

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 3, 2004

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
А.Ф. Логинов,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 10 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
По объединенному каталогу
«Подписка-2004», том I:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать» на 1-е полугодие 2004 г.

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

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru
Электронная версия журнала находится
в Интернете 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», 2004

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии

Содержание

<i>Редакционная</i> О роли антимикробных пептидов в механизмах врожденного иммунитета кишечника человека	2
<i>Никитин И.Г.</i> Стволовые клетки печени: современное состояние проблемы	10
<i>Богомолов П.О., Шутьпекова Ю.О.</i> Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит	20
<i>Буторова Л.И.</i> Нарушение моторики толстой кишки при функциональных заболеваниях: возможности фармакологической коррекции метеоспазмом	28
Школа клинициста	33

О роли антимикробных пептидов в механизмах врожденного иммунитета кишечника человека

На слизистую оболочку кишечника воздействуют разнообразные факторы, в числе которых рН, температура, осмолярность и продукты бактериальной жизнедеятельности, которые могут индуцировать местные и системные воспалительные реакции. Целость слизистой оболочки обеспечивается системой защиты, состоящей из конституциональных и приобретенных механизмов. К ним относятся барьерная функция, секреция в просвет кишечника некоторых факторов (муцина и антибактериальных веществ), иммунная система кишечника, а также способность слизистой оболочки к реконструкции при ее повреждении. Гомеостаз и сохранность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта зависят от баланса между защитными возможностями и агрессивными факторами.

В то время как барьерная функция до недавнего времени считалась главным средством защиты слизистой оболочки от находящихся в просвете кишечника бактерий, то после недавних открытий в эпителии кишечника Toll-подобных рецепторов (*Toll-like receptors*) и антимикробных пептидов концепция защиты кишечника изменилась в сторону более активных механизмов, которые и будут предметом обсуждения в настоящем сообщении.

Ключевые слова: антимикробные пептиды, иммунитет, кишечник.

Введение

Единственный слой эпителиальных клеток, выстилающий пищеварительный тракт человека, «оборудован» определенными механизмами, позволяющими активно абсорбировать питательные вещества и активно защищать внутреннюю среду хозяина от содержимого просвета кишечника. Эта барьерная функция осуществляется физическими компонентами, такими, как непроницаемые соединения клеточных мембран, перистальтика и секреция пищеварительных и панкреатобилиарных соков, желчные кислоты, а также благодаря действию разнообразных факторов, имеющих конституциональную и приобретенную природу (табл. 1).

К ним относятся выделяемые

бокаловидными клетками муцин, оксид азота, лактоферрин, лизоцим, секретруемая фосфолипаза A_2 и антимикробные пептиды – биохимический барьер, контролирующей микробную колонизацию и предупреждающий трансэпителиальную локализацию.

В просвете кишечника присутствуют более 500 разнообразных видов микробов. Они составляют нормальное микробиологическое окружение, благотворно воздействующее на питание и здоровье хозяина. Однако эти «симбионты» нуждаются в поддержании их нормального окружения, в частности, патогенные микроорганизмы должны быть элиминированы из организма для стабилизации гомеостаза указанной экосистемы. Эта важнейшая задача требует формирования дискриминации между

постоянно живущими видами и разнообразными патогенами.

Известно, что контакт с патогенными бактериями активирует адаптивную иммунную систему путем экспрессии *провоспалительных генов* и *секреции цитокинов* и *хемокинов*. Совместно эти механизмы расцениваются как «врожденная кишечная защита».

Характеристика иммунологических свойств кишечного эпителия длительное время ограничивалась описанием сигналов, реализуемых из субэпителиального содержимого и последующим привлечением иммунокомпетентных клеток, то есть активацией адаптивной иммунной системы, гуморальной и цитотоксической реакциями В- и Т-лимфоцитов на специфический антиген.

Выявленные недавно *Toll-по-*

добные рецепторы (ТТР) и группа антимикробных пептидов свидетельствуют, однако, что и сам по себе кишечный эпителий играет важную активную роль в механизмах врожденного иммунитета. Узнавание патогена осуществляется с помощью рецепторов, распознающих образы, – PPO (*pattern-recognition receptors* – PRRs), которые активируются сохраняемыми патогенассоциированными молекулярными образцами – ПАМО (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs). Эти молекулярные модели совместно используются большой группой микроорганизмов.

У млекопитающих такая функция, как PPO и специфичность в отношении сохраняемых веществ, имеющих уникальное значение для метаболизма микробов, позволяет ТТР выявлять инфекции и индуцировать воспалительную и антимикробную иммунные реакции.

PPO присутствуют и в апикальном, и в базолатеральном полюсах эпителиальных клеток кишечника. Они интернализируются, рециркулируют и подвергается трансцитозу из краевых участков в базолатеральный. В настоящее время изучается функциональное значение этого перемещения. Однако, как оказалось, экспрессия функциональных комплексов, локализованных на поверхности клеток, имеет решающее значение для активации рецептора и инициации сигнала.

Почти через 20 лет после выдающегося исследования J.R. Warren и В.J. Marshall, посвященного характеристике *Helicobacter pylori* и связи этого микроорганизма с гастритом, была вновь открыта гастроинтестинальная микрофлора. Позднее она привлекла к себе пристальное внимание исследователей. Заселяющие толстую кишку жизнеспособные бактерии в количестве 10^{12} /г толстокишечного содержимого и высокая метаболическая активность, подобно другим органам, обеспечивают питательными веществами эпителиальные клетки. Углеводороды ферментируются в короткие цепи жирных кис-

Таблица 1. Защитные механизмы желудочно-кишечного тракта: гастроинтестинальный барьер

Кислота в желудочном соке
Перистальтика
Слизь
Лактоферрин
Лизоцим
Дефенсин
Желчные кислоты
Секрет поджелудочной железы
Антитела (IgA)
Сброс эпителиальных клеток
Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань
Стойкая колонизация физиологической микрофлоры кишечника

лот, которые быстро абсорбируются эпителием.

Короткоцепочечные желчные кислоты имеют большое значение для эпителиального роста и целостности кишечника. Наибольшее количество энергии для своей жизни эпителиальные колонии получают за счет продуктов ферментативной деятельности бактерий. Значение подобных трофических факторов показано на больных, находящихся на парентеральном питании.

Бактерии, освобожденные благодаря парентеральному питанию от необходимости снабжения энергией, не способны продуцировать достаточное количество короткоцепочечных жирных кислот для роста колоний эпителия и обеспечения целостности эпителиального барьера. В результате слизистая оболочка становится более чувствительной к транслокации бактерий. В связи с этим короткоцепочечные жирные кислоты стали использовать с хорошим клиническим эффектом в лечении язвенного колита (ЯК).

У людей желудочно-кишечный тракт колонизируется микрофлорой уже при рождении в родовых путях, а также микроорганизмами, содержащимися в воздухе и пищевых продуктах. В возрасте 12–24 мес колонизация кишечника заканчивается. В итоге в нем содержится примерно 500 видов микроорганизмов (рис. 1).

В желудке и верхних отделах тонкой кишки колонизируется небольшое число микробов (10^3 – 10^4 /мл), что связано с низким pH,

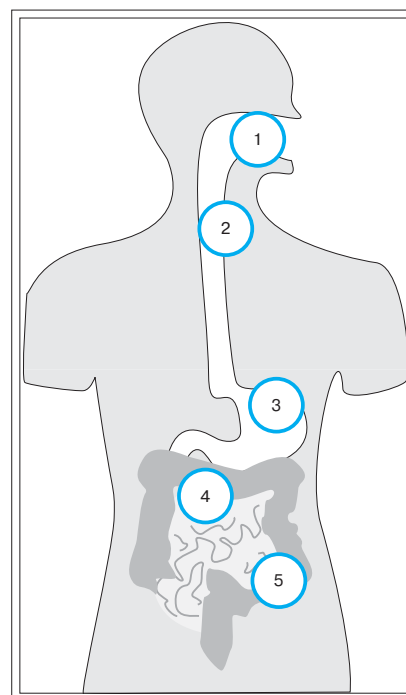


Рис. 1. Распределение колонизации микробов в пищеварительном тракте. В желудочно-кишечном тракте выделяются четко разделяющиеся участки с особой резидуальной микрофлорой, состоящей из 500 видов, из которой почти половина не культивируется:

- 1) ротовая полость – местная микрофлора из 200 видов, в слюне содержится 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл, в зубах – 10^{11} КОЕ/г;
- 2) пищевод – *Streptococcus viridans*, *Candida albicans*;
- 3) желудок и двенадцатиперстная кишка – 10^1 – 10^3 КОЕ/мл *Helicobacter pylori*;
- 4) тощая и подвздошная кишка – 10^4 – 10^8 КОЕ/мл *Lactobacillus* spp., *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Bifidobacteria* spp., *Fusobacteria* spp.;
- 5) ободочная кишка – 10^{10} – 10^{12} КОЕ/г *Bacteroides* spp., *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Pseudomonas* spp., *Eubacterium* spp., дрожжи

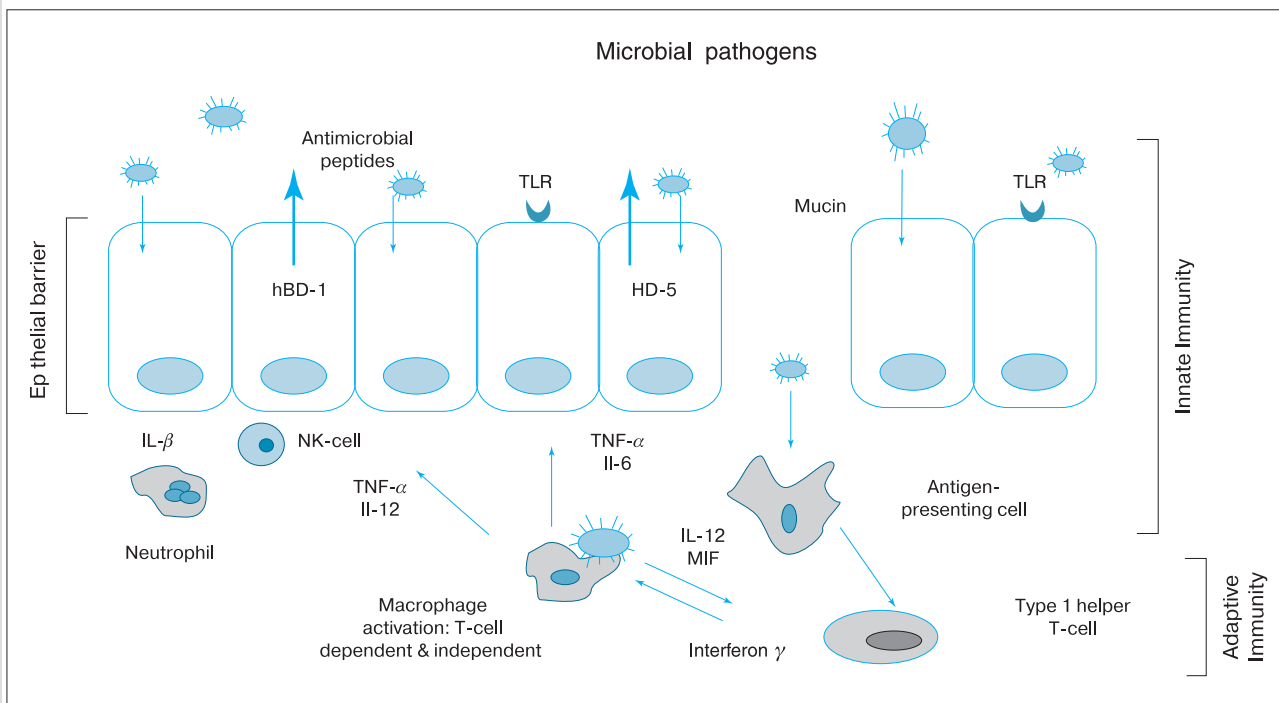


Рис. 2. Защитные механизмы кишечника: антимикробные пептиды. Дефенсины (hBD-1, HD-5) – часть врожденного иммунитета желудочно-кишечного барьера, защищающего от бактериальной транслокации из просвета кишечника. Они взаимодействуют с другими участниками комплексной гастроинтестинальной защитной системы и, как недавно было показано, влияют на адаптивный иммунный ответ. TLR – Toll-like receptor (ТПР – Toll-подобный рецептор); IL-8 – interleukin-8 (ИЛ-8 – интерлейкин-8); NK – natural killer (ЕК – естественный киллер); TNF- α – tumor necrosis factor α (ФНО- α – фактор некроза опухоли α); MIF – macrophage migration inhibitory factor (ФИМ – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов)

перистальтической пропульсацией, секрецией желчи и панкреатических ферментов и, по-видимому, присутствием α -дефенсинов. В дистальной части тонкой кишки концентрация микробов и их разнообразие увеличиваются.

За илеоцекальным клапаном микробная масса составляет примерно половину от ее общего количества в просвете кишечника: 10^{12} бактерий на 1 г фекалий с доминированием анаэробов.

Для предупреждения транслокации бактерий в лимфоцитзависимую врожденную защитную систему требуется активная и чрезвычайно эффективная защитная система с широкой антимикробной активностью. Во врожденной реакции на указанные воздействия участвуют эпителий желудочно-кишечного тракта и лейкоциты – макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты и

естественные клетки-киллеры.

В противоположность врожденным защитным механизмам адаптивный иммунный ответ или приобретенный иммунитет заключается в активации Т-клеток и дифференцировке В-клеток с продукцией антител, для чего необходимо распознавание специфического антигена. Оба защитных механизма находятся во взаимодействии (рис. 2).

Рецепторы, распознающие образы: Toll-подобные рецепторы кишечника

ТПР относятся к 1-му типу трансмембранных РРО, которые в процессе эволюции сохраняются во всех биологических видах. Эти рецепторы у млекопитающих гомологичны Toll-протеину насекомых, впервые описанному у дрозофилы.

Позднее у них были обнаружены антимикотические свойства.

ТПР характеризуются наличием экстрацеллюлярного домена*, содержащего богатые лейцином повторы (БЛП), и внутриклеточного домена, включающего рецептор Toll-интерлейкина-1 (РТИЛ-1). БЛП найдены в разнообразных белках, в которых они участвуют в распознавании лиганд** и сигнализируют о трансдукции***.

РТИЛ внутриклеточного домена отличается высокой гомологичностью среди индивидуальных Toll-подобных рецепторов, а сохраняющийся белок – белок взаимодействия обнаруживаются в большом числе растительных и животных трансмембранных и цитоплазматических протеинов. Из них большинство участвует в защите хозяина.

К настоящему времени у разных видов млекопитающих описа-

* Домен – гомологичные участки, состоящие из 110–120 аминокислот каждый, входящие в состав легких и тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина и несущие специфические функции.

** Лиганд – молекула, связанная с ионом металла координационными связями.

*** Трансдукция – перенос генетического материала от одной бактерии к другой.

но 10 ТПР. Считается, что в действительности их больше, однако все члены этого семейства неизвестны. После описания первого ТПР идентифицировано много лиганд ТПР (рис. 3).

Они включают разнообразные эволюционно сохраняемые ПАМО с существенно отличающимися структурой и происхождением, подают сигнал «инфекция» или «опасность». Большинство ТПР, если не все, распознает несколько структурно несвязанных лигандов, частично за счет добавочных белков. Эти добавочные белки имеют большое значение в активации специфических рецепторов и адекватной передаче сигналов, но они могли бы также разнообразить инициируемые иммунные ответы в качестве альтернативных путей.

Лиганды ТПР

ТПР-4 является главным сигнальным рецептором для *липолисахаридов* (ЛПС) *in vitro* и *in vivo*. Ему помогают некоторые добавочные молекулы, включая белок, *связанный с ЛПС* (БСЛПС). Этот белок увеличивает связывание лиганда с рецептором CD14 и затем с MD-2. Последний формирует комплекс с эктодоменом ТПР-4 на мембране поверхности клетки. MD-2 необходим для распознавания ЛПС с помощью ТПР-4, хотя точные молекулярные механизмы

Таблица 2. Экспрессия основных дефенсинов в желудочно-кишечном тракте

Область	Дефенсины
Пищевод	α -Дефенсины – незначительное количество β -Дефенсины hBD-1, hBD-2, hBD-3
Желудок	α -Дефенсины HD-5 β -Дефенсины hBD-1, hBD-2
Кишка: тонкая	α -Дефенсины HD-5, HD-6 β -Дефенсины hBD-1
толстая	α -Дефенсины HD-5, HD-6, но меньше, чем в тонкой кишке β -Дефенсины hBD-1

этого взаимодействия неизвестны.

Помимо ЛПС ТПР-4 участвует в распознавании нескольких других лиганд. Активность ТПР-2 обуславливается воздействием разнообразных, структурно несвязанных лигандов, таких, как липотейховая кислота, пептидогликаны или липопептиды, как, например, грамположительные бактерии, спирохеты и микобактерии. Эта способность частично объясняется образованием функциональных гетеродимеров с помощью ТПР-2 и других членов семейства ТПР.

ТПР-1 и ТПР-6, образующие гетеродимеры с ТПР-2, экспрессируют значительное число клеток разного типа, в то время как экспрессия ТПР-2 более ограничена и регулируема. ТПР-3 играет ключевую роль в созревании дендритических клеток и расценивается как рецептор – важнейший вирусный ПАМО

на поверхности клеток для двухцепочечной РНК. Индукция продукции цитокинов с помощью ТПР-3 реализуется независимо от фактора *миелоидной дифференцировки* (MyD88).

Активность ТПР-5 стимулируется флагеллином. Последний отличается стойко сохраняемой структурой и является жизненно необходимым белком для бактериальной мобильности. ТПР-5 обнаружен на базолатеральной стороне кишечного эпителия, служит для распознавания энтероинвазивных патогенов.

