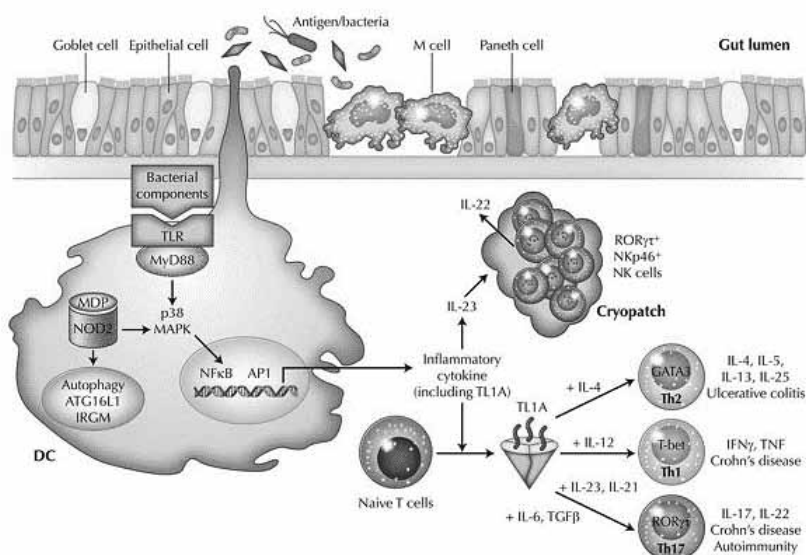


Рис. 1. Схема иммунного ответа при ВЗК [3]

их рецепторы врожденной иммунной системы – образраспознающими рецепторами (PRR, pattern-recognition receptors). Наиболее известные PAMP – бактериальный липополисахарид, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, маннаны, бактериальная ДНК, двуспиральные РНК, глюканы. PAMP – обычно инвариантные структуры, присущие всему классу патогенов, в том числе и условных. Например, все грамотрицательные бактерии содержат *липополисахарид* (ЛПС), следовательно, рецепторы хозяина, распознающие образ ЛПС, фактически выявляют любую грамотрицательную инфекцию.

К одному из типов трансмембранных PRR относятся *толл-подобные рецепторы* (TLR), которые в процессе эволюции сохраняются во всех биологических видах. Эти рецепторы у млекопитающих гомологичны TLR насекомых, впервые описанное у дрозофилы. TLR характеризуются наличием экстрацеллюлярного домена, содержащего богатые лейцином повторы, и внутриклеточного домена, включающего рецептор IL-1. Активация TLR с запуском специфического ответа ассоциирована с различной комбинацией четырех белков-адаптеров, таких как MyD88, TIR-

associated protein/MyD88 adaptor-like (TIRAP/MyD88), TIR-domain containing adaptor protein inducing IFN- β (TRIF) и TRIF-related adaptor molecule (TRAM).

В целом активация всех типов TLRs, за исключением TLR3, сопровождается последующей стимуляцией MyD88 и ядерного фактора NF- κ B, следствием чего является активация генов провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- α , IL-6, and IL-1 β [12]. Ядерный фактор NF- κ B – белок, который в обычных условиях присутствует в цитоплазме нейтрофилов и мононуклеарных клеток. Под влиянием различных стимулов, в том числе TNF- α , NF- κ B мигрирует из цитоплазмы в ядро, где связывается со специфическим участком ДНК и активирует транскрипцию «воспалительных» генов.

Таким образом, NF- κ B является фактором, стимулирующим и контролирующим синтез провоспалительных цитокинов. Функционально активный NF- κ B в значительной концентрации обнаруживается при ВЗК в полиморфноядерных лейкоцитах, секретирующих большое количество воспалительных цитокинов.

TLR могут также индуцировать эффекторные молекулы, такие как

антимикробные пептиды и индуцируемые синтазы оксида азота. В целом активация TLR влияет на секрецию цитокинов мукоцитами, воздействуя таким образом на дальнейший процессинг и презентацию антигенов инфекта клеткам хозяина. В настоящее время известно 13 клеточных TLR, распознающих основные молекулярные паттерны бактерий, вирусов, грибов и других патогенов [9]. Клинически значимыми для формирования ВЗК являются полиморфизмы генов TLR2 (4q31.3), TLR3 (4q35.1), TLR4 (9q33.1), и TLR9 (3p21.3) [11]. Полиморфизм TLR4 Asp299Gly ассоциирован с повреждением распознавания липополисахаридов бактерий в связи с изменением структуры внеклеточного домена TLR4 и более высоким риском заболеваемости как НЯК, так и БК. Более высокая заболеваемость НЯК в популяции Германии установлена среди лиц с полиморфизмом TLR4 Thr399Ile, а риск осложнений НЯК – с комбинацией TLR9-237C и CD14-260T.

В распознавании бактериальных пептидогликанов участвуют и два члена семейства протеинов: Nod1 (известный как CARD4) и Nod2 (CARD15), которые также могут играть роль рецепторов для грамотрицательных бактерий в эпителиальных клетках. Продукт NOD2/CARD15 экспрессирован внутриклеточно в моноцитах/макрофагах и гранулоцитах, где в последующем регулирует активацию ядерного фактора. Важнейшим следствием активации NOD2 является индукция ядерного фактора NF- κ B и митогенактивирующей протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase – MAPK), что ведет к выработке провоспалительных медиаторов.

Именно с изучения влияния мутаций гена NOD2/CARD15 на формирование БК и началась эра открытий в сфере генетики ВЗК [2]. Пациенты с мутантной аллелью NOD2 демонстрируют иной ответ в отношении бактериальной инфекции. Например, лица с

C-мутацией 11 экзона гена NOD2 имеют в 3 раза более выраженный воспалительный ответ в отношении бактериальной инфекции в сравнении с контрольной популяцией здоровых лиц. В настоящее время проведена оценка около 30 мутаций гена CARD15, однако только 3 из них (Arg702Trp, Gly908Arg, and Leu1007insC) имеют прогностическую ценность для развития БК и в целом ВЗК (не более 80%). Более того, около 20% здоровых лиц имеют аналогичные мутации, что не позволяет применять исследование мутации данного гена в качестве скрининга. При этом мононуклеары периферической крови пациентов с БК с полиморфизмом гена CARD15 имеют дефект секреции IL-1 β (гиперсекреция). NOD1/CARD4 локализован на хромосоме 7p14 и находится в тесной кооперации с Nod2. Появились сведения и об ассоциации риска НЯК с вариантами полиморфизма NOD1 W219R, L349P, L370R [14].

Таким образом, при НЯК избыточный ответ на антигены реализуется через TLR, внутриклеточные NOD2-рецепторы или через обработку антигена посредством аутофагии.

Специфический (адаптивный, современный) иммунный ответ. Адаптивная иммунная система имеет колоссальную способность распознавать практически любую антигенную структуру, однако случайно генерируемые рецепторы связываются с антигенами независимо от их происхождения — бактериальными, окружающей среды или собственными. Сигналы, индуцированные узнаванием врожденной иммунной системой, управляют активацией адаптивных иммунных ответов, то есть адаптивная иммунная система отвечает на патоген только после того, как он был обнаружен врожденной иммунной системой. Следовательно, врожденная иммунная система развешивает ограниченное число рецепторов, специфичных для консервативных микробных структур. Распознавание этих структур

врожденной иммунной системой индуцирует ко-стимуляторы, цитокины и хемокины, привлекающие и активирующие антигенспецифические лимфоциты и запускающие адаптивные иммунные ответы. Случайная генерация чрезвычайно разнообразного набора антигенных рецепторов позволяет адаптивной иммунной системе распознать фактически любой антиген. Но цена этого разнообразия — неспособность отличить свои антигены от чужих.

