

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2007, № 6

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 6000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

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

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

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

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

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

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2007

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Жданов К.В., Гусев Д.А., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахманов Д.М., Тотолян А.А.</i> Изучение экспрессии хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хронической НСV-инфекции	3
<i>Маев И.В., Трухманов А.С., Малышев И.Ю., Черемушкина Н.В.</i> Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	11
<i>Секачева М.И., Царьков П.В.</i> Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний кишечника	17
<i>Иванов А.Г.</i> Диагностические критерии эффективности криоафереза в комплексной терапии печеночной энцефалопатии	23
<i>Григорьева И.Н.</i> Наследственные панкреатиты	27
<i>Бадуров Б.Ш., Зуев В.К., Михалкин М.П.</i> Редкий случай врожденной патологии желчных протоков	31
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	34
Школа клинициста	39
Перечень статей, опубликованных в 2007 г.	40
Список авторов	42

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2007, No 6

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

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

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

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

Circulation: 6000 copies

Periodicity of the edition:
bimonthly

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

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

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

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>Zhdanov K.V., Gusev D.A., Sysoyev K.A., Yakubovskaya L.A., Shakhmanov D.M., Totolyan A.A.</i> Expression of chemokines and their receptors in blood and liver tissues at chronic HCV-infection	3
<i>Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Malyshev I.Yu., Cheremushkina N.V.</i> Nitric oxide metabolism at gastroesophageal reflux disease	11
<i>Sekacheva M.I., Tsarkov P.V.</i> The complex approach to inflammatory bowel diseases treatment	17
<i>Ivanov A.G.</i> Diagnostic criteria of cryoapheresis in complex therapy of liver encephalopathy	23
<i>Grigorieva I.N.</i> Hereditary pancreatitis	27
<i>Badurov B.Sh., Zuev V.K., Mikhalkin M.P.</i> The rare case of congenital anomaly of bile ducts	31
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	34
Tutorial for clinician	39
The List of Articles, published in 2006	40
The List of Authors	42

УДК (616.98:578.891)-036.12-07:(616.36+616.15)-074

Изучение экспрессии хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хронической HCV-инфекции

К.В. Жданов¹, Д.А. Гусев¹, К.А. Сысоев², Л.А. Якубовская³, Д.М. Шахманов¹, А.А. Тотолян²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,

³Технологический институт, Санкт-Петербург)

Цель исследования: изучить состояние местного (тканевого) и системного иммунного ответа при хроническом гепатите С (ХГ С) путем определения мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов как в биоптате печени, так и в периферической крови.

Материал и методы: в работе исследованы кровь и биоптаты печени 21 пациента с ХГ С. Контрольную группу составили 10 HCV-негативных доноров. Всем пациентам основной группы проведено гистологическое исследование печени, включавшее определение выраженности воспаления и фиброза. Изучались хемокины MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, RANTES и рецепторы CCR1, CCR2, CCR3, CCR5.

Полученные результаты: у пациентов с ХГ С достоверно повышалось содержание мРНК MCP-1 в ткани печени по мере прогрессирования заболевания. Кроме того, уровень содержания мРНК MCP-1 в печени достоверно превышал таковой в крови. Содержание мРНК CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5 в крови пациентов с минимальными гистологическими проявлениями ХГ С были достоверно ниже, чем при более выраженных изменениях. Показатели экспрессии мРНК CCR1 и CCR5 в крови прямо коррелировали с индексом гистологической активности и выраженностью фиброза. Содержание мРНК MCP-1 в биоптате находилось в прямой зависимости от гистологических изменений.

Выводы: прогрессирование ХГ С реализуется благодаря местной активации синтеза мРНК MCP-1. В дальнейшем это приводит к присоединению системной реакции в виде повышения экспрессии CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5 в периферической крови.

Ключевые слова: хемокины, хемокиновые рецепторы, мРНК, хронический гепатит С.

Expression of chemokines and their receptors in blood and liver tissues at chronic HCV-infection

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.A. Sysoyev, L.A. Yakubovskaya,
D.M. Shakhmanov, A.A. Totolyan

Aim of investigation: to study a state of local (tissue) and systemic immune response at *chronic hepatitis C* (CH C) by assessment of chemokines and chemokine receptors mRNA definition in biopsy samples of liver, and in peripheral blood.

Methods: blood and liver biopsy specimens of 21 CH C patients were investigated in original study. The control group included 10 HCV-negative donors. All patients of the main group underwent histological investigation of liver including assessment of severity of inflammation and fibrosis. Chemokines MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, RANTES and receptors CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 were studied.

Results: in patients with CHC the contents of MCP-1 mRNA in liver was significantly increasing along with progression of disease. Moreover, the level of MCP-1 mRNA contents in the liver significantly exceeded that in blood. The contents of CCR1, CCR2, CCR3 and CCR5 mRNA in blood of patients with minimal histological signs of CH C was significantly lower, than at more severe changes. CCR1 and CCR5 mRNA

expression in blood positively correlated to index of histological activity and severity of fibrosis. The contents of MCP-1 mRNA in biopsy specimen was in positive correlation to histological changes.

Conclusions: CH C progression goes on due to local activation of MCP-1 mRNA synthesis. Later it results in development of systemic response with increased expression CCR1, CCR2, CCR3 and CCR5 in peripheral blood.

Key words: chemokines, chemokine receptors, mRNA, chronic hepatitis C.

Вирус гепатита С (HCV) является одной из основных причин развития большинства диффузных болезней печени, включая хронический гепатит, цирроз и первичную гепатокарциному.

HCV-инфекция – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире. Это обусловлено широким и стабильно высоким уровнем заболеваемости, повсеместным распространением и существенными экономическими затратами на диагностический и лечебный процессы. Подавляющее большинство трансплантаций печени проводится по поводу последствий *хронического гепатита С* (ХГ С) [1].

Особое внимание врачей-исследователей акцентировано на изучении вопросов иммунопатогенеза ХГ С, что может иметь определенное значение для оценки его клинического течения, прогноза и эффективности противовирусной терапии.

Одно из новых направлений в современной иммунологии – исследование *хемокинов* и их рецепторов в биологических субстратах при широком спектре заболеваний.

Хемокины – мелкие (5–20 kDa) катионные белки, связывающие гепарин и имеющие между собой 20–70% гомологии [8, 9]. Они составляют большое семейство цитокинов преимущественно с четырьмя консервативными цистеинами, связанными между собой дисульфидными связями: 1-й с 3-м, 2-й с 4-м.

Согласно количеству и расположению консервативных цистеинов различают 4 семейства хемокинов. Три из них (СС, СХС и СХХХС) содержат по четыре цисте-

ина, а 4-е семейство (С) – только два, соответствующие 1-му и 3-му цистеинам в других группах. Основное количество хемокинов относится к СХС и к СС семействам, в то время как С и СХХХС имеют пока только по одному представителю. Функционально СХС хемокины активны прежде всего в отношении нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а СС хемокины – моноцитов, базофилов и эозинофилов [3].

На уровне клетки биологическая активность хемокинов проявляется следующим образом: хемотаксис лейкоцитов, дегрануляция лейкоцитов, активация респираторного взрыва и интегринов. В то же время на уровне целостного организма они участвуют в различных процессах в физиологических и патологических условиях: циркуляция лимфоцитов, дифференцировка Th1/Th2, ангиогенез и ангиостаз, развитие лимфоидных органов, рекрутирование клеток, воспаление, заживление ран, метастазирование опухоли [4, 5].

По данным Е.Р.Черных и соавт. [6], при хронических вирусных гепатитах в стадии фиброза и цирроза клетки периферической крови активно продуцируют цитокины, ответственные как за Th1- так и за Th2-тип иммунного ответа. По мнению авторов, это характеризует вариабельность иммунных нарушений при стимулированном вирусом хроническом воспалительном процессе.

В литературе, посвященной изучению проблем внутрипеченочной экспрессии мРНК хемокинов при ХГ С, отмечен их возможный «вклад» в прогрессирование болезни. Так, А. Appolinario и соавт. [7] отметили, что у пациентов с ХГ С в ткани печени экспрессируется

мРНК RANTES, что ассоциируется с выраженностью внутрипеченочного воспаления.

N. Kamar и соавт. [15] показали, что IL-8, экспрессируемый внутрипеченочно, коррелирует с длительностью ХГ С.

H. Nischalke и соавт. [18] установили, что у пациентов с ХГ С в ткани печени снижается экспрессия мРНК MIP-1 β и MCP-1 по сравнению с таковой в контроле. В то же время уровень экспрессии мРНК RANTES резко повышен. Авторы также отметили тенденцию к повышению экспрессии RANTES с ростом уровня гистологической активности. Однако остается мало изученным «вклад» хемокинов в патогенез HCV-инфекции в сопоставлении с основными клинико-лабораторными и морфологическими показателями. Возможно, что это может иметь определенное значение в прогнозе течения болезни.

В нескольких исследованиях отмечено, что при хронической HCV-инфекции наблюдается инфильтрация печени различными типами Т-лимфоцитов.

Так, V.M. Giuggio и соавт. [13] показали, что при ХГ С печень инфильтрируется HCV-реактивными Т-лимфоцитами, фенотип которых сильно варьирует. A.J. Freeman и соавт. [12] отметили, что преобладающей популяцией лимфоцитов во внутрипеченочном пуле являются активированные HCV CD8⁺-клетки. J. Boisvert и соавт. [10] установили, что NK-клетки преобладают среди других типов лимфоцитов (Т-, В- и НКТ-лимфоцитов), привлеченных в печень при ХГ С. Авторами показана выраженная экспрессия на внутрипеченочных лимфоцитах хемокиновых рецепторов CCR5, CXCR3 и CXCR6.

Таблица 1. Данные об использованных праймерах

Показатель	Прямой праймер	Обратный праймер	Длина ампликона, п. н.	T _m °C
β-Актин	ССААГГССААСС ГГАГААГАТГАС	АГГГТАСАТГГТГ ГТГСССГАС	587	60
MIP-1α/CCL3	ГСССГГТГСАТС ТТСААССААГС	АГГГГАСАГГГГА АСТТСАГАСГАА	353	60
MIP-1β/CCL4	ТГСТГСТТТСТТА САСССГГАГГАА	АГААГГГАСАГГА АСТГССГАГАГГА	291	60
MCP-1/CCL2	САААСТГААГСТС ГСАСТТСГССТС	АГСАСАГАТСТСС ТТГСССАААТГГ	258	60
RANTES/CCL5	ССССГТГСССА ТСААГГАТТТ	СГТССАГСТГГГ ГААГГТТТТГА	316	60
CCR1	СААСТССГТССА ГААГГТГАА	ГССАГГССС АААТГАТГАТ	421	60
CCR2	ССААССГАГАСГГ ТГААГААГТС	ТССССААААТА АССГАТГТГАТ	352	60
CCR3	ГАГСССГАСТГТ САСТТТТГ	САГАТГСТТГС ТСССГТСАСГА	410	60
CCR5	СТГСССАТСТГА ССТГТТТТС	САГСССТГТГСС ТСТСТТСТСАТ	487	60

Все изложенное послужило причиной проведения настоящего исследования.

Материал и методы исследования

В клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова под наблюдением находился 21 пациент с ХГС (14 мужчин и 7 женщин). Возраст больных варьировал от 20 до 49 лет (средний – 32,3±9,8 года). В качестве контрольной группы для сравнения показателей экспрессии хемокинов и рецепторов в крови обследованы 10 здоровых добровольцев сходной возрастной группы.

Диагноз ХГС устанавливался на основании определения в периферической крови анти-HCV методом ИФА и РНК ВГС методом ПЦР, а также активности воспаления и фиброза при морфологическом исследовании гепатобиоптата.

У всех пациентов определяли экспрессию мРНК некоторых хемокинов (MIP-1α, MIP-1β, MCP-1, RANTES) и соответствующих рецепторов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5) в крови и печени.

Материал биоптата (≈0,005 г) сразу после биопсии вносили в

пластиковую пробирку типа «Эппендорф» вместе с 300 мкл лизирующего раствора и помещали ее в ультразвуковую мойку «FinnSonic» (65 °C) на 30 мин. По окончании лизиса удаляли оставшуюся ткань. Добавляли 400 мкл изопропанола и перемешивали пробу на вортексе в течение 3–5 с.

Центрифугировали пробирку при 14 000 об./мин в течение 5 мин. Удаляли надосадочную жидкость. Добавляли к осадку 70% раствора этанола и 3–5 раз аккуратно переворачивали пробирку. Далее центрифугировали пробирку при 14 000 об./мин в течение 5 мин. Удаляли надосадочную жидкость. Добавляли к осадку 500 мкл ацетона и 3–5 раз аккуратно переворачивали пробирку и центрифугировали ее при 14 000 об./мин в течение 5 мин. Удаляли надосадочную жидкость. Открывали крышку пробирки и высушивали осадок при температуре 65 °C в течение 5 мин. Добавляли к осадку 50 мкл ДЭПК-Н₂О и прогревали пробу при температуре 65 °C в течение 10 мин.

Кровь с добавлением ЭДТА, взятую из локтевой вены в количестве 100 мкл, вносили в пробирку типа «Эппендорф». Добавляли 1400 мкл ТЕ-буфера, перемешива-

ли на вортексе и оставляли для инкубации при комнатной температуре на 3 мин. Далее центрифугировали в течение 1 мин при 14 000 об./мин и сливали надосадок.

Процедуру отмывки ТЕ-буфером повторяли еще дважды. Далее к осадку добавляли 300 мкл лизирующего раствора и инкубировали пробирку при температуре 65 °C в течение 15 мин, добавляли изопропанол. Последующее выделение осуществляли как описано выше.