У небольшого числа противовирусных препаратов, в частности у имидазохинолинов, недавно обнаружена способность индуцировать активность ТПР-7. Данный факт свидетельствует о том, что этот рецептор может участвовать в противовирусной защите. Приведенные данные свидетельствуют также о

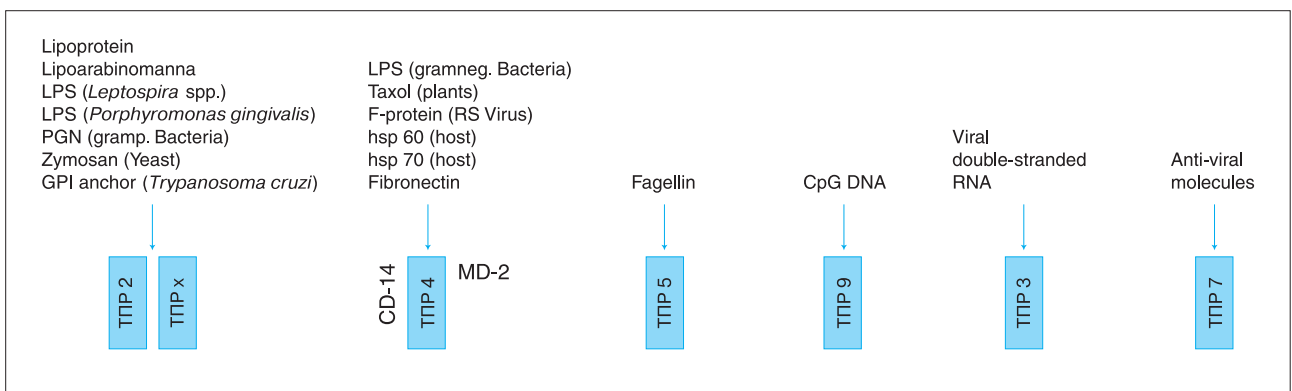


Рис. 3. Лиганды, активирующие Toll-подобные рецепторы (ТПР). Семейство Toll-рецепторов представляет собой трансмембранные молекулы, связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры. Помимо бактериальных структур ТПР могут активировать небактериальные продукты, такие, например, как таксол, *термические шоковые протеины* – тшп (hsp 60 и hsp 70), или экстрацеллюлярный А домен фибронектина. LPS – lipopolysaccharide (ЛПС – липополисахарид); протеин F (*fusion*); RS – респираторно-синцитиальный; PGN – пептидогликан (ПГН); GPI – гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ); gramp. Bacteria – грамположительные бактерии; gramneg. Bacteria – грамотрицательные бактерии; Viral double-stranded RNA – вирусная двойная скрученная РНК

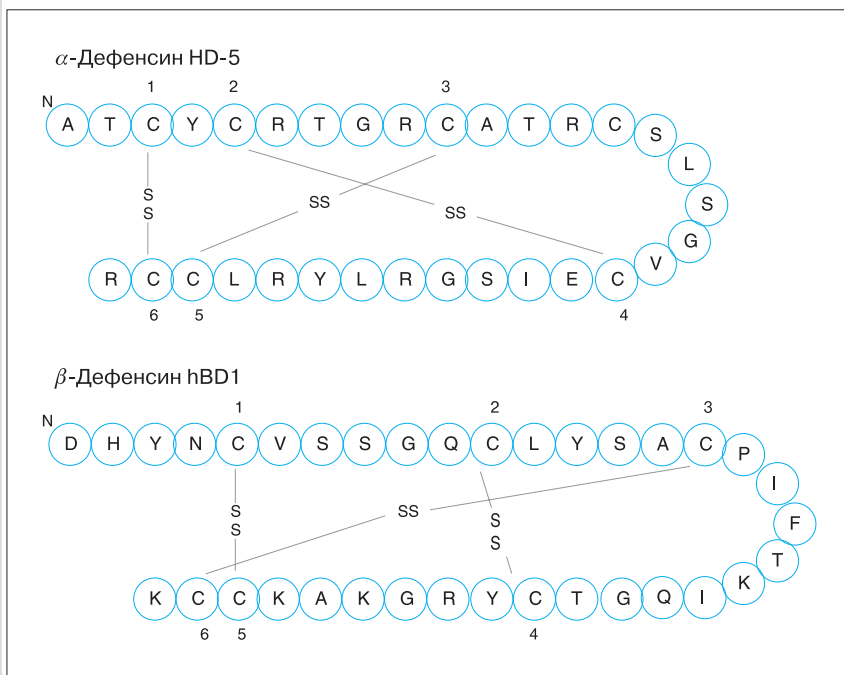


Рис. 4. Структура дефенсинов человека: N – термин «амино», SS – дисульфидный мостик. Они представляют собой катионные, богатые аргинином (R) пептиды, состоящие из 28–44 аминокислот. Молекулярная масса варьирует от 1 до 5 кДа. Дефенсины имеют типичную третичную структуру – 6 цистеиновых остатков из 3 внутримолекулярных дисульфидных мостиков. Группировка α -дефенсинов: C1–C6, C2–C4 и C3–C5. β -Дефенсины сгруппированы цистеиновыми мостиками между C1–C5, C2–C4 и C3–C6

том, что и другие выделенные непатогенные молекулы могли бы рассматриваться как мощные лиганды ТПР.

Кроме того, ТПР, по-видимому, активируются эндогенными лигандами, индуцируемыми в процессе воспалительной реакции. На рис. 3 представлены идентифицированные к настоящему времени лиганды ТПР.

Сигнализация ТПР

Благодаря структурному сходству цитоплазматических участков потоковый каскад сигналов ТПР состоит из тех же самых молекул, которые используются рецепторами интерлейкина-1 (ИЛ-1Р, или ИЛ-1Rs). Эти общие элементы включают цитоплазматический адаптер молекулы MyD88, протеин киназу ИРАК (ИЛ-1Р-ассоциированная киназа, или IRAK – *IL-1R associated kinase*), Толлип (Toll-интерактивный протеин), или Tollip – *Toll-interacting protein*, адаптер протеина TRAF6 (*TNF receptor-associated factor*) и ECSIT (*evolutionary conserved signal intermediate in Toll path-*

ways – эволюционно сохраняемое промежуточное сигнальное звено на Toll-пути), который связывает TRAF6 с членами семейства *митогенактивированной протеин киназой* (МАРК), включая p38, p42/44 ERK $^{1/2}$ (экстрацеллюлярная сигналрегулирующая киназа $^{1/2}$) и c-Jun N-терминальные киназы 1 и 2.

В дополнение к их общей активации с помощью MyD88-, IRAK-, TRAF-путей индивидуальные ТПР могут активировать различные альтернативные сигнальные пути. ТПР-сигнальный каскад поэтому не идентичен, и некоторые специфические пути могут определять вариации в генной экспрессии, которые определяют различимые биологические реакции после активации индивидуальных Toll-подобных рецепторов.

Экспрессия генов может включать провоспалительные цитокины, хемокины и другие стимулирующие молекулы для дальнейшего контроля за адаптивным иммунным ответом. ТПР могут также индуцировать эффекторные молекулы, такие, как

антимикробные пептиды и индуцируемые синтазы оксида азота. Благодаря этому они реализуют защиту хозяина – разрушение внедрившегося патогена.

Антимикробные пептиды

Секреция клетками продуктов (помимо муцина) с прямым воздействием на микробы, а также с антимикотической и противовирусной активностью является ведущим фактором внешней барьерной функции пограничных эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Секретируемые агенты, включающие компоненты комплемента, такие, как C3, C4, фактор В и другие специализированные молекулы с антимикробной активностью, называются *антимикробными пептидами*.

Идентифицировано более 100 основных видов пептидов, определены биохимические эффекторные барьеры у растений, насекомых, земноводных и млекопитающих. Это свидетельствует не только о широком филогенетическом распределении, но также позволяет считать, что эти пептиды представляют собой важнейшую часть эволюции сохраняющихся врожденных иммунных механизмов.

Первичная структура антимикробных пептидов очень вариабельна. Более крупные антимикробные пептиды напоминают преимущественно литические ферменты, связывающие белки питательных веществ или белки, содержащие связывающие участки, специфичные для микробных макромолекул. С другой стороны, мелкие (содержащие менее 100 аминокислот) антимикробные пептиды взаимодействуют с анионной частью прокариотной мембраны, вызывая ее катионный заряд.

Внедрение этих пептидов в микробные мембраны сопровождается образованием пор, последующей потерей энергии и ионного градиента, что в конечном итоге вызывает лизис клетки. Антими-

кробные пептиды в кишечнике продуцируются как циркулирующими, так и эпителиальными клетками. Эпителий кишечника является первой линией защиты, в то время как клетки, участвующие в кровообращении, выделяют антимикробные факторы после трансэпителиальной микробной инвазии.

У человека главными классами антимикробных протеинов являются кателицидины и дефенсины. У последних выделяют α - и β -дефенсины.

Дефенсины

Дефенсины представляют собой мелкие катионные пептиды молекулярной массой 3,5–4,5 кДа, содержат 6 цистеиновых остатков. Примеры их аминокислотного состава и структуры представлены на рис. 4.

Дефенсины (α , β и 0) определяются по специфическому выравниванию их дисульфидных связей. Гены, кодирующие α - и β -дефенсины, локализованы в хромосоме 8p23.

α -Дефенсины состоят из 29–35 аминокислотных остатков в длину и образуют трехрядную β -полоску. Впервые α -дефенсины выделены из нейтрофилов, в которых идентифицированы пептиды нейтрофилов человека (ПНЧ) 1–4, или HNP (human neutrophil peptides). Эти четыре ПНЧ участвуют в кислороднезависимом уничтожении фагоцитированных микробов. α -Дефенсины HD-5 и HD-6 впервые выявлены в клетках Панета (эритроцитах с ацидофильными гранулами) в криптах тонкой кишки (рис. 5).

Характер экспрессии α -дефенсинов тонкой кишки свидетельствует о важной роли этих пептидов в местной защите. HD-5 обладает антимикробной активностью в отношении *Lactobacillus monocytogenes*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* на фоне большого диапазона концентрации солей и pH.

На фоне относительно стабильно высокой экспрессии α -дефенсина в тонкой кишке и низкой экспрессии в других участках желудочно-кишечного тракта экспрессия

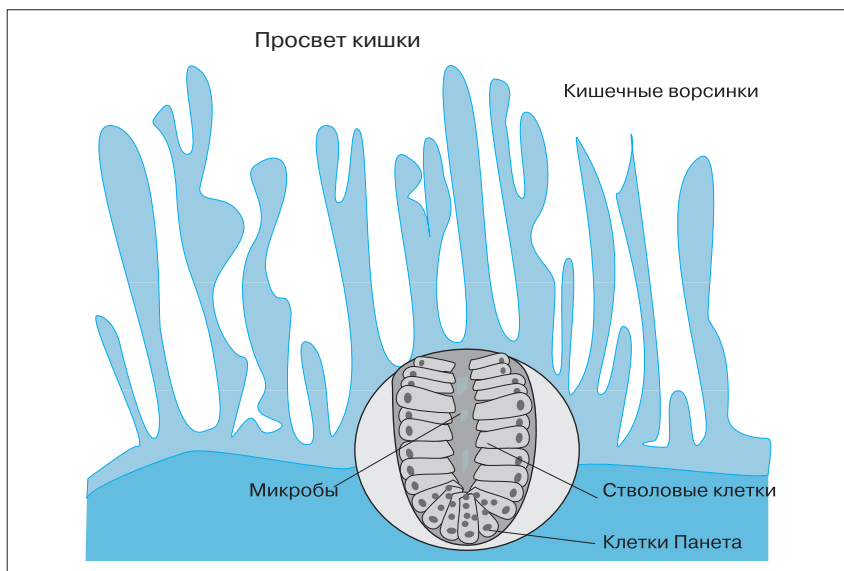


Рис. 5. α -Дефенсины локализованы в специализированных клетках на дне либеркюновых (кишечных) крипт в клетках Панета. В основном они находятся в тощей и подвздошной кишке и обычно отсутствуют в толстой кишке. β -Дефенсины обнаруживаются в дыхательных путях, эпителии десен, слюнных железах, поджелудочной железе и слизистой оболочке пищеварительного тракта

β -дефенсина отличается большой индивидуальной вариабельностью в отношении отдельных пептидов, их локализации и патогенных условий (табл. 2).

α -Дефенсин hBD-1 относительно постоянно экспрессирует на протяжении всего желудочно-кишечного тракта и остается стабильным при воспалении или микробных атаках. Эпителиальные клетки желудка отвечают повышенной экспрессией hBD-2 после инфицирования *Helicobacter pylori* или сальмонеллами. Однако воспаленная, но не инфицированная слизистая оболочка желудка также подвергается активному воздействию hBD-2, по-видимому, как реакция на местную продукцию интерлейкина-1 α по пути нуклеарного фактора (NF) κ B.

L-изолейцин рассматривается как другой активный регулятор hBD-2. Поскольку L-изолейцин представляет собой важнейшую аминокислоту и в нормальных условиях отсутствует в организме человека, полагают, что генерализованный защитный механизм эпителиальных клеток заключается в распознавании уникальных молекулярных маркеров на наличие патогенов или деструкции

ткани, вызываемой этой аминокислотой.

β -Дефенсины, особенно hBD-2, действуют как связующее звено с адаптивной иммунной системой. hBD-2 соединяется с дендритными клетками, которые экспрессируют хемокиновый рецептор (CCR6) и благодаря этому в результате хемотаксиса мобилизуют дендритные клетки и Т-клетки памяти в инфицированные участки.

Кроме того, как показано на мышиных моделях, β -дефенсины могут регулировать функции дендритных клеток с помощью ТПР.

Известные в настоящее время эффекты дефенсинов, направленные на защиту кишечника, представлены на рис. 6.

Кателицидины

Кателицидины представляют собой линейные α -спиралевидные пептиды без цистеиновых остатков. У человека выделен (из миелоидных клеток) только один кателицидин – LL-37/hCAP-18. В настоящее время он идентифицирован на поверхности и в верхних участках крипт нормальной толстой кишки человека.

Активная регуляция экспрессии LL-37/hCAP-18 наблюдается при

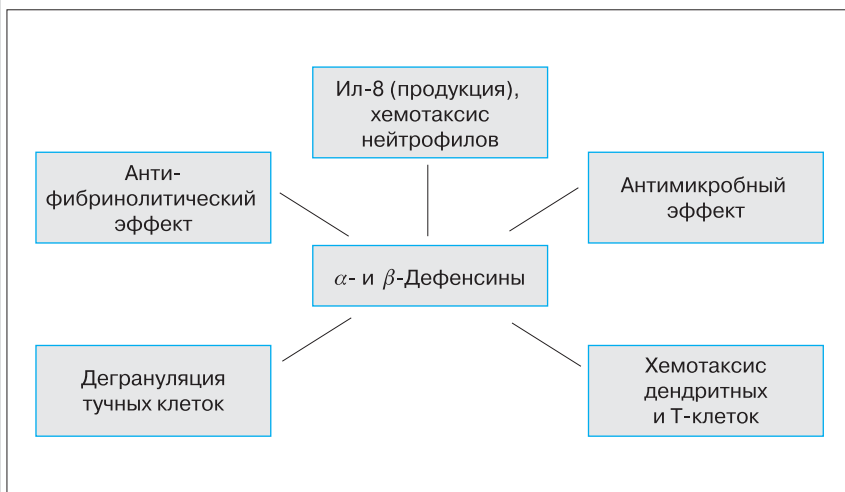


Рис. 6. Влияние дефенсинов на защиту кишечника. Помимо антимикробной активности дефенсины стимулируют приобретенный иммунный ответ с помощью хемотаксиса дендритных и Т-клеток в дополнение к хемотаксису нейтрофилов и дегрануляции тучных клеток. Кроме того, дефенсины тормозят фибринолиз, который способствует развитию инфекции

сальмонеллезном энтерите и энтероинвазии *E. coli*. Цитокины не влияют на экспрессию LL-37/hCAP-18.

LL-37/hCAP-18 обладает бактерицидной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

У некоторых бактерий, по-видимому, развиваются «механизмы спасения» (*escape mechanisms*), предохраняющие их от защитных систем хозяина. Инфицирование человека *Shigella* spp. сопровождается на ранних этапах инфекции в период транскрипции сниженной регуляцией LL-37/hCAP18 и hBD-2.

LL-37/hCAP18 вызывает лизис *Shigella* spp., поэтому сниженная регуляция антимикробных пептидов имеет критическое значение в отношении воздействия на вирулентный фактор.

Дисрегуляция кишечной защиты и иммунного гомеостаза

Изменения связей хозяин-микроб, нарушения взаимодействия врожденной и адаптивной иммунных систем, как и влияние факторов окружающей среды и генетическая предрасположенность, оказывают решающее влияние на развитие хронического воспали-

тельного процесса в кишечнике, в частности *воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК): болезни Крона (БК) и ЯК.*

Результаты исследований на животных свидетельствуют о важном значении в сохранении толерантности слизистой оболочки как воздействия бактерий, так и регулирующего влияния клеточных и гуморальных факторов. Кроме того, ограниченные возможности в реакциях врожденного иммунитета в отношении спектра симбиотных организмов является необходимым условием иммунной системы хозяина, ограничивающей аутодеструкцию, вызываемую стойко сохраняющимся системным воспалением.

Хотя не идентифицирован ни бактериальный продукт, ни целостный организм, которые могли бы рассматриваться как причина ВЗК, тем не менее очевидно, что в отсутствие бактерий ЯК не развивается. Более того, у генетически предрасположенного хозяина дисрегуляция иммунного ответа на симбиотную микрофлору сопровождается развитием хронического воспаления. Абактериальное окружение не вызывает колита у животных с моделью ВЗК, включая некоторые породы с дефицитом специфических цитокинов.

Поэтому применение антибио-

тиков в лечении ВЗК сопровождалось положительными результатами только при БК, а при ЯК их благоприятный эффект был весьма ограниченным.

Установление важнейшей роли кишечных микробов в дебюте и последующем развитии воспаления кишечника свидетельствуют о том, что они являются решающим фактором в патогенезе ВЗК.

Опыты с кишечной микрофлорой, сопровождающиеся введением непатогенных микроорганизмов, – так называемых пробиотических бактерий – может представлять альтернативный подход в лечении хронических ВЗК. Многообещающие результаты исследований пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями углублений, или карманов, в подвздошной области или активной БК, свидетельствуют о необходимости интенсификации изучения эффективности пробиотиков.