Современная модель активации Т-клеток предполагает наличие двух сигналов. *Первый*, специфический сигнал поступает в момент связывания комплекса «антиген + HLA» (главный комплекс гистосовместимости или система человеческих лейкоцитарных антигенов) антигенпрезентирующей клетки с Т-клеточным рецептором.

Второй, неспецифический сигнал поступает после соединения другого рецептора Т-клетки (CD28) с его лигандами В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86), также находящимися на поверхности клетки, представляющей антиген. Часто второй сигнал называют ко-стимулирующим. Если оба сигнала поступили, то имеет место активация Т-клетки, секреция цитокинов и дальнейшая пролиферация Т-клетки.

Один из факторов, определяющих вариативность иммунных реакций в толстой кишке, — полиморфизм иммуногенетических структур, в максимальной степени характерный для генов главного комплекса гистосовместимости. Функционально HLA-молекулы вовлечены практически во все этапы активации иммунной системы организма. Являясь ключевым звеном процесса взаимодействия антигенпрезентирующей клетки с эффекторным и хелперным звеньями иммунитета, эти генетические структуры принимают участие в контроле функциональной активности фагоцитов, натуральных киллеров, секреции цитокинов и эйкозаноидов. Показано *in vitro* участие антигенов II класса HLA-

DR в индукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли (FNO)- α , интерферона (IFN)- γ , лейкотриена В4 моноцитами, эпителиальными клетками. Обнаружены генетические HLA-маркеры НЯК, БК в различных популяциях; с помощью HLA — ДНК генотипирования выявлены аллель DRB1*01 — генетический маркер предрасположенности к началу заболевания в молодом возрасте, аллель DRB1*08 ассоциирована с дистальными формами и возникновением болезни в возрасте 30–49 лет [7].

Активация рецепторов приводит в дальнейшем к рекрутированию наивных Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в различные подтипы Т-хелперов (Th1, Th2, а также Th17). Ранее предполагалось, что для НЯК характерен исключительно иммунный ответ Th2 типа. Однако было продемонстрировано, что в слизистой оболочке толстой кишки при НЯК повышено содержание IL-13 при сохраненном уровне IL-4 [13]. Предполагается, что наиболее часто при НЯК реализуется смешанный ответ, в том числе и по Th17 типу [8] (рис. 2). Триггерными факторами могут выступать как гетеро-, так и аутоантигены, ответ включает выработку антител *saccharomyces cerevisiae* (ASCA), мембранному С-антигену *E. coli* (Omp-C), флагеллину (cBir1) и *Pseudomonas aeruginosa* (I2) [5].

Несмотря на эти различия, конечный этап воспалительной реакции, заключающийся в выработке медиаторов воспаления (цитокинов) макрофагами и приводящий к деструкции ткани, одинаков для НЯК и БК (табл. 1). Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на антигенное раздражение или повреждение тканей. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяют на две группы: провоспалитель-

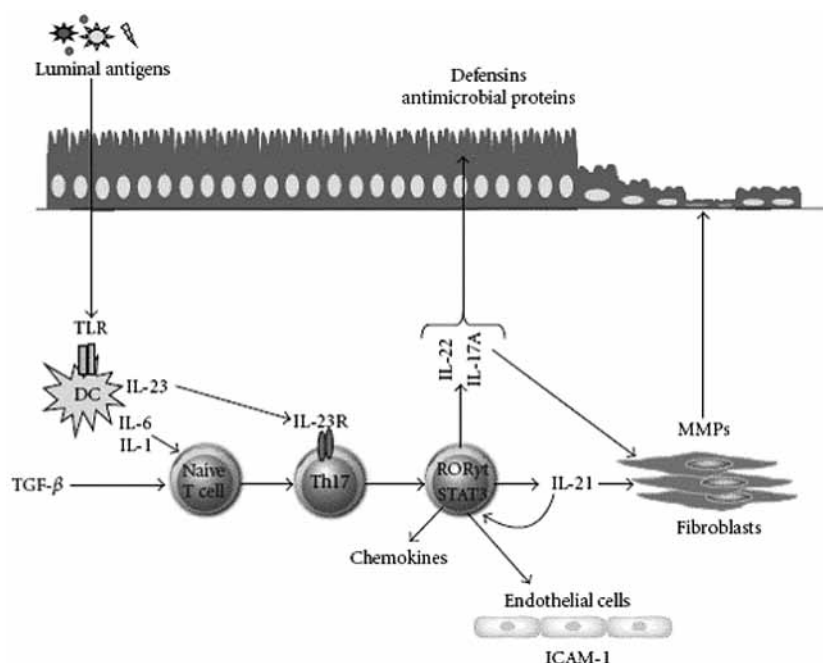


Рис. 2. Роль Th17-клеток в модуляции кишечного воспаления [6]. Th17 клетки дифференцируются из наивных Т-лимфоцитов под воздействием TGF-β, IL-6, IL-1. Th17-ассоциированные цитокины, такие как IL-17A, IL-21 и IL-22, способствуют формированию воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки, стимулируют синтез хемоаттрактантов и молекул адгезии (ICAM-1) эпителиальными и эндотелиальными клетками. IL-17A, IL-21 и IL-22 стимулируют фибробласты. IL-17A и IL-22 также стимулируют синтез антибактериальных протеинов, включая дефензины, эпителиоцитами. DC – дендритная клетка, TGFβ – трансформирующий фактор роста -β; MMPs – матрикс металлопротеиназы, ICAM-1 – внутриклеточные молекулы адгезии-1

ные (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, TGF-β). Функциональный полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов, также представляет интерес, поскольку именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета [4]. Данные о влиянии полиморфизма генов, кодирующих синтез цитокинов и их рецепторов, постоянно пополняются. Остановимся лишь на некоторых из них.

TNF-α – провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, синтезируемый моноцитами, макрофагами и Т-клетками. Ген TNF-α, секвенированный и клонированный в 1985 г., локализован на коротком плече 6-й хромосомы, состоит из четырех экзонов. Продукт гена – белок из 157 аминокислот, многофункциональный провоспалительный цитокин. Одним из самых мощных индукторов TNF-α считают бактериальные липополисахариды, которые в избытке находятся в просвете кишки как при НЯК, так и при БК. Поэтому нарушение кишечной микрофлоры, сопутствующее ВЗК, может быть причиной его избыточной экспрессии. Полиморфизм промоторной части гена T/A определяет интенсивность экспрессии TNF-α. В одном из отечественных исследований, выполненных на популяции Новосибирска, при анализе полиморфизма G-308A гена TNF-α оказалось, что у больных с ВЗК с формированием стероидозависимости в 3,7 раза чаще встречается генотип A/A (p=0,04) и в 1,7 раза реже – генотип G/G (p=0,03). Однако сегодня не обнаружено каких-либо достоверных ассоциаций полиморфизма гена TNF-α и ответа на антицитокиновую терапию инфликсимабом. Вероятно, при ВЗК, как и при многих других многофакторных заболеваниях, имеют место так называемые сцепленные генетические ассоциации, когда влияние на фенотип патологии реализуется при наличии двух и более полиморфизмов функционально сопряженных генов.