Обратную транскрипцию проводили с помощью набора «Реверта» («Амплиценс», Москва) согласно инструкции производителя.

Следующий этап – постановка ПЦР со специфическими праймерами (табл. 1). Режим ПЦР: температура 95 °C – 4 мин, 30 × (95 °C – 30 с, 60 °C – 30 с, 72 °C – 30 с), 72 °C – 7 мин.

В качестве референс-гена использовался бета-актин. Полученные ПЦР-продукты визуализировали в агарозном геле при ультрафиолетовом освещении. Полуколичественную оценку проводили с помощью программы «Gel-Pro», принимая за 100% интенсивность флюоресценции бета-актина.

Данные обрабатывали статистически на персональном компью-

Таблица 2. Экспрессия мРНК хемокинов и их рецепторов в крови и печени при хроническом гепатите С на разных стадиях, у. е. (метод Манна-Уитни, $\bar{x} \pm \sigma$)

Показатель	F1	F2	F3	P _{F1-F2}	P _{F1-F3}	P _{F2-F3}
Кровь						
RANTES	6,0±7,7	8,7±13,3	16,9±28,7	0,935	0,290	0,626
MCP-1	0,3±0,5	0,6±1,7	1,7±2,8	0,515	0,290	0,061
MIP-1 α	0,7±0,6	1,9±2,2	3,4±4,4	0,329	0,174	0,684
MIP-1 β	1,0±1,2	1,3±1,5	7,0±11,6	0,329	0,096	0,290
CCR1	7,1±6,8	22,6±17,0	28,9±17,7	0,009	0,010	0,290
CCR2	10,7±9,9	18,6±18,3	21,5±11,9	0,193	0,096	0,371
CCR3	6,1±8,0	22,0±24,2	23,5±15,6	0,028	0,010	0,569
CCR5	5,0±5,3	24,2±23,0	27,8±14,1	0,003	0,001	0,464
Гепатобиоптат						
RANTES	5,5±7,2	5,1±8,9	3,7±4,2	0,807	0,762	0,935
MCP-1	1,6±3,0	4,5±7,3	7,7±6,1	0,371	0,002	0,035
MIP-1 α	1,6±1,8	3,1±4,4	1,8±2,2	0,569	0,880	0,684
MIP-1 β	5,5±6,2	5,2±7,9	11,2±11,3	0,515	0,226	0,143
CCR1	23,1±9,3	24,8±16,2	19,8±15,8	0,935	0,290	0,371
CCR2	27,6±14,6	23,6±13,7	20,7±18,8	0,464	0,290	0,371
CCR3	17,6±16,5	20,7±16,1	16,9±15,5	0,626	0,650	0,464
CCR5	12,9±10,1	22,4±17,3	11,9±10,3	0,143	1,000	0,143

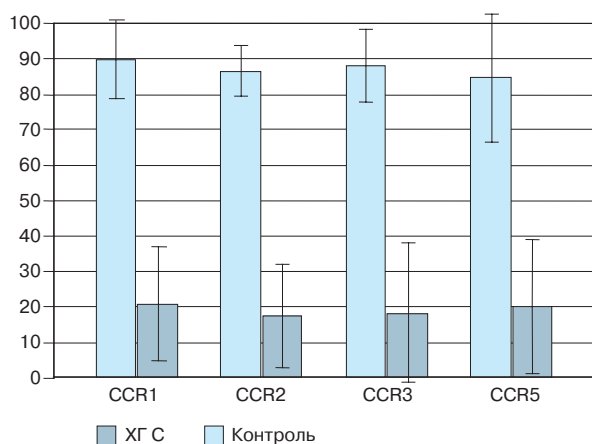


Рис. 1. Содержание мРНК хемокиновых рецепторов в крови у пациентов с хроническим гепатитом С по сравнению с таковыми в контроле ($p < 0,001$)

тере с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0»: использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и корреляционный анализ Спирмена при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

На основании морфологического исследования гепатобиоптатов всех пациентов с ХГ С

распределили на следующие группы:

- по активности патологического процесса в печени – минимальная (A1, $n=8$) и слабо выраженная (A2, $n=13$);

- по стадии процесса – слабый фиброз (F1, $n=5$), умеренный фиброз (F2, $n=11$), тяжелый фиброз (F3, $n=5$).

Значения показателей экспрессии мРНК хемокинов и их рецепторов в крови и печени на различных

стадиях ХГ С представлены в табл. 2.

Уровни содержания CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5 в опытной группе были достоверно снижены по сравнению с таковыми у здоровых лиц: $p=1,5 \times 10^{-8}$, $1,5 \times 10^{-8}$, $6,1 \times 10^{-8}$, $1,8 \times 10^{-7}$ соответственно (рис. 1). Вместе с тем обращало внимание статистически достоверное нарастание к поздним стадиям болезни экспрессии мРНК хемокина MCP-1 в крови и ткани печени, а также рецепторов CCR1, CCR3 и CCR5 в крови.

Уровень мРНК MCP-1 в ткани печени имел достоверную тенденцию к нарастанию в зависимости от степени фиброза (табл. 2, рис. 2). Уровень экспрессии гена MCP-1 в печени при ХГ С достоверно превышал таковой в периферической крови ($p=0,032$). Экспрессия CCR1, CCR3, CCR5 в крови также повышалась с выраженностью фиброза. Однако достоверными различия были только между стадиями F1 и F2.

При анализе экспрессии мРНК у пациентов с различной активностью патологического процесса в

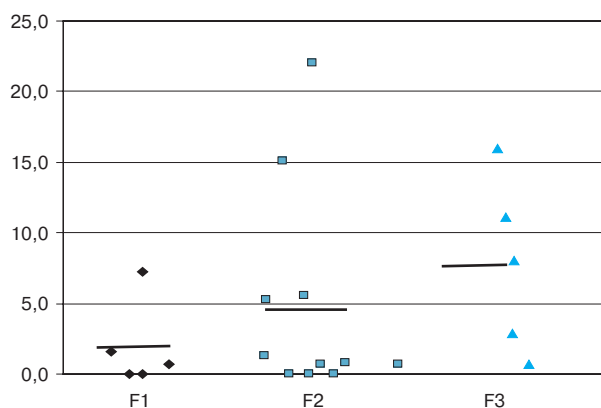


Рис. 2. Содержание мРНК MCP-1 в ткани печени в зависимости от степени фиброза (линией отмечена медиана)

Таблица 3. Экспрессия мРНК хемокинов и их рецепторов в крови и печени в зависимости от активности патологического процесса при хроническом гепатите С, у. е. (метод Манна-Уитни, $\bar{x} \pm \sigma$)

Показатель	A1	A2	p
Кровь			
RANTES	9,1±12,6	10,4±19,2	0,626
MCP-1	0,2±0,4	1,1±2,2	0,188
MIP-1 α	0,9±0,7	2,6±3,2	0,262
MIP-1 β	1,4±1,3	3,4±7,4	0,661
CCR1	7,5±5,2	27,8±16,4	<0,001
CCR2	6,4±3,4	23,8±15,6	<0,001
CCR3	3,8±4,2	25,7±21,7	<0,001
CCR5	5,4±3,6	29,4±19,6	<0,001
Гепатобиоптат			
RANTES	5,6±6,0	4,8±8,1	0,188
MCP-1	3,9±5,5	4,9±6,9	0,380
MIP-1 α	2,0±2,1	2,8±4,1	0,961
MIP-1 β	7,0±6,2	6,6±9,6	0,242
CCR1	27,0±11,9	21,1±15,2	0,051
CCR2	27,9±14,4	21,2±14,7	0,088
CCR3	19,9±16,4	18,4±15,1	0,770
CCR5	18,9±14,8	17,1±14,7	0,661

печени (табл. 3) выявлены статистически значимые отличия уровней всех изученных в крови рецепторов к хемокинам. У пациентов с минимальной активностью уровень содержания мРНК CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5 в крови был достоверно ниже, чем при слабовыраженной активности.

Выявленные ассоциации позволили предположить, что значение хемокинов и их рецепторов в пато-

морфогенезе ХГ С в большей степени связано с выраженностью экспрессии мРНК в клетках крови, чем в ткани печени. Вероятно, это косвенно отражает превалирование системного иммунного ответа над местным в патогенезе хронической HCV-инфекции.

Далее была проанализирована взаимосвязь основных морфологических показателей с экспрессией мРНК хемокинов и их рецепторов

(табл. 4). Фиброз и индекс гистологической активности (ИГА) коррелировали в большей степени с выраженностью экспрессии мРНК рецепторов хемокинов в клетках крови (рис. 3, 4). Данное обстоятельство косвенно свидетельствовало о параллельной аутокринной стимуляции лимфоцитов и моноцитов крови и нарастании активности патологического процесса в печени по мере прогрессирования болезни и указывало на возможную взаимосвязь выявленных ассоциаций.

Необходимо также отметить, что выявленные корреляции выраженности экспрессии MCP-1 в ткани печени с ИГА и стадией болезни (рис. 5) косвенно отражали нарастание «вклада» тканевых макрофагов (клеток Купфера) в патоморфогенез ХГ С.

Анализ ассоциаций выраженности экспрессии мРНК хемокинов и их рецепторов с основным морфологическим признаком апоптоза гепатоцитов – *тельцами Каунсилмена* – показал, что для пациентов, имеющих этот показатель, характерны более высокие значения мРНК CCR1, CCR3 и CCR5, то есть рецепторов к RANTES, который является хемокином аутокринной стимуляции Т-лимфоцитов. Данные различия подтверждают тот факт, что через Т-клетки, преимущественно цитотоксические лимфоциты, и осуществляются основные механизмы активации апоптоза гепатоцитов при ХГ С.

Обсуждение результатов исследования

Установленные взаимосвязи между экспрессией мРНК хемокинов и их рецепторов с основными морфологическими проявлениями ХГ С позволили раскрыть некоторые иммунопатогенетические механизмы течения HCV-инфекции. В частности, полученные данные косвенно свидетельствовали о доминировании системного иммунного ответа над местным, о сильной взаимосвязи экспрессии мРНК рецепторов

Таблица 4. Корреляционный анализ взаимосвязей экспрессии хемокинов и их рецепторов со степенью активности патологического процесса и стадией фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С (метод Спирмена)

Показатель	Фиброз		ИГА	
	R	p	R	p
Кровь				
RANTES	0,18	0,248	0,01	0,949
MCP-1	0,21	0,176	0,06	0,715
MIP-1 α	0,23	0,136	0,13	0,415
MIP-1 β	0,36	0,015	0,12	0,450
CCR1	0,45	0,002	0,62	0,8\times10⁻⁵
CCR2	0,29	0,054	0,56	0,4\times10⁻⁵
CCR3	0,22	0,148	0,42	0,005
CCR5	0,52	0,2\times10⁻³	0,63	0,4\times10⁻⁵
Гепатобиоптат				
RANTES	0,06	0,680	-0,01	0,957
MCP-1	0,45	0,002	0,37	0,013
MIP-1 α	0,12	0,434	0,06	0,694
MIP-1 β	0,17	0,265	0,13	0,388
CCR1	-0,09	0,546	-0,10	0,534
CCR2	-0,21	0,168	-0,13	0,395
CCR3	-0,03	0,859	0,05	0,771
CCR5	0,04	0,779	0,07	0,674

хемокинов с активностью патологического процесса и стадией болезни, о нарастании «вклада» клеток Купфера в выраженность воспаления в печени к поздним стадиям. Указанные обстоятельства позволяют раскрыть некоторые аспекты иммунопатогенеза ХГ С.

Результаты исследования сви-

детельствуют, что содержание мРНК MCP-1 в ткани печени является показателем, отражающим выраженность фиброза и активность воспалительного процесса. Вероятно, что одним из первых событий в развитии ХГ С является повышение активности MCP-1 (местный ответ), после чего развивается

системная реакция в виде повыше- нии экспрессии мРНК CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5 клетками перифери- ческой крови. Активность синтеза мРНК перечисленных рецепторов к хемокинам растет по мере про- грессирования воспалительного процесса (табл. 3).

Вместе с тем обращает внима- ние резко сниженный уровень экс- прессии мРНК у пациентов с ХГ С по сравнению с таковым в контро- ле (рис. 4).

Возможно, это отражает не- благоприятный преморбидный фон, предшествующий развитию ХГ С. В наших предыдущих исследо- ваниях было обнаружено, что в плазме крови пациентов с 1b-ге- нотипом HCV наблюдается повышен- ное содержание мРНК RANTES и MIP-1 β по сравнению с нормой и другими генотипами вируса [2].

При хронической HCV-инфек- ции прямое цитопатическое дейст- вие вируса на ткань печени выра- жено незначительно. Кровоснаб- жение печени имеет ряд физиоло- гических особенностей: наличие депо крови, кровотоков, осуществля- емый как через портальную вену, так и через печеночную артерию, образующий синусоидальную со- судистую структуру.