В дополнение к новым терапевтическим подходам и обнаружению новых генетических ассоциаций: гипотеза о том, что измененный иммунный ответ играет ведущую роль в патогенезе хронического воспаления кишечника, в настоящее время приобрела много сторонников. Нарушения экспрессии ТПР, а именно ТПР-3 и ТПР-4, или секреции цитокинов или недавно открытого фактора подавления миграции макрофагов может быть одним из проявлений врожденных иммунных реакций при ВЗК. Кроме того, секреция и функция антимикробных пептидов, рассматриваемых как часть врожденной системы защиты, оцениваются в настоящее время у больных с ВЗК.

К семейству антимикробных пептидов относятся дефенсины, обнаруженные в клетках Панета, а также в нормальных и воспаленных тканях кишечника с характерной экспрессией при БК и ЯК. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что активная экспрессия некоторых антимикробных пептидов, таких, как hBD-1, составляет

основную защиту кишечного эпителия, предупреждает прикрепление микроорганизмов в отсутствие воспаления, в то время как экспрессия других, включая hBD-2, представляет собой реакцию на инфекционные и воспалительные стимулы.

Кроме того, у человека наблюдается высокий уровень экспрессии 1–3 дефенсинов нейтрофилов и лизоцима на поверхности клеток при обострениях БК и ЯК. Однако у здоровых и в неактивных случаях ВЗК экспрессия слабая.

Следует отметить, что экспрессия α -дефенсина HD-5 усиливается как при идиопатическом, так и неидиопатическом воспалении толстой кишки, в то время как активная экспрессия HD-6 специфична для ЯК и БК.

Хотя функциональное значение антимикробных пептидов при ВЗК требует доказательств, представляется весьма вероятным, что эти пептиды имеют решающее значе-

ние в контроле за прикреплением и инвазией микроорганизмов в кишечнике. Освобождающиеся дефенсины притягивают Т-клетки памяти и дендритические клетки и в результате формируется адаптивная фаза иммунного ответа.

Дальнейшие исследования должны быть посвящены вопросам дисрегуляции дефенсинов при ВЗК и возможности применения этих пептидов в качестве фармакологических мишеней. Некоторые вещества, участвующие в качестве посредников в развитии иммунной резистентности млекопитающих к инфекции, могут оказаться полезными в качестве эталонов для новых антибиотиков или иммуномодуляторов.

Однако прежде чем будут приняты решения об использовании этих веществ в лечебных целях, мы должны глубже изучить механизмы «ускользания» различных бактерий и возможные побочные эффекты.

Кроме того, необходимо проведение фармакогенетических исследований.

У больных фиброкистозом наблюдается высокая экспрессия β -дефенсинов с их инактивацией большими концентрациями катионов, содержащимися в жидкости на поверхности дыхательных путей. Эта проблема, возможно, будет преодолена с помощью химической модификации, создающей циклическую структуру из двух дефенсинов, лигированных по принципу «голова к хвосту». Указанная структура сохраняет антимикробную активность даже при высоких концентрациях ионов.

Обсуждаемые захватывающие открытия значительно расширяют современные представления о врожденном кишечном иммунитете и механизмах защиты. В будущем они могут стать перспективными в лечении острых и хронических ВЗК.

УДК 612.35.014.2+611.36.018.1

Стволовые клетки печени: современное состояние проблемы

И.Г. Никитин

(Российский государственный медицинский университет, Москва)

Печень подвергается воздействию многочисленных повреждающих факторов – различных патогенов, токсинов, лекарств, гепатотропных вирусов. Поэтому для адекватной функции органа необходимы механизмы быстрой регенерации. В связи со значительным увеличением массы печени при повреждении ее ткани клетки, обеспечивающие регенерацию, должны делиться несколько раз, что предполагает их клональную природу. Как показали экспериментальные исследования, в печени имеется несколько источников таких клеток. По-видимому, это обусловлено разнообразием и количеством действующих на нее патогенов.

Определенная часть гепатоцитов донорской печени при трансплантации проявляет клонные свойства. Позднее могут пролиферировать клетки желчного эпителия и синусоидов. Более тяжелые повреждения печени приводят к активации так называемых овальных клеток, находящихся в мелких разветвлениях желчных протоков. Третьим источником регенерации могут быть стволовые клетки костного мозга, способные дифференцироваться в зрелые гепатоциты. Необходимо, однако, выяснить, каковы конкретные механизмы регенерации печени и как потенциальные стволовые клетки из разных источников взаимодействуют друг с другом.

Возможность выращивания

стволовых клеток *in vitro* имеет огромное значение для медицины, поскольку открывает перспективы применения их в трансплантологии и лечении острой печеночной недостаточности. Кроме того, возможна индукция размножения стволовых клеток в организме больного. В связи с этим проведено достаточно большое число исследований, посвященных выделению стволовых клеток, их идентификации и выращиванию, а затем и пересадке полученной культуры и изучению ее свойств. Эти работы в основном проводят на экспериментальных животных – мышах и крысах, хотя есть данные, касающиеся и человеческих стволовых клеток, полученных от взрослых лиц и эмбрионов.

Источники регенерации

Гепатоциты. Прежде всего следует определить, какие именно клетки обеспечивают регенерацию печеночной ткани. В ряде работ была продемонстрирована высокая способность зрелых гепатоцитов к многократному делению. Так, например, проведение серии трансплантаций показало, что в печени мыши находятся клетки, способные делиться более 60 раз [64]. Авторы вначале именно их считали печеночными стволовыми клетками (клетками-предшественниками), но в дальнейшем, при бо-

лее тщательной идентификации, было установлено, что после пересадки интенсивно делились полностью дифференцированные гепатоциты, причем эта способность не ослабевала при последующих трансплантациях [63].

В работе Т. Mitaka и соавт. 1,5% клеток культуры зрелых гепатоцитов формировали колонии под воздействием митогенов [58]. Высокая способность к пролиферации зрелых гепатоцитов была продемонстрирована G.K. Michalopoulos и соавт. [57], которые предположили, что стволовые клетки могут не участвовать в регенерации печени. Напротив, было доказано существование клеток, называемых гепатобластами, способных восстанавливать как балочную структуру печени, так и желчные протоки, т. е. обладают бипотенциальными свойствами. В настоящее время их считают наиболее вероятными кандидатами на роль клеток-предшественников [2, 23, 49, 84].

Существует мнение, что у взрослого человека они начинают размножаться лишь в том случае, если гепатоциты или клетки желчных протоков не могут пролиферировать [81], хотя более вероятно, что эти процессы сосуществуют [45, 96].

Клетки с бипотенциальными свойствами. Эти клетки были впервые обнаружены при моделировании канцерогенеза и повреждения

печени у крыс [5, 12, 23, 32, 49, 82, 96, 103], а недавно их удалось выделить [42]. В связи с характерными морфологическими особенностями (овальные ядра, скудная светлая цитоплазма) их называли овальными клетками [22]. У грызунов эти клетки распространяются от канальцев Геринга (холангиол) за пределы пограничной пластинки [26], формируя древовидно разветвленные протоки между печеночными балками, а затем дифференцируются в гепатоциты. Высказывается также мнение, что эти клетки располагаются в перипортальной зоне [81, 96]. Предположить, что их источником является желчный эпителий, позволили данные, полученные при индукции канцерогенеза в печени крыс путем использования в течение 60 дней бесхолиновой диеты, содержащей 0,1% этионина [51].

Выявлено, что овальные клетки формируют структуры, подобные желчным протокам. На поверхности овальных клеток как нормальных, так и гиперплазированных желчных протоков обнаружены цитокератины 7 и 19 (маркеры билиарного эпителия), 8 и 18 (маркеры эпителиальных клеток печени) при отсутствии виментина и десмина (маркеров мезенхимальной и мышечной тканей). Маркеры альбумина выявлены только у небольшого числа клеток, морфологически напоминающих мелкие гепатоциты. Кроме того, установлена зависимость степени пролиферации от площади билиарного дерева и секреции желчных кислот. Эти же параметры влияют и на выраженность гиперплазии желчных протоков при их обструкции.

В большом числе исследований, в основном на крысах, была подтверждена бипотенциальная способность овальных клеток. Это стало возможным благодаря детекции специфических для гепатоцитов и клеток билиарного эпителия энзимов и анализу фенотипических маркеров [17, 51, 65, 90]. Для оценки течения процессов регенерации в печени M.D. Dabeva и соавт. ис-

пользовали D-галактозаминовую модель повреждения. Авторы установили, что пролиферация стволовых клеток печени крыс начинается через 24 ч в портальной зоне рядом с желчными протоками, далее клетки-предшественники распространяются от портальной зоны в паренхиме органа. С 3-го по 5-й день клетки формируют псевдопротоковые и островковые структуры, продуцируя при этом гамма-глутамилтранспептидазу (маркер гепатоцитов плода), а некоторые клетки – мРНК для альбумина. Часть вновь образованных клеток обладала морфологическими свойствами, промежуточными между клетками-предшественниками и гепатоцитами. Кроме того, в печени наблюдали пролиферацию зрелых гепатоцитов, достигающую максимума к 5-му дню исследования, причем эти клетки не подвергались редифференцировке, так как у них не было маркеров фетальных клеток.

Таким образом, было подтверждено существование по меньшей мере двух источников регенерации печеночной ткани. В пользу этого свидетельствуют данные H.C. Fiegel и соавт., которые выделили из печени плодов крыс, а затем получили рост колоний двух типов клеток. Одни из них экспрессировали маркер стволовых клеток Thy1 и цитокератин 18, а также на ранних стадиях размножения – альбумин, а на поздних – альфа-фетопротейн, т. е. данный тип клеток являлся предшественником стволовых печеночных клеток взрослой особи. Другие клетки экспрессировали альбумин, а на ранних стадиях – альфа-фетопротейн, что свидетельствует о том, что они могли дифференцироваться в зрелые гепатоциты у взрослых крыс [25].

У человека клетки, подобные овальным, были выявлены при различных воспалительных, холестатических и онкологических заболеваниях печени. Установлено, что у человека, как и у грызунов, стволовые клетки располагаются в канальцах Геринга [94]. Их идентифицировали, используя перекрест-

ную реакцию с маркерами *овальных клеток* (OV) крыс, так как при обычной световой микроскопии их не всегда можно отличить [73]. P. Ruck и соавт. описали популяцию мелких эпителиальных клеток с овальными ядрами при различных подтипах гепатобластомы [76]. Они обнаружили моноклональные антитела к OV-1 и OV-6, а также к цитокератину 7 (маркеру дифференцированного желчного эпителия) и альбумину (маркеру зрелых гепатоцитов).

В исследовании C.C. Hsia и соавт. также была подтверждена перекрестная реакция овальных клеток человека, содержащих моноклональные антитела, и овальных клеток крыс у пациентов с HBV-ассоциированным печеночно-клеточным раком [34]. Помимо этого представленные авторами клетки обладали положительным действием на цитокератины 8, 18, 19 и продуцировали альфа-фетопротейн, что позволило предположить, что именно пролиферация этих клеток приводит к повышению содержания альфа-фетопротейна в сыворотке крови в предраковой стадии заболевания.

T. Roskams и соавт. использовали для изучения маркеров стволовых печеночных клеток человека ткань печени при фокальной нодулярной гиперплазии, поскольку при этом заболевании в узлах содержится большое количество желчных протоков. На клетках желчных протоков обнаружены антитела к цитокератинам 7 и 19 (специфичным для желчных протоков), молекуле адгезии нервных клеток, хромогранину A, свидетельствующему о вовлечении в процесс желчных протоков. При этом мелкие клетки с овальными ядрами также экспрессировали данные маркеры (кроме хромогранина A). На прилегающих к желчным протокам перисептальных гепатоцитах были выявлены хромогранин A, цитокератин 7 и OV-6. Полученные авторами данные подтвердили стволовые свойства овальных клеток печени человека,

хотя и не выявили их высокоспецифичных маркеров [73].

Поскольку OV отсутствуют на клетках желчных протоков в поврежденной печени, с их помощью можно подтвердить роль стволовых клеток в процессах регенерации [14]. OV-6 был обнаружен на клетках пролиферирующих желчных протоков, перидуктальных клетках и гепатоцитах печеночной доли. При этом у пациентов с наследственными (дефицит альфа-1-антитрипсина, билиарная атрезия) и аутоиммунными заболеваниями печени (первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит) на клетках пролиферирующих желчных протоков были также идентифицированы специфичные для нормального билиарного эпителия цитокератин 19 и человеческий эпителиальный антиген 125.

Представляет интерес тот факт, что на вновь образованных клетках желчного эпителия человека в отличие от таковых у крыс одновременное выявление СК-19 и OV-6 было достаточно редким, что подтверждает предположение о нескольких источниках клеточного роста.

О существовании стволовых клеток в печени человека свидетельствуют также данные электронной микроскопии. В перипортальной зоне у больных, страдающих различными заболеваниями печени с поражением желчных протоков, выявляют три типа клеток небольших размеров: I тип – овальной формы с овальными ядрами, II тип – с чертами клеток желчного эпителия, III тип – с признаками гепатоцеллюлярной дифференцировки [20], что подтверждает существование бипотенциальной клетки-предшественника.

Идентификация бипотенциальных клеток позволила начать исследования по их трансплантации, однако пока получены лишь экспериментальные данные. J.-E. Allain и соавт. наблюдали рост *in vitro* колонии бипотенциальных клеток фетальной печени, на которых были выявлены маркеры как гепатоцитов, так и клеток желчного эпителия

[2]. Клональным анализом подтверждено происхождение культуры из одной клетки-предшественника. При введении полученных клеток в портальную вену атимичной мыши половина из них встраивалась в паренхиму печени. Через 3 нед пересаженные клетки экспрессировали и альбумин, и альфа-фетопроtein, но утратили способность экспрессировать цитокератин 19, что говорит о дальнейшей дифференцировке этих клеток в гепатоциты.

J.S. Sandhu и соавт. использовали клетки фетальной печени крыс для пересадки особям со здоровой печенью и животным, получавшим ретрорзин. У животных обеих групп были выявлены следующие особенности регенерации:

- в нормальной печени трансплантированные клетки формировали кластеры гепатоцитов из 800–1000 клеток, протоковые структуры, анастомозирующие с желчными протоками донора, и смешанные клеточные кластеры гепатоцитов и холангиоцитов, при этом регенерация составила 5–10% от исходной массы печени;

- при применении ретрорзина трансплантированные клетки образовывали большие многодольковые структуры, а степень регенерации была существенно выше – от 60 до 80%.

Отмечены также отличия от гепатоцитов взрослых особей:

- 1) фетальные клетки продолжали пролиферировать к 6-му месяцу после трансплантации, а взрослые пролиферировали только 1 мес;

- 2) размеры и количество фетальных кластеров увеличивались на протяжении периода наблюдения, а зрелых – уменьшались;

- 3) фетальные клетки дифференцировались в гепатоциты при попадании в паренхиму печени, а в холангиоциты – только в том случае, если находились рядом с желчными протоками донора, зрелые же гепатоциты не образовывали желчных протоков, что свидетельствовало об утрате ими бипотенциальных свойств [78].

Клетки костного мозга. В качестве потенциального источника стволовых клеток печени рассматриваются клетки костного мозга. Это предположение подтверждается обнаружением на поверхности овальных клеток крыс CD34, Thy1, мПНК, протеинов c-kit (рецептора для фактора роста стволовых клеток) и рецептора мПНК flt-3, которые также выявляют на гемопоэтических стволовых клетках [6, 25, 62, 67]. Аналогичные данные представили E.R. Lemmer и соавт. [50], которые обнаружили на 0,9% клеток печени плода человека CD34⁺, а затем показали, что небольшая часть этих клеток (3–8%) позитивна в отношении цитокератинового маркера CAM 5.2.

H.A. Crosby и соавт. [15] получили сходные результаты при изучении культуры клеток печени больных циррозом. Так, CD34⁺ и c-kit были выявлены на клетках портальных трактов рядом с желчными протоками, как и цитокератин 19, и CD31 (маркер эндотелиальных клеток).

Таким образом, небольшой процент исследованных клеток коэкспрессировал маркеры гемопоэтической стволовой клетки и эпителиальной клетки. Это позволило авторам утверждать, что они идентифицировали стволовые клетки печени.

Способность стволовых клеток костного мозга служить источником не только клеток крови, но и других клеток, в том числе гепатоцитов, открыла перспективы их использования для восстановления тканей после различных повреждений, поскольку данные клетки достаточно легко изолировать, культивировать и хранить, их можно вводить непосредственно в системный кровоток, благодаря чему они легко могут достичь нужного органа [43].

Некоторые авторы сообщают о способности гемопоэтических стволовых клеток дифференцироваться практически во все клетки: миоциты, клетки хряща, эндотелиальные, эпителий бронхов, нервные клетки, гепатоциты [37, 43, 80].

Как уже отмечалось, возможно-

сти регенерации печени после пересадки костного мозга были изучены в ряде исследований. Пересадка клеток костного мозга с Y-хромосомой крысе-самке показала, что на 13-е сутки, когда овальные клетки начинают дифференцироваться в гепатоциты, часть клеток печени (0,14%) оказывала положительное воздействие на Y-хромосому. Следовательно, клетки костного мозга были источником стволовых клеток печени [66].

При трансплантации костномозговых клеток, позитивных по дипептилпептидазе IV, крысе с отсутствием в крови энзима гепатоциты проявляли ферментативную активность со сходной частотой (0,16%), что подтвердило это предположение. Аналогичные данные получены при пересадке костного мозга от носителя гена главного комплекса гистосовместимости II класса L21-6 реципиенту с отсутствием этого гена, у которого он был обнаружен в области обычного расположения пролиферирующих овальных клеток. Исследователи подтвердили зрелость «костномозговых» гепатоцитов детекцией специфических маркеров, H4 и C-CAM (специфическая молекула клеточной адгезии гепатоцитов).

Таким образом, было продемонстрировано, что регенерация печени при пересадке костного мозга частично осуществляется за счет донорских стволовых клеток.

Несмотря на перспективность использования костного мозга для регенерации гепатоцитов, необходимо подчеркнуть, что число вновь образованных «костномозговых» печеночных клеток очень мало для полноценной репарации. Это можно было бы объяснить нормальным состоянием печени реципиентов в большинстве описанных случаев. Данное предположение подтверждается, например, исследованием E. Lagasse и соавт. [46]: мышам, в крови которых отсутствовала фумарилацетоацетатгидролаза (модель тирозинемии I типа), внутривенно вводили всего 30 (!) высокоочищенных стволовых гемопоэтических клеток взрослых особей,

что привело к восстановлению нормальной функции печени.