Таблица 1. Продукция цитокинов при воспалительных заболеваниях кишечника

Цитокин	Болезнь Крона	Неспецифический язвенный колит
Иннантный иммунный ответ		
IL-1β	↑	↑
IL-6	↑	↑
IL-8	↑	↑
IL-12	↑	Норма
IL-18	↑	Норма
IL-23	↑	Норма
IL-27	↑	Норма
TNF-α	↑	↑
TL1A	↑	↑
Адаптивный иммунный ответ		
IL-5	Норма	↑
IL-13	Норма	↑
IL-17	↑	↑
IL-21	↑	Норма
IL-22	↑	↑
IFN-γ	↑	↑
LIGHT	↑	↑
TL1A	↑	↑

Таблица 2. Полиморфизм генов цитокинового ответа при воспалительных заболеваниях кишечника [4]

Цитокин	Генетический полиморфизм	Влияние полиморфизма
TNF- α	G-308A	Регуляция экспрессии TNF- α
IL-10	C-592A	IL-10 экспрессия при тяжелом течении ВЗК
IL-10	G-1082A	IL-10 экспрессия стимулированных лимфоцитов
IL-1RN	Intron 2, 86 bp, VNTR	IL-1Ra и β / IL-1 α экспрессия стимулированных моноцитов
IL-1 β	C+3953T	IL-1 β экспрессия стимулированных моноцитов

Важными факторами риска формирования считаются и полиморфизмы генов, отвечающих за активацию TNF- α , IL-1 β , IL-1RN, IL-10 (табл. 2).

В настоящее время идентифицировано около 50 генетических

ассоциаций, большая часть которых характерна как для НЯК, так и для БК, что позволяет говорить о синдроме «перехлеста» [10]. Накопление данных о полиморфизме генов, влияющих на иммунный ответ при НЯК, выявило необ-

ходимость их популяционной оценки, поскольку характерные для определенной популяции ассоциации могут «не работать» в другой. Например, в Скандинавии мутации более редки, чем в Южной Европе, с отсутствием соответствующих корреляций.

Таким образом, изучение генетики иммунного ответа при НЯК в различных популяциях позволяет не только более полно представить механизм формирования и поддержания воспаления в толстой кишке, оценить риск формирования и варианты течения заболевания, но и получить новые возможности эффективной и безопасной терапии.

Список литературы

1. Воспалительная болезнь кишечника: глобальные перспективы: практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. – Июнь, 2009. – С. 38.
2. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Y. Ogura et al. // Nature*. – 2001. – Vol. 441. – P. 603–606.
3. David Q.S. Insights into IBD Pathogenesis // *Q.S. David, R.T. Stephan // Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11, N 6. – P. 473–480.
4. Inflammatory bowel disease: the role of inflammatory cytokine gene polymorphisms // *J. Balding et al. // Mediators of Inflammation*. – 2004. – Vol. 13, N 3. – P. 181–187.
5. Mayer L. Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 9–16.
6. Monteleone I., Pallone F., Monteleone G. Interleukin-23 and Th17 Cells in the Control of Gut Inflammation // *Mediators of Inflammation*. – 2009. – P. 1–7.

7. Scalfareri F. et al. Mucosal biomarkers in inflammatory bowel disease: Key pathogenic players or disease predictors? // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 21. – P. 2616–2625.
8. Liu Z.J. et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 46. – P. 5784–5788.
9. Saruta M., Targan S.R., Mei L. High Frequency Haplotypes in the X Chromosome Locus TLR8 are Associated with Both CD and UC in Females // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 321–327.
10. Shih D.Q., Targan S.R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 390–400.
11. Saruta M. et al. TLR8 signaling inhibits the expression of the IBD-associated cytokine TL1A in human monocytes // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, N 4. – P. A 506.

12. Xu Y. et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity // *Immunity*. – 2007. – Vol. 27. – P. 135–144.
13. Tsianos E.V., Katsanos K. Do we really understand what the immunological disturbances in inflammatory bowel disease mean? // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 5. – P. 521–525.
14. Verma R., Ahuja V., Paul J. Frequency of single nucleotide polymorphisms in NOD1 gene of ulcerative colitis patients: a case-control study in the Indian population // *BMC Medical Genetics*. – 2009. – Vol. 10, N 82. doi:10.1186/1471-2350-10-82/
15. Vermeire S., Assche G., Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy Van // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 21. – P. 2609–2615.

УДК 616-008.9-085.3

Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом

В.И. Чиркин¹, И.А. Лазарев¹, М.Д. Ардатская²¹Поликлиника ОАО «Газпром»²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии, Москва

Чиркин Виктор Игоревич – врач-терапевт частного медицинского учреждения Поликлиника ОАО «Газпром».

Контактная информация: chirkins@yandex.ru; 117420, Москва, ул. Наметкина, д. 16

Лазарев Игорь Алексеевич – зам. главного врача по терапии частного медицинского учреждения Поликлиника ОАО «Газпром». Контактная информация: 117420, Москва, ул. Наметкина, д. 16**Ардатская Мария Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УДП РФ.Контактная информация: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru; 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

Цель исследования. Комплексная оценка эффективности пролонгированного (6 мес) приема псиллиума (Мукофальк, компания «Д-р Фальк») у больных с *метаболическим синдромом* (МС) на фоне комбинированной терапии.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с метаболическим синдромом, разделенных после достижения целевых значений показателей липидов сыворотки, уровня глюкозы крови и цифр АД по характеру терапии на 2 группы. Первую составили 30 пациентов, к лечению которых был добавлен препарат пищевых волокон Мукофальк, вторую – 30 пациентов, продолжавших получать только стандартную терапию.

Результаты. Изучены эффекты пролонгированного (в течение 6 мес) приема Мукофалька в отношении компонентов МС на фоне комбинированной терапии, а также его влияние на профиль короткоцепочечных жирных кислот в различных биосубстратах (кал, сыворотка крови).

Заключение. В ходе сравнительного анализа полученных результатов установлено, что введение в комплексную терапию Мукофалька резко повышает эффективность лечения пациентов с МС. При этом положительное влияние препарата на снижение массы тела, регуляцию пищевого поведения, купирование симптомов кишечной диспепсии и восстановление частоты дефекации, а также на уровни тощаковой гликемии и липидного профиля проявляется на 3-м месяце терапии и сохраняется до конца 6-месячного наблюдения. Препарат отличается хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении.

Ключевые слова: метаболический синдром, лечение, препараты пищевых волокон, Мукофальк, короткоцепочечные жирные кислоты.

Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome

V.I. Chirkin, I.A. Lazarev, M.D. Ardatkaya

Aim of investigation. Complex assessment of efficacy of long-term (6 months) intake of psyllium (Mucofalk, «Dr. Falk» company) in patients with *metabolic syndrome* (MS) within combined treatment.

Material and methods. Overall 60 patients with metabolic syndrome were divided in 2 groups after achievement, of target values of serum lipid parameters, level of blood glucose and blood pressure,

according to the treatment type. The first group of 30 patients received standard treatment with alimentary fiber agent Mucofalk, the second (30 patients) received only standard treatment.

Results. Effects of the long-term (during 6 months) Mucofalk intake on MS components on the background of combined treatment, and its effect on short-chain fatty acids profile in various substrates (feces, blood serum) were investigated.

Conclusion. Comparative analysis of obtained data revealed, that introduction of Mucofalk to complex treatment strongly increases treatment efficacy of MS patients. Positive effects of the drug on weight loss, regulation of feeding behavior, intestinal dyspepsia symptom relief, normalization of stool frequency, fasting glycemia and lipid profile develop on the 3-rd month of therapy and were preserved up to the end of 6-month's observation period. The drug is featured by good tolerability and safety at long-term application.

Key words: metabolic syndrome, treatment, alimentary fiber agents, Mucofalk, short-chain fatty acids.



Метаболический синдром (МС) называют «пандемией XXI века». Избыточная масса тела чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40%). По сведениям Всемирной организации здравоохранения, ее имеют более 1,7 млрд человек на планете, что составляет 61% населения США, 54% – России, 51% – Великобритании, 50% – Германии и 15% – Китая. Частота встречаемости метаболического синдрома среди взрослого населения экономически развитых стран достигает 10–20%, а по данным российских авторов 25–35%. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [1].

Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, что вызывает нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и развитие артериальной гипертонии [1, 2].

Подходы к лечению складываются из мероприятий, направленных на снижение массы тела, коррекцию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, и включают в себя немедикаментозные методы (изменение образа жизни, диетические рекомендации) и применение препаратов, влияющих на патогенетические звенья МС.

Медикаментозная терапия предусматривает борьбу с избыточной массой тела¹, дислипидемией (применение статинов, фибратов и т. д.), инсулинорезистентностью, контроль уровня гликемии (бигуаниды, тиазолидиндионы, секретогены инсулина, инсулинотерапия и т. д.), нормализацию артериального давления – АД (ИАПФ, агонисты имидазолиновых рецепторов и др.).

Лечение должно быть направлено на все компоненты метаболического синдрома. Однако с учетом проведенного Фрамингемского исследования дислипидемия является одним из основных факторов, повышающих смертность от сердечно-сосудистых событий, и поэтому требует обязательной коррекции [3].

Наиболее часто применяемыми препаратами для борьбы с гиперлипидемией (гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и их сочетанием) у больных с МС являются статины, механизм действия которых состоит в частичном обратимом ингибировании 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза), что приводит к снижению скорости синтеза холестерина (ХС) в клетках печени [4]. В результате развивающегося дефицита внутриклеточного ХС печеночная клетка

увеличивает количество специфических рецепторов на своей мембране, которые связывают ХС, – липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), чем снижается его концентрация в крови. Таким образом, использование статинов у пациентов с МС является патогенетически оправданным и целесообразным.

Несмотря на современные достижения в терапии рассматриваемой категории больных, ее эффективность далека от желаемой. Возможно, это связано с недооценкой других факторов, участвующих в развитии МС, в частности роли кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания.

Известно, что нарушение обмена веществ в организме сопровождается и/или поддерживается расстройством гомеостатической функции индигенной микрофлоры. Доказано при этом, что кишечная микрофлора участвует не только в биотрансформации желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в процессе энтерогепатической циркуляции, но и в синтезе и разрушении экзогенных и эндогенных липидов различных классов. Однако данный факт мало учитывается при разработке тактики лечения МС.

В связи со сказанным представляется целесообразным проведение мероприятий, направленных на коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника. Из всех препаратов, которые могут быть использованы с этой целью, наиболее предпочтительными являются

¹ Препараты, зарегистрированные для длительного лечения ожирения, могут использоваться только как часть комбинированной терапии (уровень доказанности В).

лекарственные средства на основе *пищевых волокон* (ПВ). Последние, кроме выраженных метаболических эффектов, реализуемых через расщепление полисахаридов микроорганизмами с продукцией *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК), отличаются водоудерживающей способностью, катионообменными и адсорбционными свойствами, чувствительностью к бактериальной ферментации в толстой кишке. Помимо этого, ПВ замедляют эвакуацию пищи, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивают потребление высокоэнергетизированной пищи и способствуют снижению избыточной массы тела.

Многочисленные исследования выявили также влияние ПВ на различные звенья метаболической цепи холестерина в организме – на увеличение содержания *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП) и уменьшение концентрации ЛПНП посредством адсорбции ХС, повышение экскреции желчных кислот, приводящее к усилению их синтеза из холестерина и восстановлению баланса между образованием и выведением липидов [5, 6].

В итоге применения препаратов псиллиума рекомендовано для снижения уровня холестерина Национальной Образовательной Программой по борьбе с холестерином США (NCEP) [7], Американской Ассоциацией Сердца (АНА) [8] и FDA [9].

Гиполипидемическое действие гидрофильных волокон из внешней оболочки семян подорожника овального (псиллиума) было доказано во многих исследованиях [10]. Несколько мета-анализов зафиксировали существенное снижение уровней атерогенных липидов. Однако в большинстве работ изучалась группа пациентов с ишемической болезнью сердца, исследования же, посвященные оценке эффективности препаратов ПВ у больных с МС, являются единичными.

Цель нашей работы состояла в комплексной оценке эффектив-

ности пролонгированного (6 мес) приема псиллиума (Мукофальк, «Д-р Фальк») у больных с метаболическим синдромом на фоне комбинированной терапии.

Материал и методы исследования

В ходе работы было обследовано 60 пациентов с метаболическим синдромом (критерии Международной диабетической ассоциации, 2005). Мужчин было 56,7%, женщин – 43,3%, средний возраст $66,0 \pm 5,9$ года.

Все пациенты получали стандартную терапию, направленную на коррекцию липидного и углеводного обмена, нормализацию АД и включавшую статины (розувастатин, аторвастатин), метформин, гликлазид, росиглитазон, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, диуретики и др.

После достижения целевых значений показателей липидов сыворотки, уровня глюкозы крови и цифр АД больные были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 30 пациентов, к лечению которых был добавлен препарат пищевых волокон Мукофальк (по 1 пакету 3 раза в день за 15 мин до еды), вторую – 30 пациентов, продолжавших получать только стандартную терапию. Все больные были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим данным.

Группу контроля (для отработки нормативов абсолютного и качественного содержания КЖК) составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами (табл. 1).

Критериями оценки эффективности терапии служила динамика массы тела, клинических симптомов (чувство неполного насыщения во время еды, повышенный аппетит, симптомы кишечной диспепсии и частота дефекации), показателей углеводного и липидного

обмена, абсолютного содержания и качественного состава КЖК² в кале и сыворотке крови, определяемых методом газожидкостной хроматографии.

Оценка профиля безопасности и переносимости проводилась по общеклиническим анализам крови и мочи, биохимическому профилю в сыворотке крови, определяющему функциональное состояние печени и почек, а также по дневникам самоконтроля, заполняемым пациентами.

Комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования применялся исходно (до начала стандартной терапии), после достижения целевых показателей липидного и углеводного обмена³, а также на 3-й и 6-й месяцы стандартного или комбинированного (с использованием Мукофалька) лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных STATGRAPHICS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%.

Для сравнения средних показателей КЖК между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Результаты исследования

После проведенного курса лечения с включением в схему пре-

² К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂-C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомаляную (изоC₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоC₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоC₆) и капроновую (C₆) кислоты.

³ Для оценки количественного и качественного содержания КЖК в различных биосубстратах на фоне стандартной терапии.

Таблица 1. Клинико-демографические параметры исследуемых групп

Показатель	Контроль	Первая группа	Вторая группа
Возраст, лет	64,9±5,3	66,5±5,7	65,1±5,5
Пол, n (%):			
мужчины	16 (53,3)	17 (56,7)	17 (56,7)
женщины	14 (46,7)	13 (43,3)	13 (43,3)
Курение, n (%)	1 (3,3)	4 (13,3)	3 (10,0)
ГБ, n (%)	0	30 (100,0)	30 (100,0)
Длительность, лет	–	17,1±1,8	18±1,7
СД, n (%)	0	22 (73,33)	25 (83,33)
Длительность, лет	–	12±1,02	13,2±1,41
НТГ, n (%)	0	8 (26,67)	5 (16,67)
Длительность, лет	0	5,2±0,87	5,4±1,01
Масса тела, кг	76,21±3,87	93,08±4,21	92,89±4,43
ИМТ, кг/м ²	24,28±1,11	34,93±1,16	34,8±1,42
ЧСС, уд./мин	66,28±1,62	69,05±1,89	70,29±3,39
САД, мм рт. ст.	122,12±1,02	134,95±1,62	131,71±1,33
ДАД, мм рт. ст.	82±0,64	94±1,12	92±1,02

Примечания: ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

парата Мукофальк у пациентов с МС отмечена тенденция к снижению массы тела – с 93,1±4,2 кг исходно до 92,1±4,1 кг на 3-й месяц исследования и до 92,0±4,7 кг на 6-й месяц. При этом индекс массы тела (ИМТ) снизился к концу исследования до 33,51±1,18 кг/м² (исходно 34,93±1,16).