Эндотелиальные клетки печени (ЭКП) отличаются наличием пор в межклеточных промежутках и от- сутствием базальной мембраны,

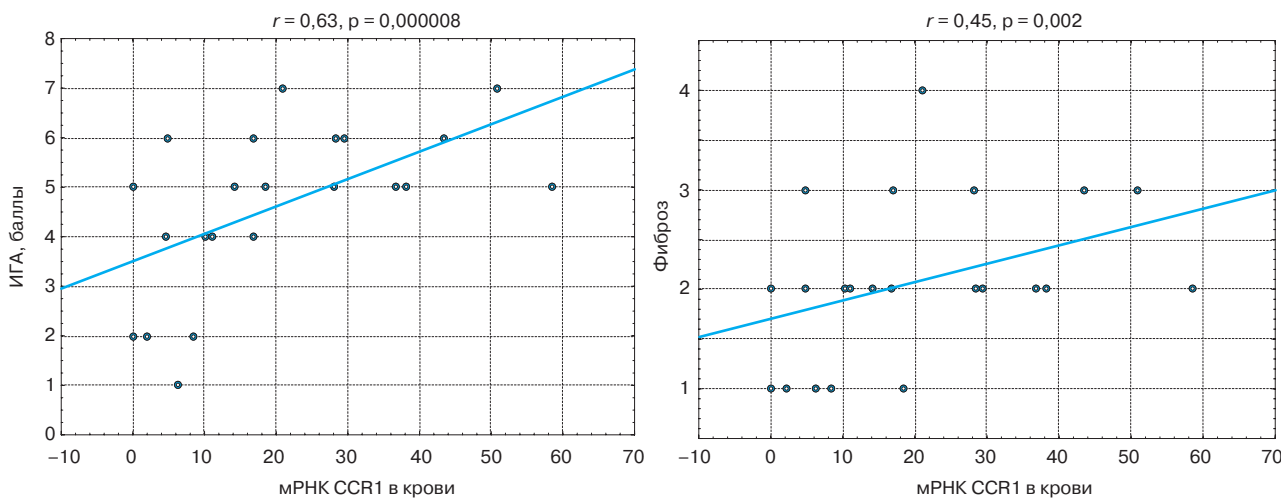


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между экспрессией мРНК CCR1 и гистологическими проявлениями хронического гепатита С (ИГА и фиброз)

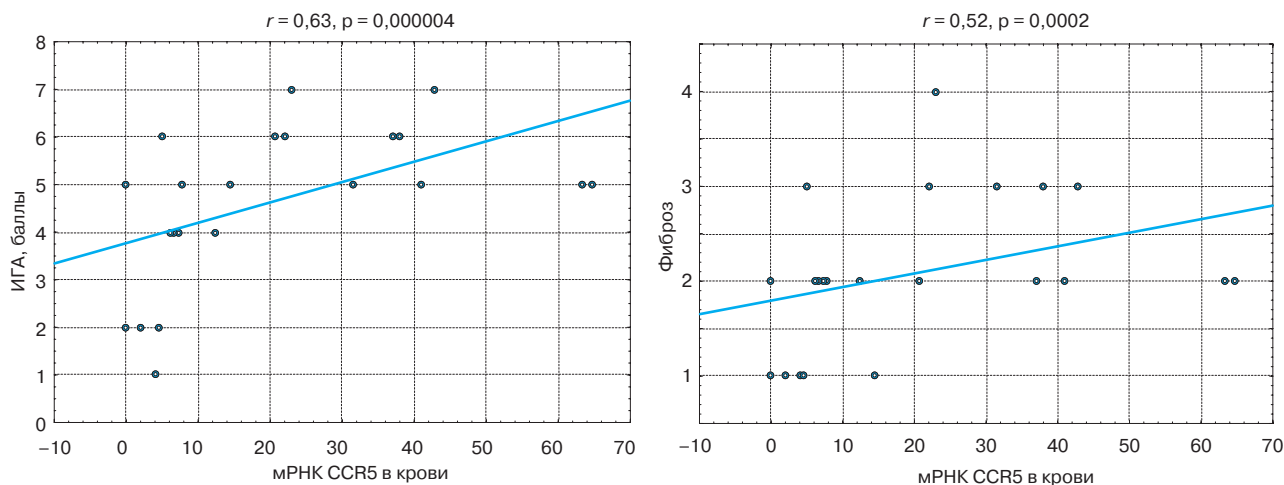


Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи между экспрессией CCR5 и гистологическими проявлениями хронического гепатита С (фиброз и ИГА)

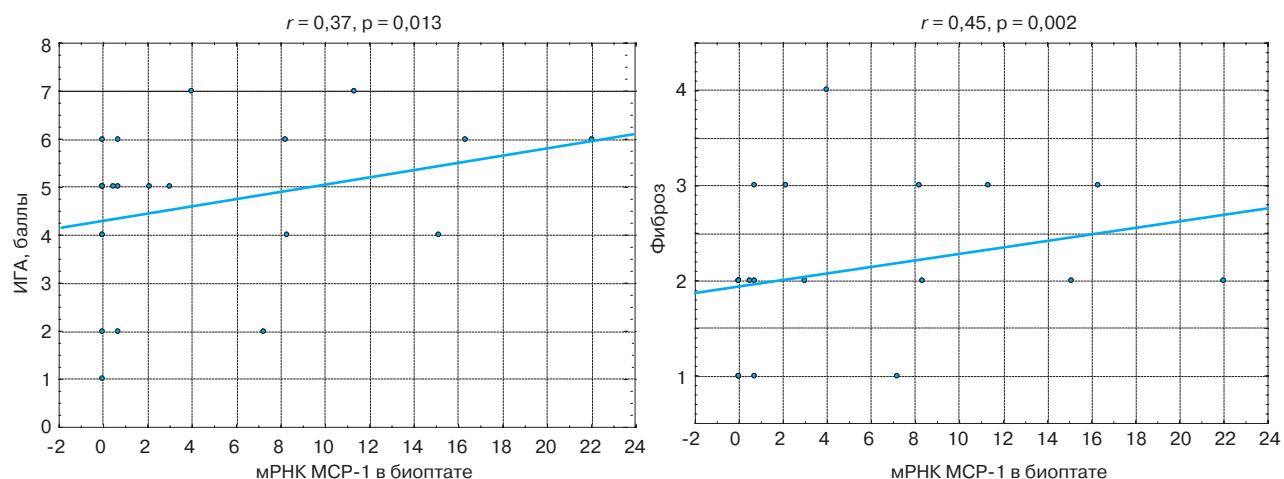


Рис. 5. Взаимосвязь между экспрессией MCP-1 в биоптате и гистологическими проявлениями хронического гепатита С (ИГА и фиброз)

что способствует трансэндотелиальной миграции лимфоцитов и контакту растворимых и поверхностных антигенов с клетками печеночной паренхимы.

В нашем исследовании содержание мРНК хемокиновых рецепторов CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5 в клетках периферической крови было достоверно выше в группе с большим ИГА. Вероятно, что повышенная экспрессия мРНК хемокиновых рецепторов клетками периферической крови способствует в процессе кровоснабжения печени повреждению печеночной паренхимы цитотоксическими Т-лимфоцитами как прямым цитолитическим действием, так и опосредованно через систему Fas/FasL.

По данным А. Warren и соавт.

[19], наивные CD8⁺-лимфоциты, проходя через эндотелий печени, приобретают активированный статус. Исследование S. Edwards и соавт. [16] демонстрирует, что совместное культивирование гепатоцитов и эндотелиальных клеток печени повышает экспрессию гепатоцитами молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина.

Таким образом, эндотелий печени обладает свойствами активировать и клетки печени, и лимфоциты, что в процессе хронического воспаления служит фактором, поддерживающим патологический процесс.

А. Karrar и соавт. [17] изучали роль ЭКП в регуляции апоптоза активированных Т-лимфоцитов. Результаты исследования показали,

что смешанное культивирование Т-лимфоцитов и ЭКП приводило к апоптозу только активированные Т-лимфоциты, не затрагивая наивные Т-клетки, что опосредовалось индукцией каспаз 3 и 8, а также проапоптогенного белка Bak. Подобные эффекты вместе с процитированными данными демонстрируют многогранную роль ЭКП при взаимодействии с иммунной системой, которая проявляется как в поддержании толерантности в норме, так и при патологических условиях в активации Т-лимфоцитов.

По данным J. Nattermann и соавт. [18], в биоптатах печени пациентов с ХГ С отмечено повышенное по сравнению с таковыми у здоровых (контроль) содержание CCR5-позитивных дендритных клеток. На

основании дополнительных исследований *in vitro* авторы сделали вывод о HCV-индуцированной внутрипеченочной продукции RANTES, что способствует, по их мнению, привлечению и созреванию дендритных клеток при ХГ С через соответствующий рецептор (CCR5).

Вовлеченность системы хемокинов в патологический процесс при

ХГ С иллюстрирует исследование S. Hellier и соавт. [19]. Они изучали роль генных полиморфизмов RANTES и CCR5 в портальном воспалении при ХГ С. Показано, что генные варианты $\delta 32$ (CCR5) и -403 (RANTES) ассоциированы с меньшей выраженностью портального воспаления при ХГ С.

В заключение можно сказать, что исходя из полученных нами данных степень повреждения печеночной паренхимы при ХГ С обусловлена внутрипеченочной экспрессией мРНК MCP-1, а также выраженностью синтеза мРНК хемокиновых рецепторов CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5 иммунокомпетентными клетками периферической крови.

Список литературы

1. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2003. – 192 с.
2. Сысоев К.А., Морозова Е.Б., Чухловин А.Б. и др. Экспрессия мРНК хемокинов у пациентов с различными генотипами вируса гепатита С // Мед. иммунол. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 339.
3. Тотолян А.А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5 – С. 7–15.
4. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: Т. 1. Нейтрофилы; Т. 2. Моноциты / Макрофаги. – СПб: Наука, 2000. – 231 с.
5. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы: Т. 3 Лимфоциты; Т. 4. Базофилы и тучные клетки; Т. 5. Эозинофилы. – СПб: Наука, 2001. – 390 с.
6. Черных Е.Р., Старостина Н.М., Леплина О.Ю. и др. Цитокиновый профиль у больных хроническими вирусными гепатитами с фиброзом и циррозом печени // Мед. иммунол. – 2006. – Т. 8, № 6. – С. 539–546.
7. Apolinario A., Majano P., Alvarez-Perez E. и др. Increased Expression of T Cell Chemokines and Their Receptors in Chronic Hepatitis C: Relationship With the Histological Activity of Liver Disease // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2861–2870.
8. Baggiolini M., Dewald B., Moser B. Human chemokines: an update // Annu. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 15. – P. 675–705.
9. Baggiolini M., Dewald B., Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines – CXC and CC chemokines // Adv. Immunol. – 1994. – Vol. 55. – P. 97–179.
10. Boisvert J., Kunkel E.J., Campbell J.J. et al. Liver-infiltrating lymphocytes in end-stage hepatitis C virus: subsets, activation status, and chemokine receptor phenotypes // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 67–75.
11. Edwards S., Lalor P.F., Nash G.B. et al. Lymphocyte traffic through sinusoidal endothelial cells is regulated by hepatocytes // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 451–459.
12. Freeman A.J., Pan Y., Harvey C.E. et al. The presence of an intrahepatic cytotoxic T lymphocyte response is associated with low viral load in patients with chronic hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 349–356.
13. Giuggio V.M., Bonkovsky H.L., Rothman A.L. Evolution of the intrahepatic T cell repertoire during chronic hepatitis C virus infection // Viral. Immunol. – 2005. – Vol. 18. – P. 179–189.
14. Hellier S., Frodsham A.J., Hennig B.J. et al. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 1468–1476.
15. Kamar N., Rostaing L., Sandres-Saune K. et al. Intrahepatic Cytokine Profile in Renal Transplant Patients Infected by Hepatitis C Virus // J. Med. Virol. – 2005. – Vol. 76. – P. 482–488.
16. Karrar A., Broome U., Uzunel M. et al. Human liver sinusoidal endothelial cells induce apoptosis in activated T cells: a role in tolerance induction // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 243–252.
17. Nattermann J., Nischalke H.D., Feldmann G. et al. Binding of HCV E2 to CD81 induces RANTES secretion and internalization of CC chemokine receptor 5 // J. Viral. Hepat. – 2004. – Vol. 11. – P. 519–526.
18. Nischalke H., Nattermann J., Fischer H. et al. Semiquantitative analysis of intrahepatic CC-chemokine mRNAs in chronic hepatitis C // Med. Inflammat. – 2004. – Vol. 13. – P. 357–359.
19. Warren A., Le Couteur D.G., Fraser R. et al. T lymphocytes interact with hepatocytes through fenestrations in murine liver sinusoidal endothelial cells // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 1083–1085.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-07:616-008.921.4)-074

Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.В. Маев¹, А.С. Трухманов², И.Ю. Малышев³, Н.В. Черемушкина¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета,

² кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

³ кафедра патологической физиологии Московского государственного медико-стоматологического университета)

Цель работы. Исследование взаимосвязи метаболизма оксида азота с развитием и прогрессированием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материал и методы. Проведено исследование содержания конечных метаболитов оксида азота – нитрата и нитрита в крови и моче у пациентов с *неэрозивной* (НЭРБ) и *эрозивной рефлюксной болезнью* (ЭРБ) в сравнении с таковыми в контрольной группе здоровых добровольцев.

Полученные результаты. Отмечены статистически более высокие цифры исходной концентрации нитритов плазмы у пациентов с ЭРБ – $44,78 \pm 1,1$ мкмоль/л ($p < 0,01$), чем в контрольной группе и группе больных НЭРБ. Самые высокие уровни этого показателя выявлены в группе больных с РЭ III степени ($49,06 \pm 1,8$ мкмоль/л). Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между длительностью заболевания и концентрацией нитритов плазмы крови у больных НЭРБ и у больных ЭРБ. У пациентов с НЭРБ уровень нитритов в моче был достоверно выше ($128,63 \pm 6,54$ мкмоль/л, $p < 0,05$), чем в контрольной группе ($62,52 \pm 4,51$ мкмоль/л). У больных ЭРБ этот показатель был также достоверно выше, чем в контрольной группе, и составил $147,89 \pm 8,36$ мкмоль/л. Выявлена сильная положительная корреляционная связь суточного выделения нитритов с мочой и длительностью заболевания ($r = 0,75$, $p < 0,01$).