X. Wang и соавт. [101] прицельно исследовали кинетику роста гепатоцитов на такой же модели, но трансплантировали костный мозг; они установили, что этот процесс течет очень медленно и регенерация остается неполноценной. Единичные гепатоциты донорского происхождения были обнаружены только на 7-й неделе после пересадки костного мозга, образовывали печеночные дольки на 11-й неделе и к 22-й неделе составляли около 30% печеночных клеток. При этом до полного восстановления костного мозга регенерации в печени не было, несмотря на ее исходное повреждение у данных животных.

Аналогичные результаты получены и у человека. В печени женщины, подвергшейся трансплантации костного мозга, были обнаружены клетки с Y-хромосомой. У реципиента мужского пола после удаления в связи с рецидивом заболевания пересаженной от женщины-донора печени в трансплантате также были найдены клетки с мужским фенотипом. Частота обнаружения гепатоцитов со свойствами клеток донора у реципиентов костного мозга колеблется в широких пределах. По данным разных авторов, для гепатоцитов она составляет от 0,5 до 40% и для холянгиоцитов – от 4 до 38% [1, 16, 40, 92, 93].

Исследование с использованием индуцированных *гранулоцитарным колониестимулирующим фактором* (Г-КСФ) CD34 стволовых клеток показало, что они также трансдифференцируются в гепатоциты, составляя 4–7% клеток печени реципиента (идентификацию также проводили по наличию Y-хромосомы) [16]. Этот вопрос недостаточно ясен и может служить основой для дальнейших исследований.

Не установлена также четкая связь между выраженностью клеточного ответа и степенью повреждения печени. Исходя из представленных выше данных фе-

номен трансдифференцировки клеток костного мозга может происходить и в отсутствие некроза печени и необходимости репарации. Кроме того, не выяснено, могут ли полипотентные стволовые клетки костного мозга трансдифференцироваться или они и гепатоциты имеют общего, более примитивного костномозгового предшественника [16, 66].

В ряде исследований отмечено, что печень взрослого человека, как и эмбриональная, обладает гемопоэтическим потенциалом [31]. При этом стволовых гемопоэтических клеток в печени в 6 раз больше, чем в периферической крови, что сравнимо с костным мозгом, и эти клетки могут дифференцироваться по эритроидному и миелоидному росткам *in vivo*, а также мигрировать в костный мозг [13, 85, 91]. Используя моноклональные антитела против специфических клеточных маркеров, авторы установили, что все полипотентные стволовые клетки экспрессируют CD34 [41], и этот маркер является в настоящее время единственным, который позволяет идентифицировать указанные клетки. На поверхности 95% из них были также выявлены CD56, CD7, CD19, ассоциированные с дифференцировкой по лимфоидному росту [30], в противоположность костному мозгу, где на поверхности большинства клеток (74%) выявляют маркеры миелоидной линии (CD33) [11, 47]. CD7 является маркером естественных киллеров, что подтверждает гипотезу о том, что печень – экстратимический очаг созревания этих клеток.

Таким образом, высказывается предположение, что основная роль популяции гемопоэтических стволовых клеток печени – формирование противоопухолевого иммунитета, хотя лимфоциты могут попадать в печень и по системе воротной вены в ответ на инфекцию, адгезируясь к клеткам эндотелия [48].

Остается неясным, существует ли отдельная популяция специализированных клеток крови, способных дифференцироваться в печеночные клетки, или любые гемопоэ-

тические клетки в зависимости от микроокружения могут функционировать как стволовые клетки печени [89].

N.D. Theise и соавт. установили, что такими свойствами обладает субпопуляция CD34-клеток [92]. Большинство исследователей не установило фенотипических отличий между донорскими клетками, дифференцирующимися в клетки крови или в какие-либо другие клетки, например печеночные [43]. Напротив, G.H. Danet и соавт. выделили отдельную популяцию стволовых клеток человека, способную дифференцироваться и в гепатоциты, и в клетки крови [19]. На поверхности таких клеток, полученных из костного мозга взрослых доноров и из плацентарной крови, обнаружен рецептор для молекулы компонента C1q, что можно было бы использовать для их выделения.

Необходимо также выявить механизмы, регулирующие процессы дифференцировки стволовых клеток печени. Возможно взаимодействие комплекса факторов. Наиболее вероятные из них – влияние экстрацеллюлярного матрикса, растворимых и связанных с мембраной клетки лигандов, контролирующих процессы клеточного роста, дифференцировки и морфогенеза [16, 60].

Роль микроокружения продемонстрирована при введении культуры стволовых клеток, полученных из печени взрослой крысы-самца, особи-самке. В миокарде реципиента через 6 нед были обнаружены клетки с Y-хромосомой [55]. Хорошо изучена роль рецептора для фактора роста стволовых клеток (SCF) и показано, что у животных повышена экспрессия генов SCF и его рецептора (c-kit) на поверхности овальных клеток крыс, подвергшихся частичной гепатэктомии [28].

Аналогичные данные получены у людей: U. Baumann и соавт. при изучении мРНК системы c-kit рецептора/лиганда у детей установили повышенную концентрацию данной мРНК у половины больных с фульминантной печеночной недостаточностью

[6]. При этом c-kit обнаружен на небольшом количестве клеток порталных трактов нормальной печени; число таких клеток возросло у больных циррозом. Наибольшее их содержание отмечено у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, у которых часть c-kit-позитивных клеток находилась в желчных протоках. Это позволило предположить следующее: во-первых, данные клетки были клетками-предшественниками (c-kit можно считать их потенциальным маркером); во-вторых, система c-kit рецептор/лиганд вовлекается в процессы репарации печеночной ткани.

Необходимо отметить, что c-kit является рецептором, относящимся к III типу рецепторов семейства тирозинкиназ, с которым связан так называемый фактор стволовых клеток (известный также как kit-лиганд, или фактор роста тучных клеток, или поддерживающий фактор). Установлена ключевая роль этого цитокина в гемопоэзе [10]. Для SCF и c-kit-рецептора определены хромосомные локусы и выявлено, что отсутствие протеина SCF или изменение положения рецептора c-kit на поверхности клетки у мышей приводит к смерти внутриутробно или в перинатальный период от тяжелой макроцитарной анемии.

У человека также стали ясными структура SCF и его распределение в тканях. Этот фактор продуцируют эпителиальные клетки кожи и кишечника, фибробласты, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники (CD34⁺), он обнаружен и в тимусе. При хронических анемиях концентрация SCF в сыворотке крови повышается.

Циркулирующие стволовые клетки

Трансплантация клеток взрослых доноров. Известно, что в крови содержатся стволовые клетки, способные полностью восстановить гемопоэз после абляции костного мозга. Это позволяет предположить, что данные клетки также

участвуют и в регенерации печени.

M. Korbling и соавт. исследовали биопсийный материал кожи, печени и желудочно-кишечного тракта больных гематологическими опухолями и раком молочной железы после химиотерапии или химиорadiотерапии, подвергшихся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (CD34⁺), полученных методом афереза из периферической крови [40]. Доноры 4 дня предварительно получали рекомбинантный человеческий Г-КСФ в дозе 12 мкг/кг/сут. В биопсийном материале обнаружены донорские клетки, причем в печеночной ткани – уже на 13-е сутки. Эти данные подтвердили способность циркулирующих стволовых клеток дифференцироваться в эпителиальные клетки и гепатоциты, хотя роль этих клеток в процессах регенерации в настоящее время неясна.

Трансплантация клеток плацентарной крови. Перспективным представляется также использование плацентарной крови. Свойства гемопоэтических стволовых клеток из этого источника достаточно хорошо изучены. Их концентрация в плацентарной крови равна или превышает таковую в костном мозге и существенно больше, чем в периферической крови взрослого человека [56]. При выращивании их *in vitro* образуется большее число колоний по сравнению с таковым клеток взрослых людей, а наличие у этих клеток более длинных теломер свидетельствует о способности к неограниченному делению без дифференцировки в определенный клеточный тип [29]. Длительное их хранение (криоконсервация) не приводит к потере замещающих способностей [75]. Осуществлены успешные трансплантации этих клеток при гематологических заболеваниях, при низкой частоте развития болезни трансплантат против хозяина [36, 44, 74, 98].

S. Kakinuma и соавт. изучали рост культур стволовых клеток, полученных из плацентарной крови, в присутствии различных факторов

роста и дифференцировки [36]. Гепатоциты идентифицировали по наличию мРНК для альбумина. Установлено, что необходимым для их роста является *фактор роста гепатоцитов* (HGF), а наибольшая концентрация альбумина определяется к 21-му дню культивирования при использовании сочетания рекомбинантных человеческих *факторов роста фибробластов 1 и 2* (FGF-1, FGF-2), рекомбинантного человеческого *ингибирующего лейкомию фактора* (LIF), рекомбинантного человеческого фактора роста стволовых клеток (SCF) и HGF. Полученная культура клеток была успешно пересажена мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, которым до этого удалили $\frac{1}{3}$ печени и инъекцировали 2-ацетаминофлюорен. Необходимо отметить, что общее число гепатоцитов донора составило 0,1–1,0% от числа всех гепатоцитов реципиентов к 55-й неделе после трансплантации, что могло быть связано с отсутствием необходимого микроокружения, а также с нарушением пролиферации и дифференцировки пересаженных клеток 2-ацетаминофлюореном.

Итак, плацентарную кровь можно рассматривать как потенциальный источник стволовых клеток печени.

Клетки поджелудочной железы

Несмотря на то что именно клетки костного мозга представляются наиболее интересными с практической точки зрения для возможного их использования в трансплантологии, нельзя игнорировать имеющиеся данные о способности других клеток дифференцироваться в клетки печени. В частности X. Wang и соавт. исследовали свойства клеток поджелудочной железы [100]. Существует гипотеза об общей стволовой клетке для гепатоцитов, клеток желчных и панкреатических протоков, экзо- и эндокринных клеток поджелудочной железы, так как все они эндодер-

мальные и происходят из вентральной части кишечной трубки [33, 77, 87, 90, 105, 106]. Доказательства этого предположения получены в ряде исследований на животных моделях. Самые известные из них – работы M.S. Rao и соавт. [68–70]. У молодых крыс, которых перестали вскармливать грудным молоком, из диеты исключали медь, вследствие чего развивалась полная атрофия островков поджелудочной железы. Через 8 нед медь вновь включали в диету, при этом в панкреатических протоках обнаружили клетки с морфологическими и функциональными характеристиками гепатоцитов. Если медь не добавляли в диету, то возникала пролиферация клеток, очень похожих на овальные клетки печени, которые при трансплантации дифференцировались в гепатоциты [18].

Целью исследования X. Wang и соавт. [100] было выяснить, являются ли обнаруженные клетки функционально полноценными и можно ли их использовать с терапевтическими целями, а также точно установить их локализацию (в самих протоках или перидуктально). Клетки были взяты у самцов взрослых мышей, и получена их культура. В дальнейшем она была трансплантирована в селезенку мышей-самок с дефицитом фумарилацетоацетатгидролазы. Через 4 нед в печени 29% реципиентов нашли узлы из трансплантированных клеток (с нормальной активностью фермента), через 8 нед выжили 15%, хотя у 2 из них развилась гепатокарцинома. У 4 мышей с успешной трансплантацией активность изначально дефицитного фермента варьировала от 30 до 90% по сравнению с таковой у здоровых животных, и ряд параметров (AcAT, билирубин, уровень аминокислот, сукцинил ацетат – основной маркер наследственной тирозинемии) был в пределах нормы.

Таким образом, регенеративная способность панкреатических стволовых клеток сравнима по эффективности с печеночными. Пересадка культуры, содержащей

только протоковые клетки, была эффективной у 9% реципиентов, что не подтвердило предположения о локализации стволовых клеток в протоках поджелудочной железы. Несмотря на очевидность того факта, что анатомическое расположение этого органа существенно затрудняет забор клеток, проведенные исследования подтверждают общность клеток-предшественников панкреатических и печеночных клеток, поэтому стволовые клетки печени, возможно, могут быть использованы для восстановления бета-клеток.

Эмбриональные клетки

Свойства эмбриональных стволовых клеток хорошо изучены, хотя при их практическом применении возникает ряд проблем. Использование этих клеток достаточно заманчиво, так как они способны делиться экспоненциально длительный период [83], тогда как при выращивании культуры клеток постнатальных тканей («взрослых» стволовых клеток) наблюдается так называемый асимметричный рост, т. е. старение культуры. Кроме того, эмбриональные клетки могут быть источником клеток любого типа. Но существует и другая сторона проблемы: опухолевый потенциал стволовых клеток, полученных от эмбрионов (формирование тератом).

Стволовые клетки выделяют из внутренней массы бластоцисты [95, 97]. Перспективным представляется получение эмбрионов методом экстракорпорального оплодотворения [95]. У человека для изоляции стволовых эмбриональных клеток используют методику иммунохирургии, обрабатывая материал антителами к трофобласту, вызывающими его комплементзависимую деструкцию, и оставляя интактными клетки внутренней массы. Эти клетки размножают на культуре фибробластов, полученных из эмбрионов мышей в середине гестации [61]. Такой способ получения коло-

ний предотвращает дифференцировку клеток. Механизмы этого влияния являются объектом научных исследований. Рост клеточных колоний значительно возрастает при добавлении *основного фактора роста фибробластов* – bFGF [3].

Механизмы обеспечения клеточного роста пока не ясны, предположительно они включают комбинацию секреторных и мембраносвязанных факторов и протеинов внеклеточного вещества. В отличие от мышей, у которых стволовые эмбриональные клетки формируют клеточную массу и отдельные клетки трудно идентифицировать, у человека (и приматов) вырастают плоские однослойные колонии с четкими границами между клетками. Под контролем микроскопа колонии разделяют, причем их размеры должны быть достаточно малы, чтобы предотвратить дифференцировку клеток, и достаточно большими, чтобы обеспечить их жизнеспособность [97].

Эмбриональные стволовые клетки имеют нормальный кариотип [95] и высокий уровень теломеразы, коррелирующий со способностью к неограниченной пролиферации [7, 9, 38]. Именно эта способность отличает стволовые клетки эмбриона от «взрослых» стволовых клеток. Они способны более чем к 300-кратному делению и могут размножаться на фибробластах дольше 1 года [3, 95].

После удаления стволовых клеток с культуры фибробластов при дальнейшем росте образуются агрегаты, состоящие из дифференцированных и недифференцированных клеток. Это так называемые эмбриональные тельца. Механизмы дальнейшей дифференцировки эмбриональных клеток человека остаются не до конца ясными. Предполагается, что они активируют экспрессию генов трех эмбриональных зачатков – эндодермы, нейроэктодермы и мезодермы [35, 71, 79].

M. Schuldiner и соавт. установили, что и стволовые клетки, и клетки эмбриональных телец имеют рецепторы к большому числу раство-

римых факторов роста [79]. Хотя добавление этих факторов (по отдельности) изменяло экспрессию тканеспецифичных генов на поверхности клеток, их дифференцировка по определенному пути не происходила.

Роль микроокружения подтверждена исследованием, в котором человеческие эмбриональные стволовые клетки культивировали вместе с висцерально-эндодермальноподобными клетками мышей, что вызвало дифференцировку стволовых клеток в кардиомиоциты [59].

Приведенные данные касаются изучения стволовых эмбриональных клеток человека в культуре. При введении же этих клеток мыши с тяжелым иммунодефицитом отмечено формирование доброкачественных тератом, а при введении клеток культуры эмбриональных телец – тератокарцином [4, 95].

Ряд авторов разрабатывает различные группы методов выделения нужных типов клеток или дифференцировки по конкретному пути в организме реципиента. Представляют интерес следующие направления: добавление химических морфогенов или факторов роста [8, 79]; культивирование или трансплантация вместе с клетками нужной ткани или органа, имплантация эмбриональных стволовых клеток в необходимый орган; повышение экспрессии факторов транскрипции специфичных тканевых генов [24, 52]; выделение клеток, активирующих экспрессию генов определенных клеточных линий [39, 54, 86]; изоляция клеток с помощью флюоресцентных методов [53, 102].

Разрабатываются также методики, позволяющие выделять из массы эмбриональных клеток, способных дифференцироваться в гепатоциты. Клетки эндодермальной линии, такие, как клетки печени и поджелудочной железы, морфологически труднее определить и выделить из культуры эмбриональных стволовых клеток (по сравнению с клетками крови или кардиомиоцитами).

T. Yamada и соавт. использовали индоцианин зеленый, который применяют в клинике для оценки функциональной способности печени, так как он элиминируется исключительно гепатоцитами [104]. Исследование проводили на культуре клеток, полученных от эмбрионов мышей (после 5 дней гестации). В результате на 14-й день в культуре были идентифицированы клетки, накапливавшие индоцианин зеленый, ультраструктурно и по набору маркеров (мРНК для альбумина, альфа-фетопротеина, трастиретина, альфа-1-антитрипсина и др.), идентичные гепатоцитам взрослой особи, что подтверждено через 4 нед после трансплантации этих клеток в портальную вену. Особенно важным результатом исследования можно считать тот факт, что для дифференцировки в гепатоциты не потребовалось добавления факторов роста или дифференцировки. Это позволило предположить, что эмбриональные стволовые клетки сами являются микроокружением для обеспечения гепатогенеза *in vitro*.

Кроме того, после трансплантации отобранные по описанной методике клетки встраивались в печень реципиента, не приводя к формированию тератомы. Индоцианин зеленый в концентрации 1 мг/мл не влиял на выживаемость клеток и полностью элиминировался через 6 ч.

M. Stambrot и соавт. удалось выделить мультипотентные стволовые клетки из гонад эмбриона и плода человека [88]. Ранее были получены культуры плюрипотентных клеток из гонад мышей, однако остается неясным, как осуществляется конверсия половых клеток в плюрипотентные, которые можно культивировать. Возможно, это происходит вследствие трансдифференцировки клеток, в связи с чем представляются необходимыми дальнейшие исследования с целью выяснения возможности получения культуры стволовых клеток из фетальных гонад человека.