В группе больных, получавших только стандартную терапию, динамики массы тела (93,1±5,5 кг исходно, 93,8±3,9 кг на 3-й месяц и 93,7±3,8 кг на 6-й месяц исследования), а также ИМТ (34,90±1,16 до лечения и 35,1±1,3 к концу исследования) не отмечено.

Все пациенты исходно предъявляли жалобы на чувство неполного насыщения во время еды, повышенный аппетит. На фоне приема Мукофалька частота данных жалоб значительно снизилась (до 34% на 6-й месяц исследования).

У 65% обследованных исходно выявлены нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника и симптомы кишечной диспепсии. Практически каждый второй паци-

ент жаловался на запоры (54%), каждый пятый на неустойчивый характер стула (22%); 56% больных отмечали боли по ходу кишечника в начале исследования, 39% – вздутие, урчание в животе.

На фоне лечения с включением в комбинированную терапию препаратов пищевых волокон (Мукофальк) наблюдалось значительное уменьшение указанных жалоб: по данным опроса, частота запоров и неустойчивого стула снизилась до 9%, жалобы на боли в животе различной локализации к концу исследования встречались только у 12% пациентов, вздутие и урчание в животе были купированы практически у всех больных.

Динамики вышеуказанных жалоб у пациентов, получавших только стандартную терапию, не зарегистрировано.

Результаты показателей углеводного и липидного обмена представлены в табл. 2. В группе пациентов, получающих Мукофальк, отмечено снижение концентрации глюкозы к 3-му месяцу лечения и

приближение уровней тощаковой гликемии к целевым значениям (которые не были достигнуты при использовании только сахароснижающей терапии). К концу исследования содержание глюкозы сыворотки крови у этих больных сохранилось на том же уровне. Полученные данные оказались статистически достоверными.

При применении только стандартной терапии, как видно из табл. 2, показатели тощаковой гликемии существенно не изменились.

У всех пациентов на фоне терапии статинами (розувастатин, аторвастатин) до включения в схему лечения Мукофалька показатели липидного обмена были в пределах целевых значений. Через 3 мес после начала его приема удалось достичь дополнительного статистически значимого снижения концентрации ХС–ЛПНП, а также статистически значимого увеличения ХС–ЛПВП. Учитывая этот факт, у 7 пациентов данной группы к 3-му месяцу исследования было принято решение снизить дозу принимаемых статинов в 2 раза по сравнению с исходной. Спустя 6 мес показатели липидного обмена у этих пациентов находились вблизи значений, достигнутых к 3-му месяцу лечения.

Нами было оценено содержание триглицеридов в сыворотке крови после включения в схему лечения Мукофалька. Отмечена тенденция к снижению данного показателя к 3-му месяцу терапии и поддержание его на том же уровне к концу исследования.

В группе, не получавшей Мукофальк, на протяжении 3–6 мес исследования концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови существенно не изменились (см. табл. 2).

Среди других лабораторных показателей в первой группе (Мукофальк) отмечены достоверное снижение уровня фибриногена и тенденция к снижению концентрации СРБ.

Результаты исследования в кале абсолютного содержания КЖК

Таблица 2. Основные клинико-лабораторные показатели у пациентов с МС в зависимости от вида терапии в различные сроки наблюдения

Показатель	Норма	Исходно	Первая группа (стандартная терапия + Мукофальк)			Вторая группа (стандартная терапия)		
			Включение	Через 3 мес	Через 6 мес	Включение	Через 3 мес	Через 6 мес
Глюкоза, ммоль/л	4,32±0,20	8,84±1,31	7,24±0,50	6,35±0,23**	6,36±0,31*	7,24±0,50	7,01±0,46*	7,08±0,60*
ОХС, ммоль/л	4,55±0,65	6,38±0,98	4,18±0,17	4,11±0,22	4,12±0,20	4,21±0,30	4,19±0,62	4,18±0,81
ЛПНП, ммоль/л	2,12±0,20	4,22±0,78	2,34±0,18	1,31±0,13**	1,34±0,24**	2,32±0,18	2,34±0,28*	2,22±0,88*
ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,08	0,92±0,10	1,24±0,06	1,41±0,13**	1,40±0,14**	1,26±0,06	0,98±0,10*	1,11±0,08*
ТГ, ммоль/л	1,18±0,75	1,56±0,87	1,70±0,17	1,61±1,13	1,63±1,11	1,81±0,20	1,80±0,42	2,20±0,42
СРБ, МЕ/мл	1,31±0,06	4,92±1,78	4,55±0,10	3,34±0,67	3,36±0,32	4,82±0,18	4,36±0,20	4,50±0,83
Фибриноген, мг/дл	288±26,06	343±32,26	316±15,51	282±15,18	286±16,10**	315±16,10	312±26,66	314±18,40*

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок.

* $p < 0,05$ – при сравнении групп, ** $p < 0,05$ – при сравнении внутри одной группы на фоне лечения (парный t-критерий Стьюдента).

Таблица 3. Результаты исследования абсолютного (C_2-C_6), относительного (C_2-C_4) содержания КЖК значений АИ, $изоC_6 + C_6$ в кале на фоне стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк

Показатели в группах больных	Сумма (C_2-C_6), мг/г	Кислота, ед.				АИ, ед.
		уксусная (C_2)	пропионовая (C_3)	масляная (C_4)	$изоC_6 + C_6$	
Норма	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004		-0,576 (±0,012)
МС (исходно)	5,05±1,85*	0,510±0,006*	0,259±0,007*	0,231±0,006*	0,013±0,005	-0,961 (±0,021)*
МС + статины (исходно)	5,74±1,98*	0,501±0,008*	0,264±0,008*	0,235±0,007*	0,018±0,005	-0,996 (±0,022)*
МС + статины (3 мес)	5,31±1,79*	0,498±0,007*	0,265±0,007*	0,237±0,006*	0,019±0,005	-1,008 (±0,027)*
МС + статины (6 мес)	4,95±1,24*	0,490±0,008*	0,269±0,009*	0,241±0,007*	0,019±0,005	-1,041 (±0,030)*
МС + статины + Мукофальк (3 мес)	6,84±2,01	0,531±0,006**	0,238±0,006**	0,214±0,008**	0,021±0,007	-0,825 (±0,019)**
МС + статины + Мукофальк (6 мес)	8,24±2,15	0,611±0,013**	0,200±0,006**	0,189±0,006**	0,017±0,005	-0,636 (±0,018)**

* $p < 0,05$ – по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ – на фоне терапии.

(C_2-C_6), относительного содержания C_2-C_4 , вносящих основной вклад в пул кислот, значений *анаэробных индексов* (АИ) и $изоC_6 + C_6$, определявшихся исходно, на фоне стандартной терапии (до достижения целевых значений показателей углеводного и липидного обмена), а также на фоне продолжающейся стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк, представлены в табл. 3. Установлено, что абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов с МС исходно снижена по сравнению с группой практически здоровых лиц. На фоне

стандартной терапии, направленной на коррекцию углеводного и липидного обмена, она имеет тенденцию к дальнейшему снижению, но достоверных различий с исходными показателями не отмечено.

У исследованных категорий больных в кале было изучено также относительное содержание (доля) КЖК с длиной цепи C_2-C_4 [$rCn = \frac{\sum(C_2+C_3+C_4)}{C_n}$] (см. табл. 3). У пациентов с МС исходно наблюдалось повышение доли пропионовой и масляной кислот при снижении относительного содержания уксусной кислоты. На фоне терапии, направленной на достижение

целевых значений показателей углеводного и липидного обмена, относительное содержание данных кислот существенно не менялось.