Выводы. У пациентов с НЭРБ и ЭРБ возрастает синтез оксида азота, метаболиты которого являются в повышенном количестве в крови и моче. Зависимость показателей метаболизма оксида азота от длительности заболевания, выраженности клинических проявлений ГЭРБ и степени повреждения слизистой оболочки пищевода указывает на его значение в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, оксид азота, нитриты.

Nitric oxide metabolism at gastroesophageal reflux disease

I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov, I.Yu. Malyshev, N.V. Cheremushkina

Aim: to investigate interrelation of metabolism of nitric oxide with development and progression of gastroesophageal reflux disease.

Methods: original investigation of final metabolites of nitric oxide contents – nitrate and nitrite in blood and urine in patients with *non-erosive* (NERD) and *erosive reflux disease* (ERD) in comparison to control group of healthy volunteers was carried out.

The received results: significantly higher levels of basal concentration of serum nitrites in patients with ERD – $44,78 \pm 1,1$ mcmol/l ($p < 0,01$) in comparison to those of control group and NERD patients were registered. The high levels of this parameter was revealed in patients with III stage of RD ($49,06 \pm 1,8$ mcmol/l). Moderate positive correlation between duration of disease and serum nitrites concentration in patients with NERD and in patients with ERD was revealed. At NERD patients the level of nitrites in urine was significantly higher ($128,63 \pm 6,54$ mcmol/l, $p < 0,05$), than in control group ($62,52 \pm 4,51$ mcmol/l). At patients with ERD this feature was also significantly higher, than in control group, that is $147,89 \pm 8,36$ mcmol/l. Strong positive correlation of 24-hour urine excretion of nitrites to duration of disease ($r = 0,75$, $p < 0,01$) was revealed.

Conclusions: nitric oxide production increases in patients with NERD and ERD, its metabolites are detected in elevated amount in blood and urine. The relation of nitric oxide metabolism scores to duration

of disease, severity of clinical manifestations of GERD and degree of esophageal mucosa damage indicates its significance in pathogenesis of disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, nitric oxide, nitrites.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как хроническая патология в гастроэнтерологии по праву считается «болезнью XXI века». Ее распространенность с каждым годом возрастает, увеличивается и число таких осложнений, как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода. ГЭРБ значительно снижает качество жизни, вызывая проблемы со сном, раздражительность, нервные расстройства, мешает заниматься спортом и принимать пищу [9]. Остаются не до конца понятными механизмы патогенеза, в частности влияния оксида азота (NO) на развитие и прогрессирование ГЭРБ.

Установлено, что NO является основным медиатором релаксации гладких мышц желудочно-кишечного тракта, иннервируемых нитрергическими нервами. Имеются экспериментальные данные о влиянии нитрергического звена регуляции на развитие моторных нарушений тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), который играет ведущую роль в патогенезе ГЭРБ [7, 8, 12].

Расслабление пищевода и НПС осуществляется за счет неадренергической нехолинергической иннервации (NANC), где NO является главным медиатором, высвобождающимся из NANC-нейронов межмышечного сплетения [10, 14, 15]. NO синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина синтазой NO (NOS), которая присоединяет кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина с участием основного кофактора NADPH и ионов кальция.

Стимуляция нейронов сопровождается увеличением активности NOS и выделением NO. Проникнув в мышечные слои, NO свя-

зывается с гемовой группой фермента гуанилатциклазы, ответственной за синтез вторичного мессенджера, – циклического гуанозин-3,5-монофосфата (цГМФ). Активность гладкомышечных клеток прямо пропорционально зависит от концентрации цитозольного кальция [2]. Увеличение уровня внутриклеточного кальция способствует соединению нитей актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Активация гуанилатциклазы приводит к увеличению содержания цГМФ, который снижает уровень внутриклеточного кальция, способствуя ослаблению НПС [4, 6, 10].

Проведение исследований, посвященных оценке роли NO в регуляции моторики пищевода, представляется необходимым в целях углубления знаний патогенеза ГЭРБ для новых возможностей выделения объективных клинических и диагностических критериев, которые могут способствовать оптимизации лечения данной патологии.

Цель работы заключалась в исследовании взаимосвязи метаболизма NO с развитием и прогрессированием ГЭРБ.

Материал и методы исследования

С целью изучения роли особенностей метаболизма NO при

ГЭРБ нами исследовано содержание конечных метаболитов NO – нитрата и нитрита в крови и моче. Для решения поставленных задач обследовали 79 человек в возрасте от 22 до 66 лет (средний – 44,1±2,0 года), из них 49 (62%) мужчин и 30 (38%) женщин.

Критериями включения пациентов в исследование являлись жалобы на изжогу 2 раза в неделю и более или выявление при ЭГДС признаков поражения пищевода (катарального воспаления, эрозивного повреждения). Контрольную группу составили 9 практически здоровых добровольцев – 6 мужчин и 3 женщины. Их средний возраст – 42,0±2,1 года.

При обследовании у 41 (51,9%) пациента выявлена неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), у 38 (48,1%) – эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ) разной степени выраженности по классификации Savary–Miller, у 16 (42,1%) выявлен рефлюкс-эзофагит (РЭ) I степени тяжести, у 12 (31,6%) – II степени, у 10 (26,3%) – III степени.

Средний возраст больных НЭРБ составил 46,6±2,0 года, больных ЭРБ – 50,1±1,3 года. Все пациенты в группах были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Длительность ГЭРБ определялась по времени возникновения характерных жалоб. Средняя ее продолжительность у больных

Таблица 1. Распределение больных в группах по возрасту и полу, абс. число (%)

Группа	Пол	Возраст, лет					Итого
		20–29	30–39	40–49	50–59	60 и старше	
НЭРБ	Муж.	7 (11,86)	3 (5,0)	8 (13,6)	5 (8,4)	3 (5,0)	26 (27,0)
	Жен.	4 (10,8)	4 (10,8)	3 (8,1)	3 (8,1)	1 (2,7)	15 (15,6)
ЭРБ	Муж.	2 (3,4)	4 (6,8)	3 (5,0)	5 (8,4)	8 (13,6)	22 (22,9)
	Жен.	2 (5,4)	1 (2,7)	2 (5,4)	10 (27,0)	1 (2,7)	16 (16,7)
Всего ...		15 (19,0)	12 (15,2)	16 (20,3)	23 (29,0)	13 (16,5)	79 (100,0)

Таблица 2. Распределение больных по степени рефлюкс-эзофагита в зависимости от длительности болезни, абс. число (%)

Стадия РЭ	Впервые установлен диагноз	Менее 2 лет	2–4 года	5–9 лет	10 лет и более	Средняя длительность болезни, лет
I	7 (18,4)	5 (13,2)	2 (5,3)	1 (2,6)	–	2,75±0,70
II	1 (2,6)	2 (5,3)	4 (13,5)	3 (7,9)	1 (2,6)	5,45±1,00
III	–	–	4 (13,5)	5 (13,1)	3 (7,9)	7,14±1,20*
Всего ...	8 (21)	7 (13,2)	10 (26,3)	9 (23,7)	4 (10,5)	5,4±0,5

* Показатель достоверно отличается от показателей других групп (p<0,05).

Таблица 3. Концентрация нитритов плазмы при различной продолжительности гастроэзофагеальной болезни, мкмоль/л

Группа	Менее 2 лет	2–4 года	5–9 лет	10 лет и более
НЭРБ	34,14±2,40	34,70±1,41	41,90±2,80*	45,14±2,30*
ЭРБ	38,25±2,30	42,40±1,10	42,20±2,90	51,53±2,10*

* Показатель достоверно отличается от показателя при длительности заболевания менее 2 лет (p<0,05).

НЭРБ составила 3,6±0,4 года, а у пациентов с ЭРБ – 5,4±0,5 года. Статистически это достоверно больше (p<0,05), чем при НЭРБ.

Распределение больных по степени повреждения слизистой оболочки пищевода в зависимости от длительности болезни представлено в табл. 2.

Из представленных данных видно, что длительность болезни у больных РЭ III степени тяжести 7,14±1,2 года, что достоверно больше его продолжительности в группах РЭ I и РЭ II (2,8±0,7 и 5,5±1,0 года соответственно) и отражает данные литературы о взаимосвязи продолжительности заболевания и прогрессирования ГЭРБ.

Для изучения метаболизма NO у всех больных и в контрольной группе определяли концентрацию нитритов в плазме крови и суточную (дневная + ночная) экскрецию нитритов с мочой. Конечными продуктами обмена NO в организме являются его стабильные метаболиты – нитрит-анион (NO₂) и нитрат-анион (NO₃), представленные в сыворотке крови в основном нитратами, поскольку нитриты легко окисляются (более 95% в течение 1 ч) [2, 5]. Количество этих продуктов в плазме

крови может служить индексом образования NO в организме при условии исключения всех внешних источников нитратов, прежде всего поступающих с пищей.

Основными источниками нитратов в пище являются термически обработанные мясо, рыба, листовые овощи, корнеплоды, маринады, пиво, вино, квас, колбасы и копчености [3, 5]. Время полувыведения из организма поступивших нитратов составляет 6 ч, адекватным подходом с точки зрения устранения влияния принимаемой пищи представляется забор крови утром натощак после низ-

контратного завтрака [5]. Анион NO₂ выводится из организма преимущественно (95%) с мочой [1, 13].

Таким образом, величина экскреции NO₂ отражает количество NO, синтезируемого организмом человека.

Всем обследуемым после установления диагноза и до начала терапии производили забор крови утром натощак с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Плазму получали центрифугированием цельной крови при 3000 об./мин в течение 15 мин и депротеинизировали путем добавления 1/20 объема ZnSO₄ в концентрации 300 г/л. После центрифугирования при комнатной температуре (15 мин при 3000 об./мин) в супернатанте проводили восстановление нитратов до нитритов (реактив Грисса детектирует только NO₂) с помощью редулятора нитратов [3] в присутствии 0,5 М NH₄OH, pH 9,0 в качестве буфера (отношение объема плазмы к объему буфера 9:1).

После восстановления аликвоту плазмы смешивали с равным объемом реактива Грисса (1% – сульфаниламид, 0,1% – нафтилендиамид, 2,5% – фосфорная кислота), инкубировали 10 мин при комнатной температуре для развития окраски и измеряли интенсивность поглощения спектрофотометрически при 540 нм. Концентрацию нитритов определяли по калибровочной кривой (5–50 мкМ NaNO₂).

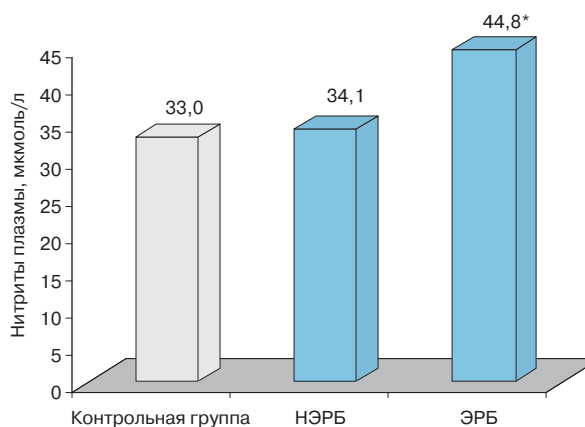


Рис. 1. Концентрация плазменного уровня нитритов в группах: * – показатель отличается от показателя в контрольной группе (p<0,01)

Таблица 4. Уровень экскреции нитритов с мочой у больных с различной выраженностью (степенью) рефлюкс-эзофагита, ($\bar{x} \pm m_x$)

Экскреция	Степень РЭ		
	I	II	III
Суточная, мкмоль/сут	140,64±6,12	159,11±6,32	170,53±4,02*
Дневная, мкмоль/л	42,42±3,02	49,06±5,23	50,66±4,15
Ночная, мкмоль/л	98,22±7,11	110,05±9,18	119,87±6,52*

* Показатель достоверно отличается от показателя в группе с РЭ I степени ($p < 0,05$).

Таблица 5. Экскреция нитритов за сутки при различной длительности болезни

Экскреция	Длительность болезни, лет			
	Менее 2	2-4	5-9	10 и более
Суточная, мкмоль/сут	63,42±4,18	81,09±7,51	120,04±6,15**	174,47±5,02*
Дневная, мкмоль/л	30,46±3,25	30,87±2,5	27,32±3,33	59,62±4,04*
Ночная, мкмоль/л	32,96±5,31	50,22±5,68	92,72±6,74**	114,85±5,51*

* Показатель достоверно отличается от показателя при длительности болезни менее 2 лет ($p < 0,01$);

** Показатель достоверно отличается от показателя при длительности болезни менее 2 лет ($p < 0,05$).

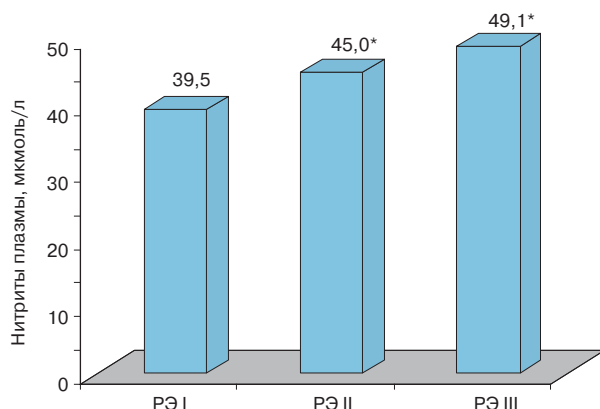


Рис. 2. Концентрация плазменного уровня нитритов при различной степени рефлюкс-эзофагита: * – показатель отличается от показателя при рефлюкс-эзофагите I степени ($p < 0,05$)

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень нитритов плазмы крови в контрольной группе составил $33,01 \pm 0,90$ мкмоль/л и был близок к таковому у больных НЭРБ – $34,07 \pm 1,30$ мкмоль/л. Статистически более высокая исходная концентрация нитритов оказалась у пациентов с ЭРБ – $44,78 \pm 1,10$ мкмоль/л ($p < 0,01$) в сравнении с

таковой в контрольной группе и у больных НЭРБ (рис. 1).