Несмотря на очевидный про-

гресс в этой области, нельзя игнорировать этические и религиозные проблемы, возникающие при использовании клеток эмбрионов. Кроме того, они должны быть получены в очень ранние сроки беременности или при экстракорпоральном оплодотворении. За исключением клеток-предшественников нервной ткани, в настоящее время не разработана рутинная методика получения чистой культуры определенных типов стволовых клеток. Необходимо также понять, какие типы клеток и каким образом трансплантировать при определенных заболеваниях.

Еще одна значимая проблема – реакция отторжения [97]. Предлагаются различные ее решения. Существует мнение о том, что создание банков стволовых клеток позволит подбирать их с учетом гистосовместимости. Часть исследователей полагает, что можно модифицировать иммунные реакции, изменяя активность Т-клеток [99]. Предлагается также использовать комбинированные трансплантации, вследствие чего произойдет замещение кровяной системы пациента клетками, дочерними эмбриональным. Как показали проведенные недавно исследования, эмбриональные клетки сами по себе индуцируют иммунную толерантность у реципиента, не подвергнувшегося радиоактивному облучению [21].

Кроме того, перспективным представляется терапевтическое клонирование, в ходе которого в оплодотворенную яйцеклетку переносят ядерный материал соматической клетки реципиента. В одном из исследований показано восстановление нормального синтеза имму-

ноглобулинов у мыши с иммунодефицитом, которой трансплантировали эмбриональные стволовые клетки, полученные методом клонирования [72].

Учитывая старение культуры, полученной из «взрослых» стволовых клеток, проводят исследования по идентификации факторов, обеспечивающих асимметричный рост таких клеток [83]. Существует достаточно много доказательств роли в этом процессе двух протеинов: р53 опухолевого супрессора и инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы, при этом первый угнетает активность второго (фермента, участвующего в биосинтезе гуанина).

Менее доказано участие ингибитора циклинзависимой киназы р21 и двух других известных супрессоров опухолей – р63 и Рten. Перспективным представляется дальнейшее изучение роли этих факторов в асимметрии клеточного роста, что может служить основой его торможения и соответственно усиления пролиферации зрелых стволовых клеток путем угнетения функции этих протеинов. Существует мнение о том, что стволовые клетки взрослых обладают теми же свойствами и могут быть использованы вместо эмбриональных [43].

Перспективы терапевтического применения стволовых клеток

В заключение необходимо остановиться на перспективах использования стволовых клеток в гепатологии.

В о - п е р в ы х , можно получить культуру стволовых печеноч-

ных клеток *in vitro* с последующим введением ее пациенту. Можно использовать как донорские клетки, в том числе клетки эмбрионов, так и клетки самого больного (например, создать банк клеток, взяв материал у пациента в стабильном состоянии, но с плохим прогнозом). Трансплантация зрелых гепатоцитов, полученных от взрослых доноров или из печени плода, не представляется достаточно перспективной ввиду отсутствия необходимого количества донорского материала, хотя при использовании этих клеток отмечены хорошие результаты [27].

В о - в т о р ы х , целесообразно использовать для трансплантации клетки других органов, прежде всего клетки костного мозга.

В - т р е т ь и х , можно индуцировать регенерацию печени, используя какие-либо стимулирующие рост и дифференцировку стволовых клеток факторы и сочетая их с введением больному культуры таких клеток.

Учитывая наличие на поверхности стволовых клеток печени рецепторов к c-kit, можно было бы использовать SCF, однако применение его в клинических исследованиях в настоящее время лимитировано 10–20% частотой возникновения побочных эффектов, в частности уртикарной сыпи, отека гортани и местной реакции (у пациентов с псориазом; доза препарата – от 5 до 50 мкг/кг/сут). В более низких дозах эта частота составляет 2%. Более перспективно применение SCF или его аналогов совместно с Г-КСФ, хотя подобные исследования проводят в настоящее время только у гематологических больных [10].

Список литературы

1. Alison M., Poulosom R., Jeffery R. et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – P. 257.
2. Allain J.-E., Dagner I., Mahieu-Caputo D. et al. Immortalization of a primate bipotent epithelial liver stem cell // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 99. – P. 3639–3644.

3. Amit M., Carpenter M.K., Inokuma M.S. et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture // *Dev. Biol.* – 2000. – Vol. 227. – P. 271–278.
4. Andrews P.W., Damjanov I., Simon D. et al. Pluripotent embryonal carcinoma clones derived from the human teratocarcinoma cell

- line Tera-2. Differentiation *in vivo* and *in vitro* // *Lab. Invest.* – 1984. – Vol. 50. – P. 147–162.
5. Aterman K. The stem cells of the liver – a selective review // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 118. – P. 87–115.
6. Baumann U., Crosby H.A., Ramani P. et al. Expression of the stem cell factor receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver:

- identification of a human hepatic progenitor cell? // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30 (1). – P. 112–117.
7. *Betts D.H., King W.A.* Telomerase activity and telomere detection during early bovine development // *Dev. Genet.* – 1999. – Vol. 25. – P. 397–403.
8. *Bonner-Weir S., Taneja M., Weir G.C.* et al. *In vitro* cultivation of human islets from expanded ductal tissue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 7999–8004.
9. *Brenner C.A., Wolny Y.M., Adler R.R.* et al. Alternative splicing of the telomerase catalytic subunit in human oocytes and embryos // *Mol. Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 5. – P. 845–850.
10. *Broudy V.C.* Stem Cell Factor and Hematopoiesis // *Blood*. – 1997. – Vol. 90 (4). – P. 1345–1364.
11. *Civin C.I., Gore S.D.* Antigenic analysis of hematopoiesis: a review // *J. Hematother.* – 1993. – Vol. 2. – P. 137–144.
12. *Coleman W., Grisham J.* Epithelial-like stem cells of the rodent liver / Ed. *A.J. Strain, A. Diehl*. Liver growth and repair. – London: Chapman and Hall, 1998. – P. 50–99.
13. *Collins R.H., Anastasi J., Terstappen L.* Brief report: Donor-derived long-term multilineage hematopoiesis in a liver-transplant recipient // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 762–765.
14. *Crosby H.A., Hubscher S.G., Joplin R.E.* et al. Immunolocalization of OV-6, a putative progenitor cell marker in human fetal and diseased pediatric liver // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28 (4). – P. 980–985.
15. *Crosby H.A., Kelly D.A., Strain A.J.* Human hepatic stem-like cells isolated using c-kit or CD34 can differentiate into biliary epithelium // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120 (2). – P. 534–544.
16. *Crosby H.A., Strain A.J.* Adult liver stem cells: bone marrow, blood, or liver derived? // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – P. 153–154.
17. *Dabeva M.D., Shafritz D.A.* Activation, proliferation, and differentiation of progenitor cells into hepatocytes in the D-galactosamine model of liver regeneration // *Amer. J. Pathol.* – 1993. – Vol. 143. – P. 1606–1620.
18. *Dabeva M.D., Hwang S.-G., Srinivasa R.G.* et al. Differentiation of pancreatic epithelial progenitor cells into hepatocytes following transplantation into rat liver // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – P. 7356–7361.
19. *Danet G.H., Luongo J.L., Butler G.* et al. ClqRp defines a new human stem cell population with hematopoietic and hepatic potential // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 99 (16). – P. 10441–10445.
20. *De Vos R., Desmet V.* Ultrastructural characteristics of novel epithelial cell types identified in human pathologic liver specimens with chronic ductular reaction // *Amer. J. Pathol.* – 1992. – Vol. 140. – P. 1441–1450.
21. *Fandrich F., Lin X., Chai G.X.* et al. Preimplantation-stage stem cells induce long-term allogeneic graft acceptable without supplementary host conditioning // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 171–178.
22. *Farber E.* Similarities in the sequence of early histologic changes in the liver of rats by ethionine, 2-acetylaminofluorene and 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene // *Cancer Res.* – 1956. – Vol. 16. – P. 142–148.
23. *Fausto N., Lemire J.M., Shiojiri N.* Cell lineages in hepatic development and the identification of progenitor cells in normal and injured liver // *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 204. – P. 237–241.
24. *Ferber S., Halkin A., Cohen H.* et al. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 568–572.
25. *Fiegel H.C., Kluth J., Lioznov M.V.* et al. Hepatic lineages isolated from developing rat liver show different ways of maturation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 305 (1). – P. 46–53.
26. *Forbes S., Vig P., Poulosom R.* et al. Hepatic stem cells // *J. pathol.* – 2002. – Vol. 197. – P. 510–518.
27. *Fox J.I., Chowdhury J.R., Kaufman S.S.* et al. Treatment of the Crigler–Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1422–1427.
28. *Fujio K., Evarts R.P., Hu Z.* et al. Expression of stem cell factor and its receptor, c-kit, during liver regeneration from putative stem cells in adult rat // *Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 70 (4). – P. 511–516.
29. *Gluckman E.* Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation // *Exp. Hematol.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1197–1205.
30. *Golden-Mason L., Curry M.P., Nolan N.* et al. Differential expression of lymphoid and myeloid markers on differentiating hematopoietic stem cells in normal and tumor-bearing adult human liver // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1251–1256.
31. *Golden-Mason L., O'Farrelly C.* Having it all? Stem cells, haematopoiesis and lymphopoiesis in adult human liver // *Immunol. Cell. Biology*. – 2002. – Vol. 80. – P. 45–51.
32. *Grisham J.W., Thorgeirsson S.S.* Liver stem cells / Ed. *C.S. Potten*. Stem cells. – London: Academic Press, 1997. – P. 233–282.
33. *Gualdi R., Bossard P., Zheng M.* et al. Hepatic specification of the gut endoderm *in vitro*: cell signaling and transcriptional control // *Genes. Dev.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1670–1682.
34. *Hsia C.C., Evarts R.P., Nakatsukasa H.* et al. Occurrence of oval-type cells in hepatitis B virus-associated human hepatocarcinogenesis // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16 (6). – P. 1327–1333.
35. *Itskovitz-Eldor J., Schuldig M., Karsenti D.* et al. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers // *Mol. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 88–95.
36. *Kakinuma S., Tanaka Y., Chinzei R.* et al. Human Umbilical Cord Blood as a Source of Transplantable Hepatic Progenitor Cells // *Stem. Cells*. – 2003. – Vol. 21. – P. 217–227.
37. *Kawada H., Ogawa M.* Bone marrow origin of hematopoietic progenitors and stem cells in murine muscle // *Blood*. – 2001. – Vol. 98 (7). – P. 2008–2013.
38. *Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R.* et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer // *Science*. – 1994. – Vol. 266. – P. 2011–2015.
39. *Klug M.G., Soonpaa M.H., Koh G.Y.* et al. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 216–224.
40. *Korbling M., Katz R.L., Khanna A.* et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 738–746.
41. *Krause D.S., Fackler M.J., Civin C.I., May W.S.* CD34: Structure, biology, and clinical utility // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 1–13.
42. *Kubota H., Reid L.M.* Clonogenic hepatoblasts, common precursors for hepatocytic and biliary lineages, are lacking classical major histocompatibility complex class I antigen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 12132–12137.
43. *Kuehle I., Goodell M.A.* The therapeutic potential of stem cells from adults // *Biol. Med. J.* – 2002. – Vol. 325. – P. 372–376.
44. *Kurtzberg J., Wagner J.E., Laughlin M.* et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 157–166.
45. *Laconi E.* Differential Growth: From Carcinogenesis to Liver Repopulation // *Amer. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156. – P. 389–392.
46. *Lagasse E., Connors H., al-Dhalimy M.* et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo* // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6 (11). – P. 1212–1213.
47. *Landsdorp P.M., Schmitt C., Sutherland H.J.* et al. Hemopoietic stem cell characterization // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1992. – Vol. 377. – P. 475–486.
48. *Laror P.F., Shields Ph., Grant A.J., Adams D.H.* Recruitment of lymphocytes to the human liver // *Immunol. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 52–64.
49. *Lemire J.M., Shiojiri N., Fausto N.* Oval cell proliferation and the origin of small hepatocytes in liver injury induced by D-galactosamine // *Amer. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P. 535–552.
50. *Lemmer E.R., Shepard E.G., Blakolmer K.* et al. Isolation from human fetal liver of cells co-expressing CD34 haematopoietic stem cell and CAM 5.2 pancytokeratin markers // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 29 (3). – P. 450–454.
51. *Lenzi R., Liu M.H., Tarsetti F.* et al. Histogenesis of bile duct-like cells proliferating during ethionine carcinogenesis: evidence for a biliary epithelial nature of oval cells // *Lab. Invest.* – 1992. – Vol. 66. – P. 390–402.
52. *Levinson-Dushnik M., Benvenisty N.* Involvement of hepatocyte nuclear factor 3 in endoderm differentiation of embryonic stem cells // *Mol. Cell. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 3817–3822.
53. *Li A., Simmons P.J., Kaur P.* Identification and isolation of candidate human keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998. – Vol. 95. – P. 3902–3907.
54. *Li M., Pevny L., Lovell-Badge R.* et al. Generation of purified neural precursors from embryonic stem cells by lineage selection // *Curr. Biol.* – 1998. – Vol. 8. – P. 971–974.

55. Malouf N.N., Coleman W.B., Grisham J.W. et al. Adult-Derived Stem Cells from the Liver become Myocytes in the Heart *in vivo* // *Amer. J. Path.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1929–1935.
56. Mayani H., Lansdorp P.M. Biology of human umbilical cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells // *Stem. cells.* – 1998. – Vol. 16. – P. 153–165.
57. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration // *Science.* – 1997. – Vol. 276. – P. 60–66.
58. Mitaka T., Mikami M., Sattler G.L. et al. Small cells colonies in the primary culture of adult rat hepatocytes in the presence of nicotinamide and epidermal growth factor // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 16 (2). – P. 440–447.
59. Mummery C., Ward-Van Oostwaard D., Doevendans P. et al. Differentiation of Human Embryonic Stem Cells to Cardiomyocytes. Role of Coculture With Visceral Endoderm-Like Cells // *Circulation.* – 2003, May 12 [pub ahead of print].
60. Neff T., Blau C.A. Pharmacologically regulated cell therapy // *Blood.* – 2001. – Vol. 97 (9). – P. 2535–2540.
61. Odorico J.S., Kaufman D.S., Thomson J.A. Multilineage Differentiation from Human Embryonic Stem Cell Lines // *Stem cells.* – 2001. – Vol. 19 (3). – P. 193–204.
62. Omori N., Omori M., Everts R.P. et al. Partial cloning of rat CD34cDNA and expression during stem cell-dependent liver regeneration in the adult liver // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26. – P. 720–727.
63. Overturf K., al-Dhalimy M., Finegold M., Grompe M. The repopulation potential of hepatocyte populations differing in size and prior mitotic expansion // *Amer. J. Path.* – 1999. – Vol. 155. – P. 2135–2143.
64. Overturf K., al-Dhalimy M., Ou C.N. et al. Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes // *Amer. J. Path.* – 1997. – Vol. 151. – P. 1273–1280.
65. Pack R., Heck R., Dienes H.P. et al. Isolation, biochemical characterization, long-term culture, and phenotype modulation of oval cells from carcinogen-fed rats // *Exp. Cell. Res.* – 1993. – Vol. 204. – P. 198–209.
66. Petersen B.E., Bowen W.C., Patrene K.D. et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 1168–1170.
67. Petersen B.E., Goff J.P., Greenberger J.S., Michalopoulos G.K. Hepatic oval cells express the hematopoietic stem cell marker Thy-1 in the rat // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27 (2). – P. 433–45.
68. Rao M.S., Dwivedi R.S., Subbarao V. et al. Almost total conversion of pancreas to liver in the adult rat: a reliable model to study transdifferentiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1988. – Vol. 156. – P. 131–136.
69. Rao M.S., Subbarao V., Reddy J.K. Induction of hepatocytes in the pancreas of copper-depleted rats following copper repletion // *Cell. Differ.* – 1986. – Vol. 18. – P. 109–117.
70. Rao M.S., Yeldandi A.V., Reddy J.K. Stem cell potential of ductular and periductular cells in the adult rat pancreas // *Cell. Differ. Dev.* – 1990. – Vol. 29. – P. 155–163.
71. Reubinoff B.E., Pera M.F., Fong C.Y. et al. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation *in vitro* // *Nat. Biotechnol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 399–404.
72. Rideout W.M., Hochedlinger K., Kyba M. et al. Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy // *Cell.* – 2002. – Vol. 109. – P. 17–27.
73. Roskams T., De Vos R., Desmet V. «Undifferentiated progenitor cells» in focal nodular hyperplasia of the liver // *Histopathology.* – 1996. – Vol. 29 (6). – P. 590–592.
74. Rubinstein P., Carrier C., Scaradavou A. et al. Outcomes among 562 Recipients of Placental-Blood Transplants from Unrelated Donors // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339 (22). – P. 1565–1577.
75. Rubinstein P., Dobrila L., Rosenfield R.E. et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 10119–10122.
76. Ruck P., Xiao J.C., Pietsch T. et al. Hepatic stem-like cells in hepatoblastoma: expression of cytokeratin 7, albumin and oval cell associated antigens detected by OV-1 and OV-6 // *Histopathology.* – 1997. – Vol. 31 (4). – P. 324–329.
77. Rutter W.J. The development of the endocrine and exocrine pancreas // *Monogr. Pathol.* – 1980. – Vol. 21. – P. 30–38.
78. Sandhu J.S., Petkov P.M., Dabeva M.D., Shafritz D.A. Stem cell properties and repopulation of the rat liver by fetal liver epithelial progenitor cells // *Amer. J. Path.* – 2001. – Vol. 159. – P. 1323–1334.
79. Schuldiner M., Yanuka O., Itskovitz-Eldor J. et al. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 11307–11312.
80. Schwartz R.E., Reyes M., Koodie L. et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109 (10). – P. 1291–1302.
81. Sell S. Is there a liver stem cell? // *Cancer Research.* – 2002. – Vol. 50 (13). – P. 3811–3815.
82. Sell S. The role of determined stem cells in the development of hepatocellular carcinoma // *Int. J. Develop. Biol.* – 1993. – Vol. 37. – P. 189–201.
83. Sherell J.L. Asymmetric cell kinetics genes: the key to expansion adult stem cells in culture // *Stem. cells.* – 2002. – Vol. 20. – P. 561–572.
84. Shiojiri N. The origin of intrahepatic bile duct cells in the mouse // *J. Embryol. Exp. Morphol.* – 1984. – Vol. 79. – P. 25–39.
85. Shlitt H.J., Schaffers S., Deiwick A. Extramedullary erythropoiesis in human liver grafts // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 689–696.
86. Soria B., Roche E., Berna G. et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49. – P. 157–162.
87. Spooner B.S., Walther B.T., Rutter W.J. The development of the dorsal and ventral mammalian pancreas *in vivo* and *in vitro* // *J. Cell. Biol.* – 1970. – Vol. 47. – P. 235–246.
88. Stambrot M., Axelman J., Wang S. et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 13726–13731.
89. Strain A.J., Crosby H.A. Hepatic stem cells // *Gut.* – 2000. – Vol. 46. – P. 743–745.
90. Suzuki A., Zheng Y., Kaneko S. et al. Clonal identification and characterisation of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver // *J. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 156 (1). – P. 173–184.
91. Taniguchi H., Toyoshima T., Fukao K., Nakauchi H. Presence of hematopoietic stem cells in the adult liver // *Nat. Med.* – 1996. – Vol. 2 (2). – P. 163–165.
92. Theise N.D., Badve S., Saxena R. et al. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31 (1). – P. 235–240.
93. Theise N.D., Nimmakayalu M., Gardner R. et al. Adult liver stem cells: bone marrow, blood, or liver derived? // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 32. – P. 11–16.
94. Theise N.D., Saxena R., Portmann B.C. et al. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30 (6). – P. 1425–33.
95. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S. et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 1145–1147.
96. Thorgeirsson S. Hepatic stem cells in liver regeneration // *FASEB J.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1249–1256.
97. Verfaillie C.M., Martin F.P., Lansdorp P.M. Stem Cells: Hype and Reality // *Hematology.* – 2002. – Vol. 1. – P. 369.
98. Wagner J.E., Kernan N.A., Steinbuch M. et al. Allogeneic sibling umbilical-cord blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 214–219.
99. Waldmann H. Therapeutic approaches for transplantation // *Current Opinion in Immunology.* – 2001. – Vol. 13. – P. 606–610.
100. Wang X., al-Dhalimy M., Lagasse E. et al. Liver repopulation and correction of metabolic liver disease by transplanted adult mouse pancreatic cells // *Amer. J. Path.* – 2001. – Vol. 158. – P. 571–579.
101. Wang X., Montini E., al-Dhalimy M. et al. Kinetics of liver repopulation after bone marrow transplantation // *Amer. J. Path.* – 2002. – Vol. 161. – P. 565–574.
102. Weissman I.L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution // *Cell.* – 2000. – Vol. 100. – P. 157–168.
103. Wilson J.W., Leduc E.M. Role of cholangioles in restoration of the liver of the mouse after dietary injury // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1958. – Vol. 76. – P. 441–449.
104. Yamada T., Yoshikawa M., Kanda S. et al. *In vitro* differentiation of embryonic stem cells into hepatocyte-like cells identified by cellular uptake of indocyanine green // *Stem. cells.* – 2002. – Vol. 20. – P. 146–154.
105. Zaret K.S. Liver specification and early morphogenesis // *Mech. Dev.* – 2000. – Vol. 92. – P. 83–88.
106. Zaret K.S. Molecular genetics of early liver development // *Ann. Rev. Physiol.* – 1996. – Vol. 58. – P. 231–251.