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс. АИ – это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С пропионовая + С масляная) / С уксусная (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

Исходно у больных с МС АИ отклоняется в сторону резко отрицательных значений по сравнению

с нормой. После проведения терапии, направленной на достижение целевых значений показателей углеводного и липидного обмена, он приобретает более отрицательные значения, но характер изменений не достоверен.

Суммарное относительное содержание изокапроновой и капроновой кислот (изоC₆ + C₆) в кале у пациентов с МС как исходно, так и на фоне терапии не изменено по сравнению с нормой.

На фоне продолжения стандартной терапии (3–6 мес) происходит дальнейшее снижение абсолютного содержания КЖК в кале, несколько усугубляются имевшиеся ранее отклонения со стороны профиля C₂–C₄ кислот, заключающиеся в тенденции к дальнейшему повышению относительного содержания пропионовой и масляной кислот и снижению доли уксусной кислоты, что отражается на динамике величин АИ, отклоняющихся в область более отрицательных значений (Δ АИ 3 мес = –0,012 ед., Δ АИ 6 мес = –0,045 ед.).

Противоположные изменения найдены у пациентов, в комплекс лечения которых был включен Мукофальк. Выявлено повышение абсолютной концентрации КЖК в кале к 3-му месяцу исследования. К 6-му месяцу данный показатель фактически нормализовался.

В профиле кислот C₂–C₄ на

3-й месяц исследования достоверно снизились доли пропионовой и масляной кислот при повышении доли уксусной кислоты, при этом положительная направленность в отношении этих кислот усиливалась к концу исследования. Данные изменения сказывались на значениях АИ (Δ АИ 3 мес = 0,171 ед., Δ АИ 6 мес = 0,360 ед.).

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C₂–C₆), относительного содержания C₂–C₄ кислот, изоC₆ + C₆ в сыворотке крови у пациентов с МС исходно, на фоне стандартной терапии (до достижения целевых значений показателей углеводного и липидного обмена), а также на фоне продолжающейся стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк представлены в табл. 4.

Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови у пациентов с МС исходно снижена по сравнению с группой практически здоровых лиц. На фоне стандартной терапии, направленной на коррекцию углеводного и липидного обмена, отмечается повышение абсолютной концентрации КЖК.

У больных с МС в сыворотке крови исходно снижается относительное количество пропионовой и повышается доля масляной кислоты. При проведении терапии, направленной на достижение целевых значений показателей

углеводного и липидного обмена, отмечается тенденция к повышению доли пропионовой кислоты и снижению содержания масляной кислоты.

Суммарное относительное содержание изокапроновой и капроновой кислот (изоC₆ + C₆) у пациентов с МС как исходно, так и в ходе терапии повышено по сравнению с нормой.

На фоне продолжения стандартной терапии (3–6 мес) наблюдается незначительное повышение абсолютной концентрации КЖК в сыворотке крови. В профиле пропионовой и масляной кислот, а также в суммарном относительном содержании изокапроновой и капроновой кислот изменений не выявлено.

У пациентов, в комплекс лечения которых был включен Мукофальк, к 3-му месяцу исследования имелась тенденция к увеличению абсолютной концентрации кислот и изменению относительного содержания пропионовой и масляной кислот, заключающаяся в повышении доли пропионовой и снижении доли масляной кислот, а также наблюдалось значимое снижение изоC₆ + C₆. К 6-му месяцу исследования отмечено достоверное положительное изменение всех указанных параметров КЖК.

Отрицательных изменений со стороны результатов общекли-

Таблица 4. Результаты исследования абсолютного (C₂–C₆), относительного (C₂–C₄) содержания КЖК, изоC₆ + C₆ в сыворотке крови на фоне стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк

Показатели в группах больных	Сумма (C ₂ –C ₆), мг/г	Кислота, ед.			
		уксусная (C ₂)	пропионовая (C ₃)	масляная (C ₄)	изоC ₆ + C ₆
Норма	0,195±0,011	0,902±0,006	0,071±0,004	0,027±0,002	0,025±0,004
МС (исходно)	0,140±0,010*	0,907±0,008	0,052±0,003*	0,041±0,004*	0,044±0,006*
МС + статины (исходно)	0,162±0,013**	0,903±0,007	0,059±0,004*	0,038±0,003*	0,043±0,006*
МС + статины (3 мес)	0,168±0,016*	0,908±0,009	0,058±0,004*	0,036±0,003*	0,042±0,005*
МС + статины (6 мес)	0,164±0,015*	0,903±0,007	0,060±0,005*	0,037±0,004*	0,045±0,007*
МС + статины + Мукофальк (3 мес)	0,174±0,012	0,903±0,006	0,063±0,004*	0,034±0,003*	0,034±0,005
МС + статины + Мукофальк (6 мес)	0,189±0,013***	0,900±0,006	0,069±0,004***	0,031±0,002***	0,029±0,004***

*p<0,05 – по сравнению с нормой, **p<0,05 – между группами МС (исходно) и МС + статины (исходно), ***p<0,05 – на фоне терапии.

нических анализов крови и мочи, биохимических показателей (концентрации трансаминаз, билирубина, электролитов сыворотки крови) у пациентов, получавших Мукофальк, не обнаружено.

Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами препарата в начале лечения были: метеоризм – у 4 (13%) пациентов и диарея у 1 (3,3%) больного.

Побочные эффекты были расценены как легкие и не потребовали коррекции дозы препарата или его отмены. Вышеуказанные жалобы самопроизвольно купировались ко 2-й неделе приема.

Обсуждение полученных результатов

Анализируя полученные данные, можно констатировать высокую эффективность препарата Мукофальк в комплексной терапии пациентов с МС.

Нами отмечены положительная динамика массы тела и индекса массы тела, купирование чувства неполного насыщения, снижение аппетита. Это связано, с одной стороны, с физическим действием препарата, а именно растяжением стенок желудка, изменением транзита пищевой кашицы в желудке и тонкой кишке и т. д. [6, 11]. С другой стороны, обусловлено изменением гормональных регуляторных систем насыщения, в частности выработкой гормонов грелина (Ghrelin) и лептина, изменяющих пищевое поведение за счет влияния на дугообразное ядро гипоталамуса [12].

У пациентов, получавших Мукофальк, отмечены значительное уменьшение симптомов кишечной диспепсии и нормализация стула, что также вызвано физическими и метаболическими эффектами пищевых волокон.

В нашем исследовании выявлено также статистически достоверное снижение у обследованных уровней тощаковой гликемии, что соотносится с полученными ранее результатами [12–15]. Данный

эффект псиллиума связан как с физическим действием препарата, описанным выше, так и с замедлением всасывания простых углеводов, утилизацией глюкозы периферическими тканями, стимуляцией гликолиза и изменением инкреции инсулина.

Еще одной «мишенью» для препаратов псиллиума является *глюкагоноподобный пептид* (ГПП-1), секретируемый энтероэндокринными L-клетками дистальных отделов тонкой и толстой кишки [16]. ГПП-1 воздействует на специфические рецепторы, сопряженные с G белком, или серпентины. Активация последних приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина [17]. Кроме того, ГПП-1 уменьшает гипергликемию посредством как ингибирования секреции глюкагона, так и ускорения чувства наполнения желудка [18–20].

В одном из исследований [21] доказано снижение синтеза гормона грелина и повышение синтеза ГПП-1, а также уменьшение концентрации лептина в сыворотке крови в ответ на прием псиллиума, однако механизм таких изменений не вполне ясен. Вероятно, это связано с ферментированием растворимых фракций пищевых волокон, в большей степени гуаровых камедей, до КЖК, фракции которых являются важнейшим источником энергии для колоноцитов [22–24].