При изучении взаимосвязи концентрации нитритов плазмы крови и степени РЭ отмечены наиболее высокие уровни у больных РЭ III степени ($49,06 \pm 1,80$ мкмоль/л), что статистически достоверно выше, чем у пациентов с РЭ I степени ($39,47 \pm 2,30$ мкмоль/л, $p < 0,05$). При РЭ II этот показатель составил $45,02 \pm 1,73$ мкмоль/л, что статистически достоверно ($p < 0,05$) отли-

чалось от показателя при РЭ I степени (рис. 2).

Выявлены нарастание уровня концентрации нитритов с увеличением длительности болезни и достоверные отличия (при $p < 0,05$) от значений при длительности заболевания 10 лет и более (при НЭРБ концентрация нитритов плазмы составляла $45,14 \pm 2,3$ мкмоль/л, при ЭРБ – $51,53 \pm 2,1$ мкмоль/л) с уровнем показателя при длительности заболевания менее 2 лет: при НЭРБ – $34,14 \pm 2,40$ мкмоль/л, при ЭРБ – $38,25 \pm 2,30$ мкмоль/л (табл. 3).

Выявлена умеренная положительная корреляционная связь длительности болезни и концентрации нитритов плазмы крови у больных НЭРБ ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и ЭРБ ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Не найдено корреляции между данным показателем и выраженностью изжоги во всех обследуемых группах. Также не выявлено связи плазменного уровня нитритов с показателями суточного pH-мониторирования. Такое отсутствие взаимосвязи может быть обусловлено динамичностью уровня нитритов плазмы и зависимостью его от влияния многих факторов.

Таким образом, при ГЭРБ изменяется продукция NO в виде повышения концентрации его стабильных метаболитов (нитритов плазмы крови). Выявлено нарастание уровня концентрации нитритов с увеличением длительности болезни и со степенью изменений слизистой оболочки пищевода. В связи с простотой использования и быстрым получением результатов этот метод может использоваться для ориентировочной оценки напряженности нитроксидагической системы.

Исследование суточной экскреции нитритов с мочой показало повышение этого параметра и у больных НЭРБ, и у пациентов с ЭРБ по сравнению с таковой в контрольной группе. У пациентов с НЭРБ этот показатель был достоверно выше ($128,63 \pm 6,54$ мкмоль/л, $p < 0,05$), чем в контрольной группе ($62,52 \pm 4,51$ мкмоль/л), преимуще-

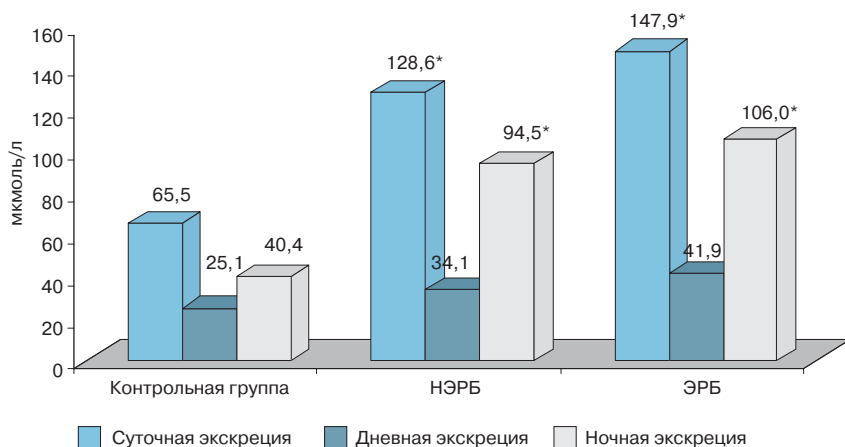


Рис. 3. Суточное выделение нитритов с мочой: * – показатель отличается от показателя в контрольной группе ($p < 0,05$)

ственно за счет повышения ночной экскреции ($94,52 \pm 5,51$ мкмоль/л).

У больных ЭРБ показатель суточной экскреции был также достоверно выше, чем в контрольной группе, и составил $147,89 \pm 8,36$ мкмоль/л ($p < 0,05$), превышал его в группе НЭРБ. Однако это различие было статистически не достоверным. Повышение суточной экскреции нитритов при ЭРБ происходило также преимущественно за счет увеличения ночного выделения ($106,02 \pm 4,84$ мкмоль/л, в контрольной группе – $40,42 \pm 4,12$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Уровни дневной экскреции нитритов достоверно не отличались, но оказались самыми высокими в группах больных ЭРБ ($41,87 \pm 5,91$ мкмоль/л), и НЭРБ – $34,11 \pm 7,02$ мкмоль/л, а в контрольной группе – $25,1 \pm 5,59$ мкмоль/л (рис. 3).

При оценке уровня суточного количества нитритов в моче при различной выраженности РЕ у пациентов с эзофагитом III степени данный показатель превышал аналогичные показатели в группах с менее выраженной эндоскопической картиной болезни и составил: $170,53 \pm 4,02$ мкмоль/сут – при РЕ III степени, $159,11 \pm 6,32$ мкмоль/сут – при РЕ II, $140,64 \pm 5,12$ мкмоль/сут – при РЕ I. Также отмечено статистически достоверное увеличение ночной экскреции (табл.4) при РЕ III ($119,87 \pm 6,52$ мкмоль/л) в срав-

нении с ночной экскрецией при РЕ I ($98,22 \pm 7,11$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

При анализе экскреции нитритов с мочой в зависимости от длительности болезни отмечены различия этих показателей. При продолжительности болезни 10 лет и более выявлен достоверно более высокий уровень суточного выделения нитритов ($174,47 \pm 5,02$ мкмоль/сут), ночной и дневной экскреции ($114,85 \pm 5,51$ и $59,62 \pm 4,04$ мкмоль/л соответственно) в сравнении с этими показателями у больных с продолжительностью болезни менее 2 лет ($63,42 \pm 4,18$ мкмоль/сут – суточная экскреция, $32,96 \pm 5,31$ мкмоль/л – ночная, $30,46 \pm 3,25$ мкмоль/л – дневная).

У больных с длительностью болезни 5–9 лет также отмечены достоверно более высокие уровни суточного выделения нитритов ($120,04 \pm 6,15$ мкмоль/сут) и ночного выделения ($92,72 \pm 6,74$ мкмоль/л) в сравнении с таковыми у пациентов, у которых длительность болезни составила меньше 2 лет.

У больных с длительностью болезни 2–4 года суточная экскреция также превышала таковую у пациентов с наименьшей длительностью болезни и составила $81,09 \pm 7,51$ мкмоль/сут против $63,42 \pm 4,18$ мкмоль/сут (табл. 5).

Таким образом, увеличение суточного выделения нитритов с мочой происходило за счет усиления

ночной экскреции, что можно связать с влиянием вегетативного звена на регуляции в ночное время. Дневное выделение нитритов было сравнимым в группах с продолжительностью болезни менее 2 лет, 2–4 года и 5–9 лет ($30,46 \pm 3,25$, $30,87 \pm 2,5$ и $27,32 \pm 3,33$ мкмоль/л соответственно). И только у пациентов с длительностью анамнеза 10 лет и более отмечалось значимое увеличение дневной экскреции ($59,62 \pm 4,04$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Выявлена сильная положительная корреляционная связь суточного выделения нитритов с мочой с длительностью болезни ($r = 0,75$, $p < 0,01$).

При анализе взаимосвязи показателей экскреции нитритов с выраженностью изжоги умеренная корреляция выявлена у больных НЭРБ ($r = 0,43$, $p = 0,038$). В этой группе отмечалась наиболее сильная корреляционная связь суточной экскреции нитритов с показателями суточной рН-метрии: с общим числом рефлюксов и с общим временем с внутрипищеводным рН < 4 (соответственно $r = 0,86$, $p = 0,018$ и $r = 0,77$, $p = 0,034$).

У больных ЭРБ не выявлено корреляционной связи между степенью изжоги и суточной экскрецией нитритов. У пациентов с эзофагитом III степени выявлена взаимосвязь показателя суточной экскреции с общим временем при внутрипищеводном рН < 4 ($r = 0,42$, $p = 0,038$).

Таким образом, повышение суточного выведения нитритов с мочой характерно и для НЭРБ, и для ЭРБ. Отмечена тенденция к увеличению концентрации нитритов с нарастанием степени тяжести течения РЕ и при увеличении продолжительности болезни.

Корреляционные связи между показателями метаболизма NO и результатами обследования пациентов позволяют предположить патогенетическую значимость NO в развитии и прогрессировании ГЭРБ.

Список литературы

1. Виноградов Н.А., Журавлева И.А., Максимова Р.Ф. Выделение нитратов и нитритов с мочой при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 3. – С. 30–35.
2. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных состояний. – М.: Медпрактика-М, 2004. – С. 6–19.
3. Круглов С.В., Амелин В.Г., Ларионов Н.П. Редуктор нитратов // Офиц. бюл. Изобретения. Полезные приспособления. – 2000. – № 36. – Пат. № 2161303 от 27.12.2000.
4. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1997. – Т. 7, № 1. – С. 49–55.
5. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. лаб. диагн. – 2005. – № 6. – С. 15–17.
6. Руденко С.А. Влияние оксида азота на двигательную и секреторную функции желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – С. 15–38.
7. Стариков В.Н. Патогенетическое и клинко-диагностическое значение особенностей метаболизма оксида азота у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Дис. ...канд. мед. наук. – СПб, 2003. – С. 12–29.
8. Челур С.В., Стариков В.Н., Саблин О.А. Подходы к клинической оценке состояния нитроксидагической системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 1. – С. 116.
9. Armstrong D. Gastroesophageal reflux disease // Curr. Opin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 5, N 6. – P. 589–595.
10. Dantas R.O., Aprile L.R. Aging and esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease // Arg. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 43, N 2. – P. 107–111.
11. Koek G.H., Tack J., Sifrim D. et al. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 2033–2040.
12. Koturek J.W., Thor P., Lukashyk A. et al. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans // J. Physiol. Pharmacol. – 1997. – Vol. 48, N 2. – P. 201–209.
13. Pandolfino J.E., Zhang Q.G., Ghosh S.K. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, N 6. – P. 1725–1733.
14. Tanahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38, N 5. – P. 421–430.
15. Tomita R., Kurosu Y., Munakata K. Relationship between nitric oxide and non-adrenergic non-cholinergic inhibitory nerves in human lower esophageal sphincter // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91, N 1. – P. 65–74.

УДК 616.34-002-08

Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний кишечника

М.И. Секачева, П.В. Царьков

(Отделения колопроктологии ГУ РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН, Москва)

Комплексное лечение воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) должно обеспечиваться при совместной деятельности терапевтов и хирургов. В последние годы значительно изменились консервативная терапия, разработаны новые препараты, позволяющие при постоянном использовании во многих случаях добиться стойкой ремиссии воспалительного процесса. Кроме того, внедрение в практику особых хирургических приемов и совершенствование техники оперативных вмешательств позволяют избежать развития осложнений, улучшить качество жизни пациентов и проводить эффективную профилактику колоректального рака.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), лечение, профилактика осложнений.

The complex approach to inflammatory bowel diseases treatment

M.I. Sekacheva, P.V. Tsarkov

Complex treatment of inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease) should be provided as joint activity of physicians and surgeons. Recent years have revolutionized conservative therapy, the new drugs that provide in many cases persistent remission of inflammatory process at long-term application are developed. Moreover, introduction of special surgical maneuvers and improvement of surgical technique allow to avoid development of complications, improve quality of life of patients and provides effective prophylaxis of colorectal cancer.

Key words: inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis), treatment, prophylaxis of complications.



армакотерапия и оперативное вмешательство – основные возможности лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Большинство имеющихся лекарственных препаратов хотя и подавляют хроническое воспаление в кишечной слизистой оболочке, но по-прежнему не позволяют вылечить больных.

При язвенном колите (ЯК) радикальное хирургическое вмешательством устраняет сам источник заболевания. Однако вероятность послеоперационных осложнений ставит врача перед серьезным вы-

бором. При болезни Крона (БК) операция, как и лекарственные препараты, лишь «борется» с проявлениями заболевания, то есть носит паллиативный характер.

В данной статье представлена информация о современных лекарственных препаратах, особенностях их выбора и показаниях, а также о возможностях хирургического лечения ВЗК.

Лекарственная терапия

Консервативное лечение ВЗК зависит от их локализации, и препараты должны подбираться

исходя из индивидуальных особенностей пациента и его предпочтений. Индивидуализация режима лечения играет ключевую роль в терапии, так как обеспечивает высокую комплаентность больных и улучшает отдаленные результаты.