УДК 616.36-003.826

Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит

П.О. Богомолов¹, Ю.О. Шульпекова²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,

²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

В статье изложены современные представления об этиологии и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, ее основных формах, факторах риска, распространенности и клиническом значении. Приводятся характеристика клинической картины и морфологическая классификация этой патологии. Обсуждаются оптимальная тактика лечения первичного и вторичного неалкогольного стеатогепатита, эффективность препаратов, действующих на обмен глюкозы и липидов посредством влияния на рецепторы к эндогенному инсулину (инсулиносенситайзеров).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, инсулиносенситайзеры.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самостоятельная нозологическая единица, которой присущи две основные формы:

– жировая дистрофия (ЖД) печени;

– неалкогольный (или метаболический) стеатогепатит (НАСГ), различающийся по тяжести клинического течения, с возможным исходом в цирроз печени (ЦП).

В качестве синонима термина НАЖБП можно применять такие обозначения, как ЖД, НАСГ, или метаболическая ЖД, метаболический стеатогепатит.

Согласно современным представлениям, НАЖБП рассматривается как поражение печени в рамках «метаболического синдрома», объединяющего также абдоминально-висцеральное ожирение,

сахарный диабет II типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, поликистозную болезнь яичников и другие патологические состояния. Общей патогенетической основой этих расстройств является феномен инсулинорезистентности.

НАЖБП начали изучать в XIX в. В 1884 г. Frerichs описал изменения в печени у больных «сахарной болезнью». В 70-х годах XX века установлена возможность развития ЦП вследствие жировой дистрофии. Понятие «неалкогольный стеатогепатит» впервые сформулировали Ludwig и соавт. в 1980 г., изучая изменения в печени у больных ожирением и сахарным диабетом II типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах. Ранее подобные изменения длительное время обозначали терминами «псевдоалкогольный гепатит» и «диабетический гепатит».

Этиология и патогенез

Патогенетической основой развития НАЖБП является феномен инсулинорезистентности, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже в повышенном количестве. Причины инсулинорезистентности недостаточно изучены. В большей части случаев отчетливо прослеживается влияние наследственных факторов.

Благодаря генетическим исследованиям выделены 4 группы генов, ответственных за предрасположенность к инсулинорезистентности и НАЖБП: гены, регулирующие процессы окисления жирных кислот, окислительное равновесие в клетке и экспрессию провоспалительного цитокина *туморнекротизирующего фактора α* (TNF-α).

Кроме того, установлено влия-

ние «внешних» факторов риска: гиперкалорийной диеты, низкой физической активности, патологических состояний, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в кишечнике.

Как один из важных механизмов инсулинорезистентности рассматривают фосфорилирование *инсулинового рецептора 1-го типа (IRS-1)*, опосредованное действием TNF- α . Фосфорилирование уменьшает сродство рецептора к инсулину и транспорт глюкозы в клетки. Показано, что у больных НАЖБП повышено содержание TNF- α в сыворотке крови. Источником повышенной его выработки могут быть клетки жировой ткани.

Полагают, что дополнительно повышенная продукция TNF- α может обуславливаться активацией клеток Купфера под действием бактериальных антигенов, поступающих по воротной вене. По данным водородного дыхательного теста, в 50–75% случаев НАСГ выявляется избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке – показания дыхательного теста >14 ppm (*parts per million*). Максимальная выраженность бактериального роста отмечается у больных НАСГ с исходом в ЦП (до 59 ppm).

Изучается роль других медиаторов, основной источник которых жировая ткань, особенно ее висцеральный пул. К ним относятся *резистин*, способствующий развитию инсулинорезистентности, *адипонектин* (антагонист резистина), *лептин* (активатор β -окисления жирных кислот) и др. При чрезмерном увеличении массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула, нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину.

Снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождаются повышением скорости липолиза в жировой ткани и концентрации *свободных жирных кислот (СЖК)* в сыворотке крови (биохимический цикл Рэндала). Гиперинсулинемия также способствует

снижению скорости β -окисления СЖК в печени и возрастанию синтеза липопротеинов очень низкой плотности. Избыточное поступление СЖК в печень, образование из них эфиров (триглицеридов) и снижение скорости окисления СЖК способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов, которая наиболее выражена при висцеральном ожирении.

В условиях стеатоза гепатоцитов развивается *липотоксичность*. СЖК оказывают как прямое детергентное, так и опосредованное продуктами *перекисного окисления липидов (ПОЛ)* повреждающее действие на клеточные структуры, сопровождающееся деструкцией митохондрий, генотоксическими эффектами, угнетением активности K⁺/Na⁺-АТФазы и ферментов гликолиза, разобщением окислительного фосфорилирования, активацией пероксисомного пути утилизации избытка СЖК.

Накоплению продуктов ПОЛ в клетке на фоне стеатоза гепатоцитов способствует индукция цитохрома – повышение активности CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка СЖК, сопровождающегося избыточным образованием побочных продуктов окисления *реактивных форм кислорода (РФК)*.

В условиях «окислительного стресса» и повреждения митохондрий гепатоциты гибнут по механизму программированной клеточной смерти (*апоптоза*) или некроза. Гибель гепатоцитов также опосредована цитотоксическими эффектами TNF- α .

Развитие воспалительной реакции в печени обусловлено продукцией провоспалительных субстанций (цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота) в условиях окислительного стресса. Продукты ПОЛ и вещества, выделяемые клетками-участниками воспаления, стимулируют превращение звездчатых клеток печени в миофибробласты, выработку ими коллагена и образование телец Маллори (агрегатов фибрилл цитокератина).

Выраженность повреждающих эффектов СЖК зависит от состояния защитных внутриклеточных механизмов процессов митохондриального β -окисления, антиоксидантных систем, альтернативных путей метаболизма СЖК в пероксисомах и микросомах.

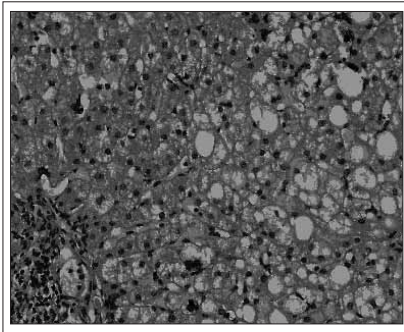
В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена *теория «двух толчков»*. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как *«первый толчок»*. Одновременно развивается окислительный стресс – *«второй толчок»*. На этом фоне нарастает выработка TNF- α , который наряду с РФК, дикарбоксильными кислотами и дериватами микросомального окисления способствует разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и в конечном итоге – некрозу и апоптозу гепатоцитов.

Метаболические расстройства, патогенетически связанные с НАЖБП

НАЖБП тесно ассоциирована с *ожирением*, особенно с висцеральным, риск развития которого повышается с возрастом. У подавляющего большинства пациентов с НАЖБП *индекс массы тела (ИМТ)* на 10–40% выше нормы. Около 25% больных НАЖБП не страдают ожирением. Однако при лабораторном обследовании у них выявляются признаки инсулинорезистентности.

Риск развития НАСГ прямо связан со степенью ожирения и инсулинорезистентности. Патологическое ожирение (ИМТ >30) в 95–100% случаев ассоциировано с развитием ЖД и в 20–47% – с НАСГ.

Сахарный диабет II типа, или нарушение толерантности к глюкозе, сочетается с НАЖБП примерно в 75% случаев. При этом у 60% больных верифицируется ЖД,



НАСГ низкой активности. Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, лимфогистиоцитарная инфильтрация портального тракта. Окраска биоптата гематоксилином и эозином, $\times 200$

у 15% – НАСГ. Тяжесть поражения печени связана с тяжестью нарушения обмена глюкозы.

Гиперлипидемия выявляется у 20–80% больных НАСГ. Характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией.

Распространенность НАЖБП

В Северной Америке, Европе и Японии распространенность НАЖБП достигает 10–40%, при этом НАСГ верифицируется в 1,2–4,8% случаев. На долю НАЖБП в США приходится 69% от числа пациентов с заболеваниями печени.

Распространенность НАСГ среди пациентов, у которых длительно выявляются лабораторные признаки цитолиза «неясного генеза», составляет 20–32%. Однако истинная распространенность НАСГ неизвестна, что связано с несовершенством системы диагностики и учета случаев НАЖБП.

По данным аутопсий жертв автотрагедий в США, НАСГ обнаружен у 1–2% людей с нормальной массой тела, не злоупотреблявших алкоголем, и у 20% страдавших ожирением. Несмотря на отсутствие отечественных данных, можно полагать, что из более чем 2 млн человек, болеющих в России сахарным диабетом II типа, около $\frac{2}{3}$ страдают НАЖБП.

Морфологические изменения в печени

Научно обоснованная оценка НАЖБП имеет принципиально важное значение не только в диагностике, но и в оценке формы течения, прогноза и эффективности лечения. Показатели биохимических печеночных тестов не коррелируют с выраженностью гистологических изменений в печени.

Морфологическая картина НАСГ характеризуется крупнокапельной ЖД гепатоцитов, преимущественно в III зоне ацинуса, имеющей вид крупных одиночных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки (см. рисунок). Отмечается также баллонная дистрофия гепатоцитов.

Воспалительная реакция, как правило, мягкая, представлена преимущественно внутридольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных тарктов), состоящими из *полиморфно-ядерных лейкоцитов* (ПЯЛ), лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Маллори обнаруживаются не всегда и в меньшем количестве, чем при алкогольном гепатите.

Фиброз (перисинусоидальный и перичеллюлярный) в ранней стадии выявляется в III зоне ацинуса и может прогрессировать с образованием септ и формированием ЦП.

Менее значимые для диагностики морфологические особенности НАСГ включают: жировые кисты, «оптически пустые» ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в I зоне ацинуса. Не установлено достоверной связи между содержанием железа в печени больных НАСГ и степенью гистологической активности и фиброза.

При выявлении мелкокапельной ЖД гепатоцитов, преобладании портального воспаления и (или) фиброза над лобулярным, отсутствии перисинусоидального фиброза в III зоне ацинуса, наличии признаков

холангита или пролиферации желчных протоков, признаков венноокклюзионной болезни диагноз НАСГ сомнителен.

Для оценки степени активности НАСГ и стадии фиброза печени применяется классификация E. Brunt (табл. 1, 2).

Важно, что IV стадия фиброза печени сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии. Кроме того, возможно изменение соотношения «*лобулярное/портальное воспаление*», что значительно затрудняет диагностику НАСГ с исходом в ЦП. В конечной стадии маркеры, позволяющие верифицировать НАСГ с исходом в ЦП, сомнительны и трудно доказуемы.

Клиническая картина

Большинство пациентов (65–80%), страдающих НАЖБП, женщины. Средний возраст в момент диагностики – 50 лет.

Для НАЖБП не характерна яркая симптоматика. Пациенты, страдающие ЖД, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве случаев поражение печени обнаруживается при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома.

Наиболее распространенный симптом – астения, реже – чувство тяжести, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с действием каких-либо провоцирующих факторов.

У 50–75% больных увеличена печень, в ряде случаев – селезенка. Диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, «печеночные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии ЦП. Мышечная масса снижена у 15–30% больных. Однако её снижение трудно диагностируется из-за ожирения.

Таблица 1. Критерии оценки гистологической активности неалкогольного стеатогепатита (по E.M. Brunt, 1999, 2002)

Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
I – мягкий НАСГ	Крупнокапельный ≤33–66%	Минимальная, в III зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами. Портальное – отсутствует или минимальное
II – умеренный НАСГ	Крупно- и мелкокапельный >33–66%	Умеренная, в III зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами*. Портальное – отсутствует или мягкое, умеренное
III – тяжелый НАСГ	Крупно- и мелкокапельный >66% (III зона или панацинарно)	Доминирует в III зоне ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами**. Портальное – мягкое, умеренное, не активнее лобулярного

* Может присутствовать без сочетания с баллонной дистрофией гепатоцитов и (или) перичеллюлярным фиброзом.

** Максимально выражено в III зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом.

Данные дополнительных исследований

При ЖД отклонения показателей печеночных тестов, как правило, отсутствуют.

По обобщенным данным специализированных клиник, лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50–90% больных НАСГ. Как правило, активность сывороточных аминотрансфераз стабильная и составляет не более 4 норм. Чаще активность АлАТ превышает таковой показатель у АсАТ, но в ряде случаев, особенно при трансформации в ЦП, активность АсАТ преобладает. При этом соотношение активности АсАТ/АлАТ редко составляет более 2. Выраженность цитолиза не имеет достоверной связи с проявлениями стеатоза и фиброза печени.

У 30–60% больных НАСГ повышена активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), как правило, не более чем 2-кратное. Гипербилирубинемия в пределах 25–35 ммоль/л наблюдается в 12–17% случаев. Признаки снижения белково-синтетической функции печени развиваются лишь при формировании ЦП. Гипо-

альбуминемия при НАСГ без перехода в ЦП возможна при диабетической нефропатии.

Цитопения в крови как проявление гиперспленизма может развиться на стадии ЦП.

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

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени, выявить признаки формирования портальной гипертензии. При эзофагогастродуоденоскопии возможно обнаружение варикозного расширения вен пищевода при трансформации НАСГ в ЦП.

Дифференциальная диагностика

Представления о дифференциальной диагностике НАЖБП в последнее время значительно изменяются. Существовавшие ранее такие критерии исключения НАЖБП, как наличие HBV- и HCV-инфекции, аутоантител, генотип

носителя гена гемохроматоза (HFE), не признаются абсолютными, поскольку возможно смешанное поражение печени. Аутоантитела определяются у 10–25% больных НАСГ. Нередко при НАЖБП выявляются гетерозиготы по HFE.

По-прежнему принципиальное значение имеет оценка потребления пациентом алкоголя, что требует тщательного сбора анамнеза, в том числе семейного, с использованием специальных опросников и лабораторных методов (опросник Института наркологии, асиалированный трансферрин, IgA и др.).

Морфологическое исследование печени остается основой диагностики НАЖБП.

Естественное течение НАЖБП

В целом НАЖБП характеризуется относительно доброкачественным клиническим течением. Для ЖД – самой благоприятной формы болезни – свойственно, как правило, стабильное непрогрессирующее течение.

НАСГ у 20–37% больных про-

Таблица 2. Критерии оценки стадии фиброза при неалкогольном стеатогепатите (по E.M. Brunt, 1999, 2002)

I стадия	Перисинусоидальный (перичеллюлярный) фиброз в III зоне ацинуса, очаговый или распространенный
II стадия	Присоединение очагового или распространенного перипортального фиброза
III стадия	Образование портоцентральных септ
IV стадия	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

грессирует с развитием выраженного фиброза печени; у 20% из них в течение 20 лет формируются ЦП и печеночно-клеточная недостаточность. В ряде случаев ЦП формируется в более ранние сроки – в течение 10 лет.

При первичном обследовании уже у 30–40% больных НАСГ выявляется фиброз печени, у 10–15% – формирование ложных долек. На этапе цирротической трансформации описаны случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80% криптогенных ЦП являются исходами НАСГ. У половины больных НАСГ прогрессирования до стадии ЦП не происходит.