В группе пациентов, получавших Мукофальк, к 3-му месяцу лечения было отмечено снижение системных маркеров воспаления (достоверное снижение уровней фибриногена и тенденция к снижению содержания СРБ). Причины указанных изменений не известны. Результаты исследований в отношении влияния пищевых волокон на СРБ неоднозначны, однако в большинстве из них прием пищевых волокон ассоциировался с уменьшением концентрации маркеров воспаления [25, 26].

Уровень атерогенных липидов снижался на фоне терапии статинами в обеих группах одинаково значимо, но при включении

в терапию Мукофалька удалось достичь более выраженного снижения холестерина, что обусловлено влиянием пищевых волокон на интестинальную фазу энтерогапатической циркуляции липидов.

С этой целью было проведено исследование КЖК в различных биосубстратах, которые, как было доказано, могут быть использованы в качестве интегрального показателя состояния микробиоценоза кишечника [5], а также для оценки системного метаболизма желчных кислот и ХС (с учетом участия КЖК в различных биохимических процессах макроорганизма, в частности в липидном обмене) [27].

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК в кале при МС демонстрируют ее исходное снижение, что может быть связано с уменьшением метаболической активности индигенной микрофлоры, а также с повышением ее утилизации колоноцитами или абсорбцией.

Для понимания наблюдаемых изменений мы изучили профили C_2-C_4 кислот в кале и выявили достоверное увеличение долей пропионовой и масляной кислот у больных с МС исходно. Данные изменения указывают на нарушение видового состава микрофлоры и свидетельствуют об уменьшении количества и активности облигатных микроорганизмов (бифидобактерий, продуцирующих уксусную кислоту) и увеличении анаэробных бактерий (в частности, родов *Bacteroides*, *Clostridium* и *Eubacterium* spp., продуцирующих пропионовую и масляную кислоты) [5, 28], что подтверждается анализом значений АИ, смещенных в область резкоотрицательных значений, способствующих активизации факультативных анаэробов.

Известно, что микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в холестеринный метаболизм, непосредственно воздействуя на ферментные системы клеток хозяина, синтезирующие эндогенный ХС. Так, бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-

редуктазы, уменьшают выход ХС из гепатоцитов (по нашим данным, их активность снижена). При этом различные компоненты микробной клетки анаэробных бактерий (их количество и/или активность, по нашим данным, возрастают) способны индуцировать повышенный синтез ХС в различных клетках организма человека. В результате у больных с МС происходит изменение микробного пейзажа, приводящее к выраженному нарушению интестинальной фазы обмена липидов.

Проведение стандартной терапии, направленной на нормализацию липидного и углеводного обмена, усугубляет дисбиотические нарушения, что подтверждается негативной динамикой параметров КЖК. Напротив, в группе пациентов, принимающих в комплексной терапии препараты ПВ, наблюдается как повышение абсолютной концентрации КЖК, так и стабилизация их относительного содержания, свидетельствующие о восстановлении активности микрофлоры и ее качественного состава под воздействием Мукофалька.

При анализе параметров КЖК в сыворотке крови выявлены следующие изменения: резкое исходное снижение их абсолютной концентрации, снижение доли пропионовой кислоты, повышение доли масляной кислоты и суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот.

Установлено, что КЖК с четным числом углеродных атомов являются предшественниками свободных жирных кислот, активирующих синтез триацилглицеридов, холестерина и других липидов, а КЖК с нечетным числом атомов углерода вовлекаются в β -окисление жирных кислот.

Таким образом, снижение абсолютной концентрации КЖК при МС, возможно, обусловлено их усиленной утилизацией для синтеза липидов [29].

Изменение профиля кислот в сыворотке крови может быть объяснено с позиций их утилизации

гепатоцитами. Как известно, пропионовая кислота является одним из промежуточных субстратов окисления жирных кислот и служит субстратом для образования в печени пропионил-КоА и/или метилмалонил-КоА, обладающих регуляторными функциями в углеводном и липидном обмене [29]. Снижение ее содержания может быть следствием усиленной утилизации пропионата для синтеза холестерина гепатоцитами.

Повышение уровня масляной кислоты у пациентов с МС, вероятно, связано не столько со снижением ее утилизации для синтеза фосфолипидов, сколько с нарушением процессов окисления ХС, которые происходят в эндоплазматическом ретикулуме и во внутренней мембране митохондрий [29].

Отмеченное повышение концентрации изокапроновой и капроновой кислот в крови больных с МС обусловлено повышением уровня триглицеридов. Как было указано выше, КЖК с четным числом углеродных атомов ($C_nH_{2n}O_2$, где n – четное число) участвуют в биосинтезе длинноцепочечных жирных кислот, а также нейтральных жиров (моно-, ди- и триглицеридов), дифосфатидилглицерина и др.

Проведение стандартной терапии, направленной на коррекцию липидных и углеводных нарушений, к 3-му месяцу приводит к достоверному повышению абсолютной концентрации кислот (однако их уровень остается сниженным по отношению к норме), при этом относительное содержание пропионовой и масляной кислот существенно не меняется (отмечается лишь тенденция к повышению уровня пропионовой и снижению содержания масляной кислоты). В дальнейшем параметры КЖК не меняются.

Повышение абсолютной концентрации КЖК, в основном под воздействием статинов, может быть объяснено с позиций механизма их действия, заключающегося в ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы печени, что приводит к появлению

интрацеллюлярного дефицита холестерина. Соответственно происходит усиленный захват ЛПНП гепатоцитами и, как следствие, снижение утилизации КЖК на синтез новых порций холестерина.

В результате статины затрагивают только печеночную фазу энтерогепатической циркуляции холестерина, не влияя на интестинальную фазу (отсутствие и отчасти усугубление изменений параметров КЖК в кале).

Показатель $isoC_6 + C_6$ в сыворотке крови, коррелирующий с уровнем триглицеридов, фактически не меняется ни к 3-му, ни к 6-му месяцу исследования.

У пациентов, получающих Мукофальк в составе комплексной терапии, отмечается значительное повышение абсолютного содержания КЖК в сыворотке крови к 3-му месяцу лечения, достигающее практически нормальных значений к 6-му месяцу. В профиле КЖК также происходят положительные изменения с тенденцией к нормо профилю на 6-й месяц исследования. Динамика параметров КЖК соотносится с результатами биохимического анализа крови.

Таким образом, Мукофальк, воздействуя преимущественно на интестинальную фазу обмена ХС (восстанавливая баланс микроорганизмов, участвующих в трансформации и синтезе холестерина), обладает также сорбционными свойствами в отношении липидов и желчных кислот. Снижение уровня общих желчных кислот в сыворотке крови приводит к активации их синтеза печенью из холестерина, что способствует увеличению скорости удаления ЛПНП из плазмы [29].

Препарат нормализует также моторику кишечника, вследствие чего снижается обратное всасывание ХС, при этом за счет влияния на пищевое поведение оказывает крайне выраженное воздействие на системный обмен липидов.

Наши данные соотносятся с ранее проведенными исследованиями эффективности гиполипидемического действия оболочки семян

Plantago ovata, что было доказано в целом ряде (более 50) рандомизированных международных клинических исследований и данными мета-анализа 8 контролируемых исследований, выполненных James W. Anderson [30], где псиллиум назначался в форме лекарственного препарата Мукофальк.

Согласно этим источникам, уровень ХС на фоне терапии снижался примерно на 3,5–15%, что соответствует полученным нами результатам.