К основным препаратам терапии ВЗК относятся *аминосалицилаты, кортикостероиды, тиопурины, метотрексат, циклоспорин, инфликсимаб*. Помимо этого следует помнить о необходимости устранения боли, диареи, недостаточности микроэлементов (например, железа и витамина В₁₂). Желательно избегать применения нестероидных

противовоспалительных средств, так как они могут усиливать продукцию провоспалительных лейкотриенов, подавлять активность циклооксигеназы и, следовательно, «направлять» метаболизм по липооксигеназным путям.

Механизм высвобождения лекарственных средств особенно важен при лечении ВЗК. При использовании пероральных форм желательны минимальное системное всасывание и максимальная концентрация в стенке кишечника. В некоторых случаях это достигается благодаря созданию систем контролируемого и отсроченного высвобождения собственно лекарственного средства, а также применению биоадгезивных частиц.

Как правило, к пероральным формам добавляют местные средства: свечи действуют от прямой до изгиба сигмовидной ободочной кишки, а клизмы – от прямой кишки до селезеночного изгиба, иногда до нисходящей ободочной кишки.

Аминосалицилаты

Аминосалицилаты применяются в таблетированной форме, суспензиях, клизмах и свечах. Они воздействуют на эпителиальные клетки, модулируя высвобождение медиаторов воспаления, цитокинов и активных форм кислорода.

Поддержание ремиссии

Основная роль *сульфасалазина* и *5-АСА* заключается в поддержании ремиссии при ЯК. Все производные *5-АСА* демонстрируют

примерно одинаковую эффективность по сравнению с таковой сульфасалазина. Однако при метаанализе у сульфасалазина было обнаружено незначительное терапевтическое преимущество [20].

Целесообразность разработки *5-АСА* обусловлена лучшей переносимостью препарата: 80% больных из числа непереносящих сульфасалазин хорошо чувствуют себя при приеме месалазина, режимом приема – 2 раза в сутки (увеличивается комплаентность пациентов). Эффективность поддерживающей терапии в большей степени определяется строгим соблюдением режима лечения, в меньшей – химическими особенностями высвобождения препарата. Тем не менее при дистальных формах логичнее было бы назначать препараты с бактериальным расщеплением азотистой связи (табл. 1).

Поддерживающая терапия всеми формами *5-АСА* уменьшает риск развития колоректального рака на 75%, что имеет большое значение при распространенных формах ЯК [2].

Месалазин обладает меньшей эффективностью при поддержании ремиссии у пациентов с БК. Однако в дозе более 2 г он снижает частоту обострений после хирургических вмешательств, особенно после резекции тонкой кишки [5, 8].

Купирование обострения

Высокие дозы *5-АСА* (4 г/сут) оказались эффективнее плацебо при легких формах ЯК и БК. Метаанализ результатов лечения обост-

рения ЯК показал, что месалазин был в 2 раза эффективнее, чем плацебо, однако не превосходил по эффективности сульфасалазин [19].

При обострении БК с локализацией в дистальном отделе тонкой кишки месалазин снижал активность воспалительного процесса [11].

Побочные эффекты 5-АСА

Побочные эффекты при приеме сульфасалазина возникают у 10–45% пациентов в зависимости от применяемой дозы. Наиболее частыми дозозависимыми побочными эффектами являются головная боль, тошнота, боль в эпигастриальной области и диарея, реже – тяжелые идиосинкразические реакции.

Непереносимость месалазина развивается приблизительно у 15% больных. Иногда непереносимость при начале его приема можно легко принять за обострение колита, так как симптомом, выходящим на первый план, становится диарея с примесью крови. К редким побочным эффектам можно отнести интерстициальный нефрит и нефротический синдром [13].

Кортикостероиды

Кортикостероиды на фармацевтическом рынке представлены пероральными и местными (свечи, пенки, клизмы) формами. Оптимизация терапии направлена на снижение выраженности системных и увеличения местных эффектов.

Будесонид относится к плохо всасываемым кортикостероидам с

Таблица 1. Состав и особенности высвобождения некоторых пероральных форм аминосалицилатов

Торговое название	Действующее вещество	Особенности состава	Механизм высвобождения	Место высвобождения
Пентаса	Месалазин	Микрогранулы, покрытые мембраной из этилцеллюлозы	Диффузия через полупроницаемую мембрану	Двенадцатиперстная, тощая и подвздошная кишка, толстая кишка
Салофальк	Месалазин	Покрытие зудрагитом L100	pH-зависимое отсроченное высвобождение (pH 6)	Подвздошная и толстая кишка
Асакол	Месалазин	Покрытие зудрагитом S	pH-зависимое отсроченное высвобождение (pH 7)	Терминальный отдел подвздошной кишки, толстая кишка
Салазопиридин	Сульфасалазин	Состоит из 5-АСК и сульфапиридина	Расщепление бактериальной азоредуктазой	Толстая кишка

уменьшенной биодоступностью и быстрым разложением при первом прохождении через печень, что уменьшает системные побочные эффекты как при ЯК, так и при БК.

Кортикостероиды являются мощными противовоспалительными препаратами, способными подавить воспаление при тяжелых обострениях ВЗК. Однако их нельзя применять для поддержания ремиссии.

Эффективность при обострении язвенного колита

Для достижения ремиссии, как правило, применяется *преднизолон* по 40 мг/сут. Повышение его дозы не улучшает результаты лечения, но вызывает значительно больше побочных эффектов. Доза меньше 20 мг обычно не дает эффекта.

Доза преднизолона должна снижаться медленно (приблизительно 10 мг каждые 2 нед) до наступления ремиссии. Слишком быстрое снижение его дозы может вызвать рецидив болезни.

Эффективность при обострении болезни Крона

Крупные исследования применения кортикостероидов в дозе 1 мг/кг/сут при БК продемонстрировали достоверное уменьшение активности, чем при использовании плацебо: 83% ремиссии vs 38% плацебо [9]. Следует отметить высокий уровень ответа на плацебо, что доказывает возможность спонтанной ремиссии при этой патологии.

При назначении кортикостероидов врач всегда вынужден балансировать между достижением клинического эффекта и развитием побочных явлений. Стандартная схема отмены кортикостероидов позволяет выявить пациентов, у которых быстро развивается рецидив, с тем, чтобы быстро принять решение о дополнительном назначении *тиопуринов*.

Побочные эффекты высоких доз кортикостероидов хорошо извест-

ны (лекарственный синдром Кушинга). Кроме того, необходимо помнить о побочных эффектах, развивающихся на фоне резкой отмены (острая надпочечниковая недостаточность, миалгии, слабость, артралгия, повышение внутричерепного давления). Полный отказ от стероидов возможен при раннем назначении *азатиоприна*, дополнительной нутритивной поддержке или своевременном хирургическом вмешательстве.

Тиопурины

Антиметаболиты пуринов способны модулировать иммунный ответ, вызывая апоптоз Т-лимфоцитов.

Азатиоприн метаболизируется с образованием меркаптопурина в печени. Приблизительно у 30% больных, не переносящих азатиоприн, меркаптопуридин не вызывает побочных эффектов.

Тиопурины эффективны как для лечения обострения, так и для поддержания ремиссии при ВЗК, что подтверждается результатами метаанализов по Кокрановской базе данных [17]. В качестве препарата, поддерживающего ремиссию, рекомендуется принимать азатиоприн в течение 3–4 лет, если удается контролировать течение болезни. Если за это время рецидив не регистрируется, азатиоприн можно отменить. При этом риск возврата составляет около 20% [10].

Для купирования обострения назначают 2–2,5 мг/кг/сут *азатиоприна* или 1–1,5 мг/кг/сут *меркаптопурина*. В первые 8 нед терапии еженедельно контролируется уровень лейкоцитов и активностью печеночных аминотрансфераз. Затем контроль проводится ежемесячно. Эффективной считается доза, при которой развивается умеренная лейкопения.

Метотрексат

Метотрексат также способствует индукции и поддержанию ремиссии при ЯК и БК, ингибируя активность дигидрофлатредуктазы,

синтез цитокинов и эйкозаноидов. Назначение метотрексата позволяет индуцировать и поддерживать ремиссию при БК у пациентов, рефрактерных к *азатиоприну* и *6-меркаптопурину* [1].

Стандартно рекомендуется 25 мг *метотрексата* в неделю перорально. Однако не исключается, что парентеральное его введение более эффективно. Дополнительный прием 5 мг *фолиевой кислоты* ежедневно позволяет уменьшить выраженность побочных эффектов на функцию желудочно-кишечного тракта. В ходе наблюдения в первый месяц еженедельно оцениваются показатели общего анализа крови и печеночных тестов. Затем подобные исследования проводятся один раз в месяц.

Циклоспорин

Циклоспорин, как правило, назначается как последнее средство терапевтического лечения при рефрактерном ЯК. При БК данный препарат не используется. Предполагается, что его действие опосредуется через блокаду активации лимфоцитов. Однако длительное применение этого препарата, в частности для поддерживающей терапии, невозможно из-за значительного числа побочных эффектов.

Побочные эффекты после краткого курса циклоспорина представлены парестезиями, гипертонзией, судорожными припадками, пневмоцистной пневмонией, абсцессом легкого, герпетическим поражением пищевода.

В рамках исследования низких доз циклоспорина в течение 18 мес 14% больных вынуждены были отказаться от терапии в связи с развитием побочных эффектов. Приблизительно 50% больных, которым циклоспорин был назначен по поводу тяжелого обострения ЯК, в течение первого года все же приходится выполнять колэктомия [6].

Инфликсимаб

Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α с мощным противовоспалительным действием. Многочисленные контролируемые исследования продемонстрировали его эффективность при обострении БК и фистулообразующей форме данной патологии [15].

Согласно результатам двух плацебоконтролируемых исследований применение инфликсимаба приводило к клиническому улучшению и ремиссии у больных с тяжелыми обострениями и обострениями средней степени тяжести ЯК, не отвечавших на стандартную терапию [12, 14].

По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших инфликсимаб, достоверно чаще снижалась активность колита и наблюдался переход в клиническую ремиссию на 8-й и 30-й неделях. Оптимальная доза – 5 мг/кг массы тела.

Все пациенты должны получать сопутствующую иммуносупрессивную терапию (при ее нормальной переносимости), так как это уменьшает риск развития антител к инфликсимабу и увеличивает время между введениями повторных доз.

Инфликсимаб повышает частоту возникновения инфекционных заболеваний. До начала лечения следует исключить туберкулезное поражение легких.

Инвазия гельминтами

В индустриальных странах частота ВЗК выше, чем в развивающихся регионах. Предполагается, что западное общество стало «слишком чистым» и, по эпидемиологическим данным, заболеваемость ВЗК обратно пропорциональна частоте гельминтной инвазии (так называемая «гипотеза гигиены»).

В связи с этим предложено вводить неинвазивный гельминт *Trichiuris suis*. Данный гельминт род-

ственен власоглаву и способен колонизировать желудочно-кишечный тракт человека в течение нескольких недель. Яйца гельминта затем выделяются с калом, однако они не могут вызывать повторную инвазию.

Препарат из 2500 яиц гельминта назначался пациенту еженедельно в течение 3 нед, после чего уменьшалось проявление симптомов ВЗК [18].

Лейкаферез при лечении ВЗК

Данная процедура заключается в удалении лейкоцитов из кровеносного русла с помощью абсорбционной системы или центрифугирования. Сеанс продолжается 1–2 ч.

Лечение (5–10 сеансов), как правило, проводится 1–2 раза в неделю. По данным некоторых авторов, это уменьшает клиническую и эндоскопическую воспалительную активность у 60–80% больных [7].

Хирургическое лечение

В фокусе хирургического лечения хронических ВЗК находятся острые и хронические осложнения этой патологии. Лечение всегда начинают с консервативной терапии. Однако врач, проводящий консервативное лечение, должен знать современные возможности хирургических вмешательств с тем, чтобы своевременно обосновать показания к операции и избежать таким образом дальнейшего ухудшения ситуации.

Значительное снижение операционной летальности при данной патологии (менее 1%) в западных странах обеспечивается в первую очередь своевременным обращением к хирургическому лечению при осложнениях.

БК – одно из тех заболеваний, которое требует междисциплинарного сотрудничества и выработки индивидуальной концепции для каждого больного. Хирургическое лечение при БК не следует рассма-

тривать как последнее средство, так как, по статистическим данным, практически все пациенты с данной болезнью рано или поздно оперируются.

Вероятность хирургического вмешательства при 5-летнем анамнезе болезни составляет около 40%, при 10 годах – 70%, а после 20 лет оперируются 80–90% больных. Однако операция не может предотвратить прогрессирование болезни. Поэтому она всегда носит лишь паллиативный характер.

Учитывая, что БК способна поражать желудочно-кишечный тракт на всем его протяжении и что невозможно избежать ее рецидивов в других отделах, резекция кишки должна быть максимально щадящей: удаляется лишь пораженная часть.

Нет никакого смысла в «радикальности», так как гистологическое обнаружение признаков воспаления по краю резекции не имеет прогностического значения. Необходимо сохранить как можно больший отдел кишки, чтобы настоящая или последующие резекции не вызвали синдрома короткой кишки с сопутствующей мальабсорбцией жизненно важных веществ и микроэлементов [3].

Желательно проводить операцию в промежутке между обострениями болезни и в отсутствие острых инфекционных процессов.

Показания к хирургическому вмешательству разделяют на абсолютные и относительные (табл. 2).

ЯК в отличие от БК полностью излечивается после резекции толстой кишки. Однако проктоколэктомия подразумевала под собой недержание кала. Поэтому долгое время это вмешательство рассматривалось как крайнее средство лечения.