При ретроспективном анализе установлено, что риск развития ЦП выше при баллонной дистрофии гепатоцитов. Факторами риска прогрессирующего течения болезни также являются возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, сахарный диабет II типа, женский пол.

Необходимо отметить возможность обратного развития ЖД, НАСГ и даже НАСГ с трансформацией в ЦП на фоне плавного снижения массы тела (1,6–2,0 кг/мес). Быстрая потеря массы тела, напротив, способствует ухудшению течения болезни.

Лечение НАЖБП

Поскольку в большинстве случаев НАЖБП характеризуется благоприятным течением, необходимость активного лечения возникает только при прогрессировании болезни или высоком его риске. Лечение необходимо начинать с отмены препаратов, обладающих потенциальной способностью вызывать стеатоз печени.

Разумно предположить, что лечение и (или) профилактика состояний, ассоциированных с развитием НАЖБП (ожирения, сахарного диабета II типа, гиперлипидемии), приведет к улучшению состояния печени.

Установлено, что быстрое снижение массы тела закономерно повышает активность НАСГ; несмотря на отсутствие нарастания стеатоза гепатоцитов, развиваются центральные некрозы, усиливаются портальное воспаление и перицеллюлярный фиброз. При этом активность аминотрансфераз нередко снижается или нормализуется. Использовавшаяся ранее для лечения больных ожирением операция еюноилеального анастомоза, приводившая к быстрому снижению массы тела, в настоящее время оставлена из-за высокого риска развития НАСГ.

Снижение же массы тела на 11–20 кг в год положительно влияет на выраженность стеатоза, воспаления и степень фиброза печени. Эффективным и безопасным признано снижение массы тела не более чем на 1,6 кг/нед, что достигается при калорийности пищи 25 кал/(кг·сут) и активных физических упражнениях, назначении ингибитора кишечной липазы *орлистата*. Распространенная операция наложения желудочного бандажа также позволяет пациентам плавно (2,7–4,5 кг/мес) похудеть.

Учитывая, что соблюсти грань безопасного снижения массы тела сложно, альтернативой активному похуданию может служить фармакотерапия.

Фармакотерапия НАЖБП

Изучение эффективности *препаратов, влияющих на обмен липидов*, не продемонстрировало значимой эффективности в лечении НАЖБП. Назначение *клофибрата* в течение 12 мес (2 г/сут) не влияет на течение НАСГ. Применение *гемфиброзила* (600 мг/сут) в течение 4–12 нед сопровождается нормализацией активности аминотрансфераз у части пациентов, но не улучшает достоверно гистологическую картину.

Применение *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) оправданно у больных как первичным, так и вторичным НАСГ. Назначение УДХК в дозе 10–15 мг/(кг·сут) больным

НАСГ положительно влияет на биохимические показатели крови: на фоне лечения достоверно снижается активность аминотрансфераз, ЩФ, ГГТП.

Отличительная особенность применения УДХК – быстрое наступление эффекта и сохранение его на период приема препарата. При морфологическом исследовании печени у больных НАСГ, получающих УДХК, снижаются выраженность стеатоза и активность воспаления, однако ее влияние на фиброз печени требует дальнейшего изучения. Эффекты УДХК обусловлены ее иммуномодулирующим и антиапоптотическим действиями.

Применение *препаратов с антиоксидантной активностью* может быть оправданным с точки зрения патогенеза НАЖБП, однако такие аспекты, как правильный выбор антиоксиданта, необходимая доза и продолжительность лечения, требуют дальнейшего исследования. На основании опыта их применения можно заключить, что положительное влияние антиоксидантов на биохимические показатели не сопровождается достоверными гистологическими изменениями.

Назначение больным НАСГ *бетаина* (20 г/сут), повышающего содержание S-аденозилметионина в гепатоцитах, в течение 12 мес улучшает биохимические показатели, но не влияет на гистологические характеристики НАЖБП. Аналогичные результаты получены при назначении в течение 3 мес *N-ацетил-цистеина* (1 г/сут), являющегося предшественником глутатиона: нормализовалась активность аминотрансфераз без существенной гистологической динамики.

Сходная картина наблюдалась при использовании в течение 12 мес *витамина E* (300 мг/сут), который в экспериментальных условиях продемонстрировал мощное противовоспалительное и антифибротическое действие.

Изучается эффективность *пребиотиков* как препаратов, способ-

ных уменьшить поток ксенобиотиков из кишечника и уровень продукции TNF- α макрофагами печени.

При НАЖБП применение лекарственных препаратов, повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов, может улучшить ее течение.

Лечебный эффект *бигуанидов* при сахарном диабете II типа обусловлен угнетением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого посредством активации цАМФ-зависимой протеинкиназы печени. Это сопровождается снижением синтеза триглицеридов из жирных кислот и подавлением митохондриального β -окисления, снижением экспрессии TNF- α и транскрипционных факторов подсемейства SREBP, активирующих транскрипцию генов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А.

Метформин – препарат из группы бигуанидов, непосредственно действует на инсулиновый рецептор, повышает активность тирозинкиназы и, следовательно, увеличивает внутриклеточный градиент глюкозы. Он обладает также центральным аноректическим действием.

Уменьшение инсулинорезистентности на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ. В экспериментах на животных при применении метформина исчезали признаки цитолиза, уменьшалась выраженность стеатоза печени и гистологической активности НАСГ.

Исследование эффективности метформина [1500 мг/сут или 20 мг/(кг·сут) в течение 12 мес] при НАСГ продемонстрировало, что на фоне снижения массы тела (около 1,5 кг/мес) нормализуется активность аминотрансфераз, уменьшаются гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, размеры печени и гистологическая активность.

Тиазолидинедионы (глитазоны, инсулиновые сенситайзеры) – недавно появившийся класс препаратов, селективно повышающих

чувствительность инсулиновых рецепторов.

Глитазоны. Путем связывания с ядерным рецептором пероксисомальным пролифератором γ (PPAR- γ) индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Вследствие этого улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается концентрация глюкозы, инсулина, триглицеридов и СЖК в крови.

Благодаря применению глитазонов второго поколения (*пиоглитазон, росиглитазон*) у больных НАСГ в течение 3–12 мес достоверно улучшаются биохимические показатели крови, уменьшаются стеатоз и выраженность некрвоспалительных изменений в печени. Особенность действия пиоглитазона – перераспределение (ремоделирование) жировой ткани за счет уменьшения центрального ожирения.

При назначении *пиоглитазона* (30 мг/сут) в течение 12 мес улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается глюконеогенез в печени, содержание в крови СЖК и TNF- α , чем и обусловлен его эффект при НАСГ.

Характеризуя эффективность *инсулиновых сенситайзеров*, необходимо отметить, что положительная биохимическая динамика на фоне приема глитазонов развивается только после коррекции гиперинсулинемии, то есть на 3–4-м месяце терапии. Однако в отличие от остальных препаратов при снижении уровня сывороточного инсулина и С-пептида стойко нормализуется активность печеночных ферментов.

В условиях прогрессирования печеночной недостаточности может возникнуть необходимость *ортотопической трансплантации печени*. Возможны рецидивы стеатогепатита в аллотрансплантате (сроки наблюдений – 3 нед–24 мес). В целом ортотопическая трансплантация остается эффективным методом лечения печеноч-

ной недостаточности при НАСГ. Ее отдаленные результаты требуют уточнения.

Вторичный стеатоз печени и вторичный стеатогепатит

Вторичный стеатоз печени и стеатогепатит развиваются на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, синдрома нарушенного всасывания. Распространенность вторичного стеатоза и стеатогепатита существенно ниже, чем метаболического стеатоза и стеатогепатита. Основными фоновыми факторами, действие которых предрасполагает к жировой дистрофии гепатоцитов и сопутствующей реакции повреждения и воспаления в печени, являются:

- прием лекарственных препаратов – амиодарона, глюкокортикоидов, синтетических эстрогенов, тамоксифена, пергекселина малеата, метотрексата, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств (аспирина, вальпроата натрия, ибупрофена и др.), нифедипина (?), дилтиазема (?) и пр.;
- синдром мальабсорбции как следствие наложения илеоэоноального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, проведения гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки, глютенной энтеропатии (?), болезни Уиппла (?);
- быстрое похудание, в том числе при неадекватном лечении ожирения;
- длительное (свыше 2 нед) парентеральное питание, особенно не содержащее жиров или не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров;
- смешанные нарушения – синдром избыточного бактериального роста в кишечнике (на фоне дивертикулеза тонкой кишки и пр.);
- абеталипротеинемия;
- липодистрофия конечностей;
- болезнь Вебера–Крисчена;
- болезнь Вильсона–Коновалова.

Таблица 3. Возможные механизмы развития стеатоза печени и стеатогепатита на фоне длительного тотального парентерального питания

<p>Чрезмерно высокая скорость инфузии растворов глюкозы. При превышении максимальной скорости утилизации глюкозы (4–5 г/кг) происходит синтез жиров</p> <p>Избыточное введение липидных эмульсий (фагоцитоз липидных капель в печени)</p> <p>Питание, несбалансированное по аминокислотам, жирам и углеводам, приводит к возрастанию внутрипеченочного синтеза липидов</p> <p>Дефицит поступления карнитина, холина, эссенциальных жирных кислот, глутамина</p> <p>Воздействие токсичных метаболитов аминокислот и желчных кислот</p> <p>Отрицательное влияние дисбаланса желудочно-кишечных гормонов</p>

Механизм развития стеатогепатита как осложнения *длительно-го тотального парентерального питания* мало изучен. Возможно, он имеет мультифакторный характер (табл. 3).

При *синдроме мальабсорбции* патогенетическое значение имеют дефицит поступления пищевых факторов (метионина, холина, необходимых для синтеза лецитина, обеспечивающего тонкое диспергирование липидов в клетке), быстрое похудание (повышенная мобилизация СЖК из жировых депо).

Кроме того, при *синдроме избыточного бактериального роста* в кишечнике, обычно сопутствующем синдрому мальабсорбции, повышенная продукция TNF- α макрофагами печени может способствовать разобщению окислительного фосфорилирования в гепатоцитах.

Исследованы некоторые механизмы развития *лекарственно-индуцированного стеатогепатита*. В качестве примеров можно привести следующие.

В метаболизме *аспирина* и *вальпроата натрия* участвует коэнзим А – катализатор β -окисления СЖК. При применении данных препаратов возможно развитие «перераспределительного дефицита» коэнзима А.

Тетрациклин помимо подавляющего влияния на β -окисление СЖК нарушает секрецию триглицеридов гепатоцитами.

Амиодарон угнетает β -окисление в митохондриях (приводит к накоплению субстратов ПОЛ) и нарушает перенос электронов в дыхательной цепи, способствуя образованию РФК. Гепатотоксичное его влияние обычно не ограничивается стеатозом, а приводит к развитию амиодароиндуцированного стеатогепатита. Предполагается, что амиодарон (его метаболиты?) и триметоприм/сульфаметоксазол подавляют лизосомальный катаболизм фосфолипидов, что обуславливает развитие фосфолипидоза.

Синтетические эстрогены вызывают ультраструктурные изменения митохондрий с подавлением процессов β -окисления.

Интерферон α блокирует транскрипцию митохондриальной ДНК, что сопровождается угнетением системы окислительного фосфорилирования и восстановления необходимых для β -окисления NADH и FADH₂.

Врожденные нарушения синтеза мочевины сопровождаются накоплением в печени аммиака, угнетающего β -окисление жирных кислот.

Морфологически вторичная ЖД и вторичный стеатогепатит напоминают картину первичных расстройств.

В то же время лекарственно-индуцированный стеатогепатит может проявляться в форме *мелкокапельного стеатоза*, при котором в гепатоцитах обнаруживается

много множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Мелкокапельный стеатоз наблюдается на фоне тяжело-го «энергетического кризиса» клеток, обусловленного угнетением β -окисления СЖК, сопутствующим нарушением глюконеогенеза (вследствие дефицита ацетил-коэнзима А) и блокадой окислительного фосфорилирования накапливающимися СЖК.

При мелкокапельном стеатозе возможно развитие геморрагий, гипотензии, обмороков и шока, которые, по всей вероятности, опосредованы влиянием высвобождающегося при воспалении TNF- α .

Стеатоз смешанного типа следует классифицировать как мелкокапельный, так как последний прогностически более неблагоприятен. Лечение вторичного стеатоза и стеатогепатита проводится с учетом влияния этиологических факторов. При развитии этой патологии на фоне несбалансированного парентерального питания целесообразно пересмотреть схему нутритивной поддержки.

В случае лекарственно-индуцированного поражения необходима отмена «виновного» препарата. Показано, что назначение *метронидазола* при илеоюноальном анастомозе уменьшает выраженность стеатоза печени.

Продолжаются исследования терапевтической эффективности УДХК.

Список литературы

1. *Abdelmalek M.* et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic

steatohepatitis: Results of a pilot study // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – 1996. – P. 2711–2717.

2. *Angulo P.* Non-alcoholic fatty liver di-

sease // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.

3. *Angulo P.* et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging thera-

pies // *Sem. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 81–88.

4. *Bogomolov P.O.* et al. Abnormal hydrogen breath test in patients with NASH // *AASLD single topic Conference Nonalcoholic steatohepatitis – NASH.* – P. 131.

5. *Brunt E.M.* Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 2467–2474.

6. *Hotamisligil G.S.* et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 1995. – P. 2409–2415.

7. *Laurin J.* et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: A pilot study // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1464–1467.

8. *Neuschwander-Tetri B.A.* et al.

Histological improvement in NASH following increased insulin sensitivity with the PPAR- ligand rosiglitazone for 48 weeks // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 127–129.

9. *Poonawala A.* Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis, a case control study // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 689–692.

10. *Rao M.S.* et al. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 43–55.

11. *Reddy J.K.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal-oxidation, PPAR- and steatohepatitis // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 282. – P. 1333–1339.

12. *Sanyal A.J.* et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance with

mitochondrial abnormalities // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – P. 1183–1192.

13. *Smith U.* Pioglitazone: mechanism of action // *Int. J. Clin. Pract.* – 2001. – Suppl. 121. – P. 13–19.

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

15. *Valenti L.* et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 274–280.

16. *Wigg A.J.* et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumour necrosis factor in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 206–211.

УДК 616.345-008.6-06

Нарушение моторики толстой кишки при функциональных заболеваниях: возможности фармакологической коррекции метеоспазмилем

Л.И. Буторова

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

Приведен краткий анализ нарушений моторной функции ободочной кишки при повреждениях нейрогуморального звена регуляции. Раскрыта значимость мышечного спазма в происхождении болей и метеоризма в животе. Представлена характеристика спазмолитических препаратов в зависимости от их влияния на последовательные этапы мышечного сокращения. Определена роль метеоспазмилем – миотропного спазмолитика в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника.

Ключевые слова: нейрогуморальная регуляция, абдоминальная боль, метеоризм, спазмолитики, метеоспазмилем.

При функциональных заболеваниях кишечника нарушение моторной функции толстой кишки является ведущим фактором в патогенезе таких симптомов, как кишечные боли, метеоризм, запор, диарея.

Изменения двигательной функции обусловлены несостоятельностью нейрогуморальной регуляции, нарушением баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов, контролирующих основные функции кишечника.

Иннервация толстой кишки: значение нарушений нейрогуморальной регуляции в возникновении аномалий моторики ободочной кишки

Моторная функция толстой кишки обеспечивается действием сложных нейрогуморальных меха-

низмов. Внешняя иннервация гладких мышц представлена двумя независимыми нервными системами – симпатической (адренергической) и парасимпатической (холинергической), оказывающими антагонистическое воздействие. Стимуляция функции адренергических нервов уменьшает мышечную активность, вследствие чего снижаются тонус и перистальтика. Импульсы, идущие по холинергическим нейронам, усиливают мышечную активность, увеличивают тонус и перистальтику.

Внутренняя иннервация (метасимпатическая) представлена интрамуральными и вставочными нейронами, объединенными в сплетения, – подслизистое и мышечное (ауэрбаховское). Метасимпатическая часть автономной нервной системы в кишечнике имеет такое же число клеток (1×10^8), что и весь спинной мозг,

а число интрамуральных нейронов, приходящихся на 1 см^2 поверхности кишечника, составляет около 20 000. Это обеспечивает непрерывный контроль, согласование и регулирование мышечной активности на разных участках ободочной кишки.

Интероцептивные нервы толстой кишки содержат различные нейромодуляторы (холин-, адрен-, пуринергические и др.), оказывающие как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на мышечные волокна кишечной стенки (табл. 1).

Метасимпатическая иннервация является базовой для кишечника, имеет полный набор нейрогуморальных медиаторов, обладает собственным нейрогенным ритмом, поскольку включает в себя все звенья, необходимые для самостоятельной рефлекторной деятельности, – сенсорное, ассоциативное, эффекторное.

Таблица 1. Нервная регуляция моторной функции кишечника

Тип иннервации гладких мышц	Физиологический эффект
Внешняя иннервация: симпатическая (адренергическая) нервная система парасимпатическая (холинергическая) нервная система Внутренняя иннервация: межмышечное нервное сплетение подслизистое нервное сплетение	Торможение моторики Усиление моторики Возможно расслабление и сокращение миоцитов

Таблица 2. Роль различных видов иннервации в регуляции моторики кишечника

Отдел кишечника	Внешняя иннервация	Внутренняя иннервация
Тонкая кишка	Слабая	Преобладает холинергическая активность
Слепая кишка	Слабая	Одинаковая холинергическая и адренергическая
Толстая кишка	Слабая (преобладает холинергическая)	Преобладает адренергическая

Таблица 3. Патофизиологические механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности

Гиперпродукция в кишечнике биологически активных нейротропных веществ Нарушение обмена нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (серотонин, норадреналин, нейротензин, мотилин, холецистокинин, опиаты-энкефалины и эндорфины), определяющих чувствительность нейрорецепторов автономной нервной системы кишечника к восприятию боли Патофизиологические проявления висцеральной гиперчувствительности: гиперчувствительность к воздействию гастроинтестинальных гормонов и нейропептидов гипалгезия – снижение порога болевой чувствительности в ответ на растяжение стенки кишечника
--

Функцию сенсорных элементов выполняют механо-, хемо-, термо-, осмо- и ноцицепторы, посылающие в свои внутренние сети информацию о состоянии кишки. А эфферентные связи с центральными структурами опосредованы симпатическими и парасимпатическими нейронами.