С учетом вышесказанного очень обнадеживающими пред-

ставляются данные о возможном снижении дозы статинов, имеющих значимые побочные эффекты [31], на фоне длительного приема препарата Мукофальк. Однако это требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

Введение в комплексную терапию препарата Мукофальк резко повышает эффективность лечения пациентов с МС. При этом положительное влияние Мукофалька на снижение массы тела,

регуляцию пищевого поведения, купирование симптомов кишечной диспепсии и восстановление частоты дефекации, а также на уровни тощачковой гликемии и липидного профиля у пациентов с МС проявляется на 3-м месяце терапии и сохраняется до конца 6-месячного наблюдения.

Препарат характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении.

Список литературы

1. Метаболический синдром // Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: Медпресс-информ, 2007, 223 с.
2. Рекомендации Всероссийского Общества Кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6), Приложение 2.
3. Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trials to a general population: the Framingham Heart Study. Arch Intern Med. 2001 Apr 9;161(7):949–54.
4. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины – ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы. – М.: Реафарм, 2003. – С. 115.
5. Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 45 с.
6. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Метод. пособие. – М.: 4TE Арт, 2011. – 48 с.
7. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart Lung and Blood Institute; 2002:1–284.
8. Fiber. American Heart Association. Available at: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4574. Accessed April 11, 2006.
9. Talk Paper FDA. FDA allows whole barley foods to make health claim on reducing the risk of heart disease. http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01375.html. Accessed Feb 26, 2008.
10. Abel E, Moreyra, Alan C, Wilson, Ashraf Koraym. Effect of Combining Psyllium Fiber With Simvastatin in Lowering Cholesterol. Arch Intern Med. 2005;165:1161–6.
11. Mariett JA, Kajs TM, Fisher MH. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):784–9.
12. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S, et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. J Ethnopharmacol. 2005;102:202–7.
13. Anderson JW, Allgood LD, Turner J, et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr. 1999;70(4):466–73.
14. Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F., Lazcano-Burciaga G. Lipid- and glucose-lowering efficacy of Plantago Psyllium in type II diabetes. J Diabetes Complications. 1998;12(5):273–78.
15. Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, et al. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. Br Med J. 1978;1:1392–4.
16. Drucker DJ. Glucagon-like peptide (review). Diabetes. 1998;47:159–69.
17. Weir GC, Mojsov S, Hendrick GK, Habener JF. Glucagonlike peptide 1 (7–36) actions on endocrine pancreas. Diabetes. 1989;38:338–42.
18. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7–36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers: dose-responderelationships. Diabetologia. 1995;38:720–5.
19. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. J Clin Invest. 1996;97:92–103.
20. Stoffer DA, Kieffer TJ, Hussain MA, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide I agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. Diabetes. 2000;49:741–8.
21. Metabolism. 2007 December ; 56(12): 1635–1642. doi:10.1016/j.metabol.2007.07.004.
22. Anderson JW, Bridges SR. Short-chain fatty acid fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:372–6.
23. Stewart Molecular weight of guar gum affects short-chain fatty acid profile in model intestinal fermentation Molecular Nutrition & Food Research. 2000;50(10):971–6.
24. Thorburn A, Muir J, Proietto J. Carbohydrate fermentation decreases hepatic glucose output in healthy subjects. Metabolism. 1993;42:780–5.
25. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. Am J Clin Nutr. 2006;83(4):760–6.
26. King DE, Egan BM, Woolson RF, et al. Effect of a high-fiber diet vs. a fiber-supplemented diet on C-reactive protein. Arch Intern Med. 2007;167(5):502–6.
27. Патент РФ на изобретение № 2260184 от 2005 г. / Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. и соавт. / Способ оценки метаболизма желчных кислот и холестерина.
28. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий / Пер. с англ. – М.: Мир, 1982.
29. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., Биохимия для врача. – Екатеринбург: Изд-во «Уральский рабочий», 1994. – 383 с.
30. James W. Anderson, Lisa D. Allgood, et al. Am J Clin Nutr. 2000; 71(2):472–9.
31. Звенигородцева Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

Школа клинициста

Женщина 49 лет обратилась к инфекционисту по поводу впервые выявленных антител к вирусу гепатита С (анти-НСV). Клиническая симптоматика отсутствует. Индекс массы тела 24,4 кг/м². Печень у края реберной дуги. При биохимическом исследовании крови активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) 141 ед/л (норма до 40 ед/л), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) 10⁹ ед/л (норма до 40 ед/л), *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) 136 ед/л (норма до 50 ед/л). Показатели *щелочной фосфатазы* (ЩФ), билирубина, протромбинового времени в норме. Выявлена НСV РНК, генотип 3а, вирусная нагрузка 9,79×10⁵ МЕ/мл. Алкоголь и лекарственные препараты не употребляет. Ферритин, церулоплазмин, белковые фракции в норме.

Выполнена пункционная биопсия печени, при которой выявлена жировая дистрофия 35% гепатоцитов, портальное и перипортальное воспаление, портопортальные и портоцентральные фиброзные септы (рис. а и б на 1-й стороне обложки). Индекс гистологической активности 11 баллов, индекс фиброза 3 балла.

Вопрос 1

Какие факторы могут осложнить проведение противовирусной терапии у больной?

- А) Генотип вируса
- Б) Вирусная нагрузка

- В) Повышенный уровень активности ГГТП
- Г) Вирусиндуцированный стеатоз
- Д) Выраженный фиброз

Ответ

Б, Г, Д.

Начат курс противовирусной терапии интерфероном- α и рибавирином в стандартных дозах. Через 4 нед количество НСV РНК в сыворотке снизилось до 1,5×10³ МЕ/мл, через 12 нед вирус не определялся. Уровень АлАТ и АсАТ нормализовался к концу 4-й нед лечения, однако на протяжении всего курса лечения сохранялась повышенная активность ГГТП. Клинически значимые побочные эффекты противовирусной терапии не наблюдались. 24-недельный курс терапии был успешно завершен. Через 2 мес после этого отмечен рецидив инфекции.

Вопрос 2

Были ли допущены принципиальные ошибки в ходе лечения больной?

Ответ

Нет.

Вопрос 3

Каковы возможные варианты дальнейшего ведения больной?

- А) Курс интерферона- α и рибавирина длительностью 48 нед
- Б) Курс пегинтерферона- α и рибавирина длительностью 24 или 48 нед с учетом вирусологического ответа
- В) Предварительный курс лечения метформином с последующей противовирусной терапией
- Г) Тройная противовирусная терапия с ингибиторами протеазы/полимеразы НСV
- Д) Выжидательная тактика

Ответ

А, Б, В.

Комментарий. Учитывая рецидив НСV-инфекции после первого курса противовирусной терапии, целесообразно провести повторный пролонгированный либо более интенсивный курс с применением пегилированных интерферонов. Ряд исследований отмечает существенное улучшение результатов лечения на фоне предварительного и сопутствующего применения метформина, вероятно, за счет уменьшения инсулинорезистентности *in situ*, индуцированной НСV с 3-м генотипом. Прямые противовирусные агенты (ингибиторы протеазы или полимеразы НСV) в настоящее время применяются для лечения больных хроническим гепатитом С, вызванного 1-м генотипом вируса. Выжидательная тактика нецелесообразна ввиду исходного тяжелого фиброза печени у больной.

Подготовил доктор 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 общеупотребительном 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», «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 (p₁) и надстрочные (10⁹) 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 выполняются 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. Подрисуночные подписи печатают на отдельном листе с указанием номера рисунка, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

8. Таблицы, отпечатанные через два интервала, представляются на отдельных листах. Они должны быть компактными, иметь название,

а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

9. Сокращение терминов, кроме общепринятых, не допускается. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений представляются в единицах Международной системы (СИ).

10. Пристайный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список оформляют 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 не заказанные 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

Адрес редакции: 127434, Москва, а/я 116.

«Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии».

Эл. почта: mvinfo@m-vesti.ru