Разработка и внедрение в практику илеоанального резервуара привели к расширению показаний к оперативному лечению. Частота оперативного лечения при ЯК составляет около 20%. Так как при ЯК воспалительный процесс ограничивается пределами слизис-

Таблица 2. Показания к хирургическому лечению болезни Крона

Абсолютные показания	Относительные показания
Перфорация Кишечная непроходимость Абсцесс в брюшной полости Тяжелое кровотечение Токсический мегаколон при отсутствии улучшения на фоне консервативной терапии в течение 24 ч	Фистулы Хроническая частичная кишечная непроходимость Резистентность к консервативной терапии при выраженной активности процесса Нарушения роста и развития у детей

Таблица 3. Показания к хирургическому лечению язвенного колита

Абсолютные показания	Относительные показания
Перфорация Тяжелое кровотечение (более 1000 мл/24 ч в течение 3 сут) Токсический мегаколон при отсутствии улучшения на фоне консервативной терапии в течение 24 ч Высокая степень дисплазии эпителия и (или) рак	Резистентность к консервативной терапии при выраженной активности процесса Нарушения роста и развития у детей Тяжелые побочные эффекты стероидной терапии и непереносимость других препаратов (азатиоприн, салицилаты, инфликсимаб и т. д.) Тяжелые внекишечные проявления Дисплазия низкой степени

той оболочки толстой кишки, вторичные осложнения, служащие показаниями к хирургическому вмешательству, возникают гораздо реже, чем при БК.

Однако язвенный колит должен рассматриваться как предраковое состояние. На фоне воспаления в слизистой оболочке появляются очаги дисплазии, которые затем трансформируются в злокачественные новообразования. Частота малигнизации зависит от распространенности ЯК (значительно выше при тотальном колите) и длительности анамнеза (7% при 20-летнем анамнезе и 17% – при 30-летнем) [2].

Таким образом, при длительном анамнезе удаление толстой кишки может рассматриваться как

профилактическая мера, направленная против развития колоректального рака.

Кроме того, показанием к хирургическому лечению является некупируемое терапевтическими средствами обострение процесса. Своевременное вмешательство позволяет снизить летальность с 11 до 1%. Решающую роль играет раннее привлечение к процессу лечения хирургов. Показания также подразделяются на абсолютные и относительные (табл. 3).

Проктоколэктомия с формированием илеоанального резервуара (поуча) является стандартом хирургического лечения ЯК – радикальный вариант лечения данной патологии [4]. Операционная летальность составляет менее 1%.

Благодаря осторожной тактике с сохранением мезоректума и нервов дисфункция мочевого пузыря и нарушения функции половой сферы наблюдаются менее чем в 10% случаев.

Хотя сразу после операции функция сфинктера несколько снижена, в первые 6 мес она, как правило, улучшается. Через год после операции частота стула составляет 4–6 раз в сутки. У 85% больных через 3–4 года эвакуаторная функция кишечника полностью восстанавливается.

Осложнения в первую очередь представлены воспалительным процессом в сформированном резервуаре, что требует консервативного лечения. Терапия проводится антибиотиками в сочетании с месалазином (клизмы и таблетированные формы) кортикостероидами [16].

К наложению илеостомы и удалению резервуара приходится обращаться лишь в крайне редких случаях.

Заключение

Воспалительные заболевания кишечника – сложная проблема, требующая последовательной лекарственной терапии и своевременного решения – выбора хирургического вмешательства.

Необходимо помнить, что цель лечения заключается не только в индукции ремиссии и временном устранении симптомов, но и в поддержании длительной ремиссии, сохранении качества жизни пациента и профилактике злокачественных новообразований толстой кишки.

Список литературы

1. Alfarhli A.A., McDonald J.W., Feagan B.G. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – N 1.
2. Eaden J., Abrams K., Ekbom A. et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 145–153.

3. Fazio V.W., Marchetti F., Church J.M. et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomised controlled trial // Ann. Surg. – 1996. – Vol. 224. – P. 563–573.
4. Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M. et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 222. – P. 120–127.
5. Hanauer S.B., Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's di-

6. Hawthorne A.B. Cyclosporin and refractory colitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 239–244.
7. Kohgo Y., Ashida T., Maemoto A., Ayabe T. Leukocytapheresis for treatment of IBD // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 15. – P. 51–54.
8. Lochs H., Mayer M., Fleig W.E. et al.

Prophylaxis of post-operative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118. – P. 264–273.

9. *Malchow H., Ewe K., Brandes J.W.* et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86. – P. 249–266.

10. *McGovern D.P.B., Travis S.P.L.* Thiopurine therapy: when to start and when to stop // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 219–224.

11. *Prantera C., Cottone M., Pallone F.* et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized multicenter trial // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 116. – P. 521–526.

12. *Probert C., Hearing S., Schreiber S.* et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 998–1002.

13. *Ransford R.A.J., Langman M.J.S.* Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines // *Gut*. – 2002. – Vol. 51. – P. 536–539.

14. *Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G.* et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2462–2476.

15. *Rutgeerts P., van Assche G., Vermeire S.* Optimising anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 1593–1610.

16. *Sandborn W., McLeod R., Jewell D.P.* Pharmacotherapy for inducing and maintain-

ing remission in pouchitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001. – N 2.

17. *Sandborn W., Sutherland L., Pearson D.* et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – N 2.

18. *Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. Jr.* et al. Trichiuris suis therapy in Crohn's disease // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 1. – P. 87–90.

19. *Sutherland L., Roth D., Beck P.* et al. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – N 2.

20. *Sutherland L.R., Roth D., Beck P.* et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – N 4.

УДК (616.831.322-004-06:616.36)-08

Диагностические критерии эффективности криоафереза в комплексной терапии печеночной энцефалопатии

А.Г. Иванов

(Кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики, лечения и военно-полевой терапии Ижевской государственной медицинской академии)

Проанализированы диагностические, клинические и терапевтические аспекты печеночной энцефалопатии (ПЭ) у больных циррозом печени (ЦП). С помощью нейропсихологического исследования объективизированы нарушения высших мозговых функций. Установлено, что на фоне патогенетической терапии ПЭ – курсового применения экстракорпорального метода лечения, а именно криоафереза – прогрессирование ПЭ значительно замедляется. Это позволяет индивидуально подходить к выбору схемы терапии и таким образом оптимизировать лечение.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, диагностические критерии, криоаферез.

Diagnostic criteria of cryoapheresis in complex therapy of liver encephalopathy

A.G. Ivanov

Diagnostic, clinical and therapeutic aspects of liver encephalopathy (LE) in patients with liver cirrhosis (LC) were analyzed. Disorders of the central cerebral functions were quantified by neuropsychological investigation. It was found, that on a background of LE pathogenic therapy – serial application of extracorporeal treatment, specifically cryoapheresis – LE progression is considerably decelerated. It allows to use individual choice of therapy and therefore to optimize treatment.

Key words: liver encephalopathy, diagnostic criteria, cryoapheresis.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является сложным, потенциально обратимым нарушением функций мозга, развивающимся вследствие острой или хронической печеночной недостаточности и портосистемного шунтирования крови [2, 3, 5, 8].

В настоящее время многие исследователи, изучающие эту проблему, придерживаются «теории глии», согласно которой основная роль в развитии ПЭ отводится нейротоксическим метаболитам (аммиак, меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кисло-

ты и др.), поступающим из кишечника, и нейротрансмиттерам [1, 2, 7, 8]. Отсутствие единой причины и доказательство роли влияния многих факторов повышают актуальность изучения проблемы ПЭ.

Диагностика ПЭ основывается прежде всего на клинической картине и результатах лабораторно-инструментального исследования: определение содержания аммиака, психометрическое тестирование, электроэнцефалография (ЭЭГ). Так как на ранних стадиях ПЭ отмечаются лишь негрубые нарушения поведения и когнитивные расстройства, незаметные для ок-

ружающих, то исследование когнитивного вызванного потенциала Р300 имеет большое диагностическое значение.

Таким образом, проблема ПЭ выдвигается на одно из ведущих мест в современной гепатологии. Актуальность этой проблемы определяется ее медико-социальной значимостью – неврологические и психические нарушения не только ухудшают показатели качества жизни пациентов, но и являются причиной их ранней инвалидизации [4].

Лечение и профилактика ПЭ представляют определенные труд-

ности, так как во многом зависят от степени печеночной недостаточности. Традиционные комбинации лекарственных средств не всегда оказываются достаточно эффективными. Это обстоятельство предопределяет необходимость обоснования терапевтического подхода к элиминации многочисленных повреждающих факторов.

С этой целью в комплекс лечения ПЭ мы предлагаем включить *эфферентный метод гемокоррекции – криоаферез*. В последние годы в клинической практике широко используются методы эфферентной терапии, среди которых особое место занимает криоаферез [6].

Цель исследования – выявление опорных диагностических критериев эффективности криоафереза в комплексной терапии ПЭ у больных *циррозом печени (ЦП)*.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью в комплексное клиническое исследование были включены 60 пациентов с ЦП вирусной (HBV, HCV, HDV), алкогольной, смешанной и криптогенной этиологии (классы А и В по *Child–Pugh*) с хронической ПЭ 0–2-й степени. Мужчин было 37, женщин – 23 в возрасте от 38 до 63 лет (средний возраст – 50 лет ± 2 года), длительность заболевания – $3,8 \pm 0,4$ года (от 1 года до 8 лет).

Диагноз ЦП был верифицирован результатами современных клинико-лабораторных и инструментальных исследований: биохимических, вирусологических, ультразвуковых, эндоскопических, радиологических, морфологических и др.

Стадии ПЭ определяли в соответствии с модифицированными критериями Н. Сопп (1994) [2] и с помощью психометрического тестирования (*тесты связи чисел и линий*). Основу психологического исследования составили тест *Mini-Mental State Examination (MMSE)* и шкала *Спилбергера–Ханина*.

Для интегральной оценки эффективности терапии использовали шкалу *качества жизни SF-36*. Всех пациентов осматривали невропатолог и психиатр для исключения иного генеза энцефалопатии.

Нейрофизиологические механизмы психических функций изучались нейрометрическими методами (*ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга*).

Пациентов распределили на 2 группы в зависимости от терапии. Группы были сопоставимы по степени выраженности ПЭ, генезу ЦП, возрасту и полу пациентов.

Группу *сравнения* составили 25 больных ЦП, получавшие индивидуальную традиционную медикаментозную терапию: дезинтоксикационные мероприятия (внутривенные инфузии гемодеза, растворов глюкозы с витаминами), гепатопротекторы (карсил, эссенциале, лив-52), блокаторы альдостерона (верошпирон) и препарат «Дюфалак» (Солвей Фарма) в дозе 45–60 мл/сут в течение 30 дней.

В группу *наблюдения* вошли 35 больных, в терапию которых на фоне индивидуальной традиционной медикаментозной терапии был включен курсовой криоаферез.

Метод криоафереза у больных ЦП с ПЭ использовался в нашей клинике впервые. Данный способ лечения ПЭ имеет приоритетную справку № 2006112868 от 17 апреля 2006 г., выданную Федеральным институтом промышленной собственности. За 1 процедуру криоафереза осуществлялось от 1 до 3 эксфузий крови. Каждому больному проводили от 5–7 процедур. В среднем за курс обрабатывалось 4000 мл плазмы.

Во время проведения курса криоафереза с целью создания адекватного сосудистого доступа назначали низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, вэссел дуэ Ф). Лечебный эффект оценивали на основании результатов исследований исходно и на фоне терапии (через 30 дней).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ «*Statistica 5.0*» и «*MS Excel 2000*». Критерием достоверности различий выборок считали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Под влиянием комплексной терапии с использованием курсового криоафереза у пациентов по сравнению с группой сравнения более отчетливо был выражен клинический эффект. Субъективно больные отмечали улучшение самочувствия, уменьшение общей слабости, утомляемости, раздражительности, нормализацию или улучшение сна, перестали беспокоить головные боли и головокружение. Зуд кожи, сухость и горечь во рту уменьшились.

У данной категории больных в начале курса лечения купировались боли и явления дискомфорта в правом подреберье и подложечной области. Увеличилось суточное количество мочи на 14% ($p < 0,01$), нормализовался стул. Такая положительная динамика сохранялась и нарастала к окончанию курса криоафереза.

При сравнении динамики синдрома ПЭ по группам (в зависимости

Таблица 1. Динамика синдрома печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени на фоне различных методов терапии, абс. число (%)

Стадия ПЭ	Группа сравнения, n=25		Группа наблюдения, n=35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Без явлений ПЭ	–	5 (20)	–	13 (37)
Субклиническая	10 (40)	11 (44)	15 (43)	17 (49)
I	9 (36)	6 (24)	11 (31)	4 (11)
II	6 (24)	3 (12)	9 (26)	1 (3)

Таблица 2. Динамика средних показателей нейропсихологического тестирования больных на фоне различных методов терапии, баллы, $\bar{x} \pm m_x$

Шкала	Группа сравнения, n=25		Группа наблюдения, n=35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
MMSE	26,6±0,4	28,0±0,3 p ₁ <0,05	26,1±0,4	29,2±0,2* p ₁ <0,001
Спилбергера-Ханина:				
ситуативная тревожность	37,9±3,3	34,3±2,5 p ₁ >0,05	36,8±2,8	27,1±1,6* p ₁ <0,01
личностная тревожность	46,4±2,3	46,1±2,8 p ₁ >0,05	51,8±1,7	44,4±2,1 p ₁ <0,01

Примечание: p₁ – в сравнении с данными до лечения; * p₂<0,05 – в сравнении с данными, полученными после лечения в группе сравнения.