Деятельность всех частей автономной нервной системы координируется *сегментарными* (спинной мозг, ствол мозга) и *надсегментарными* (лимбико-ретикулярная формация) образованиями при участии коры головного мозга.

В обычных условиях функция нервной системы кишечника, прежде всего в регуляции его моторной деятельности, автономна. Более того, роль метасимпатической иннервации в регуляции деятельности ободочной кишки значительно весомее, чем симпатической и парасимпатической (табл. 2). Так, ободочная кишка, извлеченная во время операции, некоторое время сохраняет перистальтическую активность.

В результате нарушений нейро-

гуморальных взаимодействий (независимо от уровня повреждения), дисбаланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов нарушается чувствительность и моторика кишечника (Costa M., 1994; Drossman D., 1999).

При развитии под влиянием сенсибилизирующих факторов висцеральной гиперчувствительности (табл. 3) к воздействию гастроинтестинальных гормонов и нейромедиаторов формируется множество висцеро-висцеральных рефлексов с рефлекторными дугами разного уровня. Одни замыкаются в интрамуральных ганглиях и обеспечиваются метасимпатической иннервацией, другие – в пара- и превертебральных симпатических узлах, третьи имеют спинальный или центральный уровень замыкания. В результате возникает избыточный рефлекторный ответ, приводящий к аллодинии, – нарушению двигательной активности кишки.

Таким образом, патофизиологическим последствием висцеральной гиперчувствительности являются нарушение тонуса и перистальтиче-

ской активности гладкой мускулатуры ободочной кишки. Предполагается, что абдоминальные боли при этом синдроме связаны с участками гиперсегментации толстой кишки. Чрезмерное повышение давления в просвете гиперсегментированного участка опосредует раздражение чувствительных к растяжению рецепторов в стенке кишки. Боли могут возникать и за счет растяжения кишки газом и химусом, скапливающихся выше этого участка.

Основные механизмы нейрогуморальной регуляции моторной активности ободочной кишки

Стимуляция моторики толстой кишки возникает в ответ на активацию м- и н-холинергических рецепторов (медиатор – ацетилхолин). Установлено, что лишь 20–40% сокращений мускулатуры кишечника осуществляется через м-холинорецепторы, а 60–80% – через н-холинорецепторы. Последние локализуются преимущественно в интрамуральных гангли-

Таблица 4. Особенности нейрогуморальной регуляции толстой кишки

Вид нервно-гуморального влияния	Характер изменения мышечных клеток толстой кишки
Холинергическое (медиатор – ацетилхолин, м- и н-холинорецепторы)	Сокращение мышц Усиление моторики
Адренергическое (медиатор – норадреналин, α - и β -адренорецепторы)	Расслабление мышц Угнетение моторики
Пуринергическое (медиатор – АТФ, пуриновые рецепторы)	Расслабление мышц
Угнетение моторики	Угнетение моторики
Серотонинергическое (медиатор – серотонин, серотониновые рецепторы)	Угнетение моторики
Простагландин E_2	Угнетение моторики

ях кишечной стенки.

Поэтому спазмолитический эффект м-холинолитиков (например, атропина) на толстую кишку в 3–10 раз ниже, чем на антральный отдел желудка. При воздействии же ганглиоблокаторов подавляется функция холинергических нейронов метасимпатической иннервации, что приводит к ингибированию сокращений гладких мышц стенки толстой кишки

Интрамуральная иннервация ободочной кишки представлена и нехолинергическими нейронами, возбуждающими моторику, – *вазоактивным интестинальным пептидом (ВИП) и субстанцией P*. Гипоганглиоз в зоне кишечно-мышечного сплетения может обуславливать псевдообструкцию кишечника или упорный запор.

Результаты классического фармакологического анализа метасимпатической нервной системы гладкой мускулатуры ободочной кишки свидетельствуют, что в отличие от тонкой кишки раздражение интрамуральных нейронов в основном вызывает тормозящее действие, которое опосредуется адренергическими (медиатор – норадреналин) и неадренергическими тормозными нейронами (табл. 4).

В стенке кишки представлены оба вида адренорецепторов – α и β . Однако реакция кишки при возбуждении каждого вида адренорецептора однозначно характеризуется торможением активности гладких мышц. Под влиянием избирательной и избирательной фармакологической блокады адренорецепторов повышается внут-

рипросветное давление в сегментах толстой кишки.

В механизме кишечной пульсации пуринергические нейроны (медиатор – АТФ) интрамуральной нервной системы являются главной антагонистической тормозной системой по отношению к возбуждающей холинергической системе. Пуринергические нейроны участвуют в нисходящем торможении. Сокращения кишечника, возникающие вслед за пуринергически вызванным расслаблением, обеспечивают соответствующий механизм прохождения химуса.

К неадренергическим тормозным медиаторам относятся простагландин E_2 и серотонин, снижающие активность мышечных клеток толстой кишки. В то же время серотонин стимулирует моторику тонкой кишки.

Влияние пищи на моторику толстой кишки

Главный физиологический стимулятор моторной активности ободочной кишки – прием пищи. Реакция толстой кишки коррелирует с калорийностью пищи и количеством содержащихся в ней липидов. Прием пищи, содержащей 1000 ккал, сопровождается у здорового человека двукратным повышением внутрипросветного давления в дистальной части ободочной кишки: первое наступает через 30 мин, второе – через 90 мин.

Установлено, что ранняя спасительная реакция является нейро-рефлекторной, опосредована действием холинергических механиз-

мов. Премедикация приемом внутрь м-холинолитиков сглаживает реакцию ободочной кишки на пищу у больных с синдромом раздраженного кишечника. Механизм поздней фазы, по-видимому, обусловлен цепью нервных, эндокринных и паракринных процессов, возникающих после приема пищи.

Повышение внутрипросветного давления в ободочной кишке независимо от механизма его развития может служить причиной болей в области живота при синдроме раздраженного кишечника. Гиперсегментация нисходящей части толстой и сигмовидной ободочной кишки может обусловить развитие диффузного и локального метеоризма, чаще в зоне селезеночной кривизны толстой кишки.

Механизмы сокращения гладкомышечных клеток ободочной кишки, возможности фармакологической коррекции

Мышечная клетка кишечной стенки проявляет свою контрактильную способность посредством *ионов кальция* (Ca^{2+}). Существуют два возможных пути поступления этих ионов в клетку: вход из внеклеточного пространства по медленным кальциевым каналам (вызывает фазовое сокращение) и высвобождение из внутриклеточных депо (обуславливает тоническое сокращение).

На уровне отдельной гладкомышечной клетки развивается последовательная цепь событий, сопровождающих мышечное сокраще-

ние, которые условно можно разделить на пять этапов.

I этап – *нервно-мышечная передача возбуждения*. Возбуждающее влияние холинергических нервов электрически проявляется в виде отдельных волн деполяризации и возникновения *потенциала действия* (ПД), что приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, которые функционально тесно связаны с работой натриевой помпы. Под действием нейромедиаторов одновременно мобилизуется кальций из внутриклеточных депо (*рецепторозависимые кальциевые каналы*).

II этап – *повышение содержания свободного Ca^{2+} в цитоплазме миоцитов*. Оно происходит благодаря притоку значительного количества внеклеточного Ca^{2+} и высвобождения ионов кальция из внутриклеточных резервуаров.

III этап – *образование комплекса Ca^{2+} – кальмодулин*: кальмодулин-рецептивный белок для ионов кальция.

IV этап – *фосфорилирование миозина*. Комплекс Ca^{2+} – кальмодулин активирует фермент киназу легких цепей миозина. Киназа отщепляет фосфорный остаток от молекулы АТФ, связанной с волокнами двигательного белка миозина.

V этап – *взаимодействие миозина с актином*. Между актином и миозином устанавливаются актив-

ные «молекулярные мостики». Благодаря этому волокна актина и миозина «сдвигаются» по отношению друг к другу, что приводит к укорочению (сокращению) кишки.

В период расслабления гладкомышечной клетки Ca^{2+} перераспределяется внутри саркоплазматического ретикулума клетки и содержание свободного Ca^{2+} в цитоплазме снижается. Этот процесс контролируется внутриклеточными регуляторами миорелаксации, функцию которых выполняют циклические нуклеотиды – *циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)* и *циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)*.

Распад цАМФ и цГМФ до неактивных форм катализирует фермент *фосфодиэстераза*. Поэтому одно из условий сокращения мышечного волокна – поддержание активности фосфодиэстеразы. Напротив, для достижения длительного расслабления необходимо подавление ее активности.

Лекарственными препаратами возможно корректировать механизмы сокращения миоцитов. Лечебный эффект спазмолитиков основан на снижении сократительной активности гладких мышц. Релаксация устраняет спазм, снижает тонус стенки полого органа, уменьшает внутрипросветное давление и восстанавливает пассаж.

Спазмолитики подразделяются

на две основные группы:

1) воздействующие на этапе проведения нервного импульса (нейротропные спазмолитики) и препятствующие сокращению мышц;

2) воздействующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики), могут как предотвращать сокращение, так и усиливать (продолговать) расслабление (табл. 5).

M-холиноблокаторы не только расслабляют мышцы ободочной кишки, но и оказывают системное холинолитическое действие, вызывая нежелательные реакции. Спазмолитики прямого действия (*папаверин, дротаверин*) также универсально влияют на все ткани, где присутствуют гладкие мышцы. Поэтому при лечении пациентов с функциональной абдоминальной болью предпочтение отдается миотропным спазмолитикам с селективным действием на ободочную кишку (*мебеверин, пинаверия бромид, отилония бромид*).

Метеоспазмил и его место в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК)

Несмотря на множество групп препаратов, применяемых для лечения больных с СРК, вопрос поиска эффективных методов тера-

Таблица 5. Лекарственные препараты, влияющие на моторику толстой кишки

Вид спазмолитика	Основной механизм действия	Препарат
M-холиноблокаторы: растительные алкалоиды синтетические	Блокируют m-холинорецепторы, уменьшают передачу возбуждающих влияний с холинергических нервов	Атропин Бекарбон Бускопан Платифиллин Метацин
Блокаторы натриевых каналов	Снижают проницаемость миоцита для внеклеточного Na^+ , подавляют выход K^+ из клетки; в результате нарушается процесс деполяризации	Мебеверин (дюспаталин)
Блокаторы потенциалзависимых кальциевых каналов	Препятствуют избыточному поступлению внеклеточного Ca^{2+} в гладкомышечную клетку	Пинаверия бромид (дигецел)
Блокаторы потенциал- и рецепторзависимых кальциевых каналов	Нарушают процесс мобилизации Ca^{2+} из интра- и экстрацеллюлярного пространства гладкомышечных клеток	Отилония бромид (спазмомен 40)
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Увеличивают концентрацию в миоците цАМФ	Папаверин Дротаверина хлорид (но-шпа)

Таблица 6. Динамика клинических симптомов (в баллах) на фоне лечения метеоспазмиллом, абс. число/%

Симптом	До лечения, баллы			После лечения, баллы							
				через 7 дней				через 14 дней			
	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Боль	1/5	7/35	12/60	3/15	7/35	10/50	–	8/40	10/50	2/10	–
Вздутие	–	9/45	11/55	5/25	10/50	5/25	–	9/45	11/55	–	–

пии этого состояния остается открытым. Механизм абдоминальной боли при СРК сложен и связан с нарушениями моторики кишки (спастические сокращения гладких мышц) и с гиперчувствительностью энтеральных рецепторов, отвечающих за восприятие боли. В формировании боли участвует метеоризм, вызывающий растяжение кишечной стенки. Исследования показали, что количество газа у больных с СРК не отличается от такового у здоровых людей, однако транзит его по кишечнику резко замедлен (Lasser R.B., 1975). И даже незначительное увеличение объема кишечного газа может вызвать при СРК дискомфорт или абдоминальную боль (Bond J.H., 1999).

В связи с этим представляет интерес *метеоспазмил* – комбинированный препарат, состоящий из *альверина* (миотропный спазмолитик) и *симетикона* (пеногаситель).

Особенность альверина состоит в действии релаксирующих механизмов:

1) препятствует поступлению в мышечную клетку Ca^{2+} из внеклеточного пространства за счет блокады потенциалзависимых кальциевых каналов;

2) устраняет высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо и блокирует нейрорецепторы рецепторозависимых каналов;

3) обладает прямым релаксирующим действием (благодаря ингибированию фосфодиэстеразы).

Альверин не только надежно купирует спастические эффекты гладкой мускулатуры кишки, но и влияет на передачу нервных импульсов к периферическим и центральным нервным центрам по афферентным нервным волокнам.

Таким образом, альверин уменьшает болевую чувствитель-

ность, регулирует кишечный моторный ответ на воздействие боли.

Второй компонент препарата – симетикон. Он не только снижает газообразование, но, уменьшая поверхностное натяжение на границе раздела жидкость – газ, осаждает газово-жидкостную пену, восстанавливает естественное всасывание через стенку кишки, ускоряет транзит и экскрецию газа, снижает внутриполостное давление.

В Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко мы провели клиническое испытание метеоспазмилла у больных с СРК. Исследовали 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 20 до 55 лет. Длительность заболевания варьировала от 9 мес до 15 лет. У 12 (60%) больных течение болезни было непрерывным или часто рецидивирующим. У 8 (40%) отмечались короткие периоды полного отсутствия симптомов или ощущения легкого дискомфорта.

Перед началом лечения метеоспазмиллом все больные жаловались на боли в животе и его вздутие. У всех пациентов изменилась частота дефекаций: у 17 (85%) наблюдались запоры (стул менее 2–3 раз в неделю), у 3 (15%) – диарея (стул от 14 до 28 раз в неделю). Препарат назначали по 1 капсуле 3 раза в сутки перед едой.

Оценивали такие параметры, как наличие болей и метеоризма в баллах (0 – нет, 1 – слабовыраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – значительно выраженный) и частота стула (количество опорожнений в неделю). Динамика клинических симптомов после 7–14 дней лечения представлена в табл. 6.

Как видно из данных табл. 6, уже через 7 дней лечения у 50% больных отмечалась существенная положительная динамика болево-

го синдрома (0 баллов у 3 пациентов, 1 балл – у 7). Эту группу составили 8 пациентов с рецидивирующим течением болезни и 2 – с непрерывно рецидивирующим течением. Через 14 дней лечения у 40% пациентов болевой синдром исчез полностью, 50% оценили выраженность болевого синдрома в 1 балл.

Через 14 дней лечения вздутие живота полностью прошло у 45% больных, значительно уменьшилось – у 55%. У всех пациентов исчезло урчание в животе. Большинство из них обратило внимание на опережающую положительную динамику клинических проявлений метеоризма по сравнению с таковой абдоминальной боли.

Ощущения неполного опорожнения кишечника и затруднения эвакуации исчезли к 7-му дню лечения у 18 (90%) больных, у 2 (10%) эти жалобы сохранялись и к 14-му дню лечения. Через 2 нед отмечалась тенденция к нормализации стула до 5 раз в неделю при исходной частоте менее 2 раз в неделю у 15 (75%) больных. У пациентов и исходной диареей частота дефекаций к 14-му дню уменьшилась до 10–18 раз в неделю.

Метеоспазмил хорошо переносился больными: побочных его действий не наблюдалось.

В дальнейшем 9 пациентов продолжили самостоятельный прием метеоспазмилла в качестве монотерапии в течение 30 дней. Рецидивов болей и метеоризма у них не отмечалось, у 1 пациента усилился запор.

Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать метеоспазмил для широкого применения в клинической практике при лечении больных с СРК, проявляющимся абдоминальными болями и метеоризмом.

Школа клинициста

Задача

Женщина 61 года наблюдалась в течение 3 лет в районной поликлинике у терапевта с диагнозом нейроциркуляторной дистонии. Жаловалась на возникавшие 2–3 раза в месяц приступы сердцебиения, сопровождавшиеся чувством жара, покраснением лица, затруднением дыхания.

В межприступный период несколько раз обследовалась амбулаторно с целью исключения заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Явных патологических изменений не выявлено, за исключением умеренно выраженных признаков перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ.

В последние несколько месяцев отмечает чувство тяжести и тупые боли в эпигастрии после еды, нарастающие с течением времени и не купирующиеся приемом прокинетики. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия, при которой в антральном отделе желудка обнаружено опухолевидное образование диаметром 3 см (рис. 1 на 1-й стороне обложки). Взяты биоптаты.

Вопрос 1

Какие исследования следует проводить пациентам с описанной клинической симптоматикой?

- А) определение уровня ренина плазмы;
- Б) определение концентрации

адреналина и норадреналина в моче;

В) определение уровня серотонина и гистамина в крови;

Г) определение концентрации 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче;

Д) дексаметазоновый тест.

Ответ

В, Г.

Повышение содержания серотонина и гистамина в крови как результат их повышенной продукции энтерохромаффинных клеток, а также конечного метаболита серотонина 5-ОИУК в моче наблюдается при карциноидах различной локализации.

При гистологическом исследовании биоптатов обнаружена неопластическая ткань, занимающая нижние отделы слизистой оболочки и распространяющаяся на подслизистый слой (рис. 2 на 1-й стороне обложки). При большом увеличении выявлены группы клеток, характеризующиеся низкой степенью атипии (рис. 3 на 1-й стороне обложки).

Диагностирован *карциноид желудка*.

Вопрос 2

Какова относительная частота выявления карциноида желудка по сравнению с таковой при карциноидах другой локализации?

А) 60%;

Б) 40%;

В) 20%;

Г) 10%;

Д) <5%.

Ответ

Д.

Вопрос 3

При компьютерной томографии органов брюшной полости признаки метастатического поражения регионарных лимфоузлов и печени не выявлены. Какая тактика ведения больной представляется наиболее рациональной?

А) хирургическая (резекция желудка или гастрэктомия);

Б) эндоскопическая резекция опухоли;

В) химиотерапия;

Г) курсовое лечение соматостатином;

Д) симптоматическая терапия.

Ответ

А.

Карциноидные опухоли желудка диаметром более 2 см подлежат оперативному удалению по правилам лечения злокачественных новообразований. Даже при нераспознанных метастазах при удалении основной опухоли их рост замедляется, поэтому прогноз у больной представляется относительно благоприятным.

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