Таблица 3. Динамика показателей ЭЭГ фоне различных методов терапии, $\bar{x} \pm m_x$

Показатель	Группа сравнения, n=25		Группа наблюдения, n=35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Частота α -ритма, кол./с	8,2±0,4	9,9±0,5 p ₁ <0,05	7,8±0,3	10,7±0,4 p ₁ <0,001
Амплитуда α -ритма, мкВ	25,1±2,7	34,0±2,2 p ₁ <0,05	23,4±1,9	41,3±2,9* p ₁ <0,001
Амплитуда θ -волн, мкВ	41,5±3,7	29,2±3,1 p ₁ <0,05	43,3±2,3	20,8±2,0* p ₁ <0,001

Примечание: p₁ – в сравнении с данными до лечения; * p₂<0,05 – в сравнении с данными, полученными после лечения в группе сравнения.

ти от терапии) наиболее выраженное улучшение клинического течения ПЭ оказалось в группе наблюдения (табл. 1).

Из данных табл. 1 видно, что явления ПЭ после курса терапии с криоаферезом, по результатам клинической картины и психометрического тестирования, исчезли у 13 (37%) больных и только у 5 (20%) пациентов, получавших традиционную медикаментозную терапию. Больные ЦП без явлений ПЭ не имели изменений в неврологическом и психологическом статусе. Данные ЭЭГ не отличались от нормы.

До начала лечения при психологическом тестировании по шкале MMSE выявились легкие когнитивные нарушения, не приводившие к утрате независимости и самостоятельности пациентов. После лечения криоаферезом когнитивные способности повысились в среднем на 12%. В группе сравнения этот показатель составил 5%.

При использовании шкалы Спилбергера-Ханина до начала лечения был выявлен высокий уровень как ситуативной, так и личностной тревожности. В конце лечения уровень ситуативной тревожности уменьшился на 26,4 и 9,5% по сравнению с исходными значениями в группах наблюдения и сравнения соответственно, а высокая личностная тревожность уменьшилась на 14,3 и 0,6% (табл. 2).

Таким образом, полученные нами данные убедительно свидетельствуют в пользу применения курсового криоафереза в комплексной терапии ПЭ у больных ЦП, так как подобного эффекта не удавалось добиться с помощью традиционной медикаментозной терапии.

Благодаря лечению ПЭ с включением курсового криоафереза улучшились параметры ЭЭГ. Критериями качества терапии ПЭ, по данным ЭЭГ, считали увеличение

частоты α -ритма на 37%, повышение амплитуды волны ЭЭГ на 76%, уменьшение амплитуды θ -волн на 52%, указывавших на улучшение функции мозга (табл. 3).

Анализ результатов исследования когнитивных вызванных потенциалов головного мозга показал отчетливое увеличение латентности пика P300 у обследованных. Средние значения волны P300 у больных основной группы в сопоставлении с таковыми в группе сравнения составили 531,1±10,9 и 529,5±11,2 мс соответственно. В норме для этого возраста латентность не должна превышать 361 мс.

Приведенные данные свидетельствуют об отчетливом нарушении когнитивных функций, связанном скорее не с дефектом опознавания значимого стимула, а с дефектом его запоминания и с оперативной памятью на события. После лечения наблюдалась положительная динамика: уменьшалась латентность компонента P300 (p<0,001), средние значения которого в двух группах составили 424,2±7,2 и 456,9±10,5 мс соответственно.

Особый интерес вызвала динамика показателей качества жизни, которые оценивали по шкале SF-36. В результате тестирования все показатели качества жизни больных ЦП с ПЭ в сопоставлении с таковыми в группе здоровых лиц оказались значительно сниженными. Наиболее отчетливо это прослеживалось по шкалам ролевого функционирования (RP) и ролевого эмоционального функционирования (RE) и отражало резкое повышение роли физических и эмоциональных проблем в ограничении повседневной и трудовой деятельности.

После лечения все составляющие компоненты качества жизни улучшились. Наиболее значительно – у больных группы наблюдения. Почти по всем базовым значениям субфер опросника SF-36 (табл. 4) был превышен 50-балльный барьер, что свидетельствовало о дости-

Таблица 4. Показатели опросника SF-36 у здоровых лиц и больных циррозом печени на фоне различных методов терапии, $\bar{x} \pm m_x$

Оценочная шкала	Здоровые лица, n=20	Группа сравнения, n=25		Группа наблюдения, n=35	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Физическое функционирование (PF)	90,5±2,4	57,6±6,4 p ₁ <0,001	60,3±4,3 p ₂ >0,05	57,2±6,4 p ₁ <0,001	74,1±5,3* p ₂ <0,05
2. Ролевое функционирование (RP)	86,5±3,8	19,7±5,0 p ₁ <0,001	34,2±4,7 p ₂ <0,05	22,3±5,6 p ₁ <0,001	51,6±5,8* p ₂ <0,001
3. Физическая боль (BP)	83,8±3,7	48,5±3,0 p ₁ <0,001	52,6±3,9 p ₂ >0,05	49,7±5,8 p ₁ <0,001	57,8±4,1 p ₂ >0,05
4. Общее здоровье (GH)	73,8±2,8	38,0±2,4 p ₁ <0,001	48,1±4,0 p ₂ <0,05	38,4±3,6 p ₁ <0,001	58,7±3,5* p ₂ <0,001
5. Жизнеспособность (VT)	75,5±3,1	46,3±4,6 p ₁ <0,001	59,8±4,2 p ₂ <0,05	43,8±4,5 p ₁ <0,001	64,7±3,9 p ₂ <0,001
6. Социальное функционирование (SF)	68,3±4,6	39,8±4,1 p ₁ <0,001	42,5±3,3 p ₂ >0,05	42,3±3,8 p ₁ <0,001	48,1±3,4 p ₂ >0,05
7. Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	73,7±5,4	20,3±7,4 p ₁ <0,001	33,1±6,2 p ₂ >0,05	22,4±7,3 p ₁ <0,001	68,3±7,0* p ₂ <0,001
8. Психологическое здоровье (MH)	77,7±3,3	45,6±5,3 p ₁ <0,001	60,1±5,0 p ₂ >0,05	51,4±3,6 p ₁ <0,001	72,8±3,7* p ₂ <0,001

Примечание: p₁ – в сравнении со здоровыми лицами; p₂ – в сравнении с данными до лечения; * p₃<0,05 – в сравнении с данными, полученными после лечения в группе сравнения.

жении пациентами уровня нижней границы нормы качества жизни.

Выводы

1. При включении курсового криоафереза в комплексную терапию печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени установ-

лен выраженный клинический эффект, проявляющийся улучшением когнитивных функций, нормализацией эмоциональной сферы и, как следствие, увеличением показателей качества их жизни.

2. Благодаря проведению курса криоафереза достоверно улучшились результаты нейропсихологи-

ческого исследования, параметры электроэнцефалографии, уменьшилось время, затрачиваемое на выполнение психометрических тестов, отчетливо снизилась латентность когнитивного вызванного потенциала P300.

Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2000. – № 2. – С. 71–78.
 2. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // РМЖ. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 25–27.
 3. Лопаткина Т., Наместников Е. Дюфалак в лечении хронической печеночной энцефалопатии – основного проявления печеночно-клеточной недостаточности при цир-

розе печени // Врач. – 2002. – № 11. – С. 42–44.
 4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А. Фармакоэкономическая эффективность длительного применения дюфалака при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2004. – № 4. – С. 22–26.
 5. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение // Consilium med. – 2001. – Т. 3, № 7. – С. 19–22.

6. Радченко В.Г., Дамбава В.А., Арсениев Н.А. и др. Применение криоплазмасорбции в комплексном лечении больных с хроническими гепатитами и первичным билиарным циррозом // Эфферент. тер. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 42–48.
 7. Цодиков Г.В., Богомолов П.О. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // РМЖ. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 76–80.
 8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.

УДК 616.37-002-056.7

Наследственные панкреатиты

И.Н. Григорьева

(Государственное учреждение «НИИ терапии Сибирского отделения РАМН», Новосибирск, Новосибирский государственный медицинский университет)

В последние 30 лет в мире отмечен более чем двукратный рост числа больных панкреатитом. *Наследственные панкреатиты* (НП) составляют около 1% от числа всех больных панкреатитами. Наиболее часто при НП встречаются мутации генов: катионного трипсиногена PRSS1, панкреатического секреторного ингибитора трипсина PSTI/SPINK1 и кистозного фиброза CFTR, хотя у значительной доли пациентов с позитивной семейной историей панкреатитов не выявлено мутаций известных генов. НП впервые проявляется в 8–18-летнем возрасте и протекает более мягко, но для больных НП кумулятивный риск рака поджелудочной железы в 53 (-100) раза выше, чем в общей популяции.

Ключевые слова: наследственный панкреатит, диагностика, течение.

Hereditary pancreatitis

I.N. Grigorieva

In the past 30 years was demonstrated more than two-fold growth of pancreatitis morbidity in the world, a *hereditary pancreatitis* (HP) accounting for approximately 1% of all cases of pancreatitis. The most common in patients with HP are mutations of PRSS1, PSTI/SPINK1, CFTR genes, but many families have been described with clinically defined hereditary pancreatitis where there is no genes mutation. The median age of HP onset was 8–18 years, natural course of HP is mild, but cumulative risk of pancreatic cancer in patients with HP is estimated to be 53 (-100)-fold higher than the general population.

Key words: hereditary pancreatitis, diagnostics, natural course.

В последние 30 лет в мире отмечен более чем двукратный рост числа больных панкреатитом. Летальность от рака *поджелудочной железы* (ПЖ) увеличилась в 3 раза [2, 18]. Распространенность панкреатита значительно варьирует в разных странах мира – от 0,04 до 5% [1].

Например, во Франции распространенность панкреатита составляет 26,4 на 100 000 населения, а заболеваемость – 7,7 в год [20]. В Финляндии заболеваемость панкреатитом почти в 10 раз выше и равна 73,4 на 100 000 в год [2].

В эпидемиологическом исследовании, проведенном в течение 7 лет в Лунебурге (Германия), заболеваемость острым панкреатитом составила 19,7, хроническим – 6,4,

раком ПЖ – 7,8 на 100 000 населения в год [17]. В США заболеваемость панкреатитом составляет 49,5 случаев в год на 100 000 населения [2]. В 1993 г. в США госпитализировано 302 тыс. больных острым и хроническим панкреатитом. Затраты на их лечение составили примерно 63,8 млн долларов США [41]. В Германии более 20 тыс., а в России более 60 тыс. больных хроническим панкреатитом [2].

Однако истинная распространенность панкреатита остается неизвестной, что обусловлено трудностями его диагностики [1, 4]. *Наследственные панкреатиты* (НП) составляют около 1% от числа всех случаев панкреатитов [13, 44].

Одним из важных факторов риска возникновения панкреатита признают *генетические мутации*, являю-

щиеся основой развития НП – рецидивирующего воспаления ПЖ, проявляющегося у 2 или более членов нескольких поколений одной семьи [17]. По другим данным, у 40% пациентов с позитивной семейной историей панкреатитов не выявлено мутаций известных генов [44].

НП впервые описан в 1952 г. [19]. Экспериментальная трансгенная модель НП по двум мутациям гена катионного трипсиногена была создана в 2005 г. [6].

У человека выделено три типа трипсиногенов [32]. По электрофоретической подвижности различают:

- 1) *катионный трипсиноген* (PRSS1 – $2/3$ панкреатических трипсиногенов);
- 2) *анионный трипсиноген* (PRSS2 – $1/3$);

3) *мезотрипсиноген*, описанный Н. Rinderknecht и соавт. (1984) [29].

Катионный трипсиноген легче аутоактивируется и более устойчив к аутолизу [15].

Ключевая роль в инициировании воспаления ПЖ принадлежит преждевременной активации трипсиногена в трипсин. Предотвращают такую активацию два основных механизма: инактивация секреторным панкреатическим ингибитором трипсина и аутолиз [1, 15].

Полипептидная цепь молекулы трипсина расщепляется в зоне расположения активного центра, который способен распознавать две аминокислоты в молекуле субстрата – аргинин и лизин. Панкреатический ингибитор трипсина блокирует активный центр молекулы и таким образом предотвращает протеолитическое действие трипсина. На противоположной от активного центра стороне молекулы в положении 122 находится аргинин, также распознаваемый активным центром. Благодаря этому происходит аутолиз молекулы трипсина самим трипсином и другими трипсиноподобными ферментами. Именно с помощью этого механизма и нейтрализуется большая часть трипсина [47].

Катионный трипсиноген кодируется одноименным геном PRSS1 (*protease, serine, 1*), расположенным на длинном плече 7-й хромосомы, – 7q32 (OMIM: 276000). В этом гене выявлено несколько мутаций: R122H, R122C, N29I, N29T, D19A, D22G, K23R и т. д., но не все они связаны с развитием панкреатита [12].

Мутации в этом гене как причина панкреатита впервые обнаружили в 1996 г. D.C. Withcomb и соавт. [47]. Наиболее частой является мутация R122H в гене PRSS1 (транзиция 365G>A, приводящая к замене аргинина на гистидин в 122-м положении аминокислотной последовательности) [12].

Активный центр трипсина не распознает гистидин. Поэтому он становится устойчивым к аутолизу – происходит преждевременная

активация трипсина. Это обстоятельство приводит к развитию панкреатита.

При мутации R122H рано повреждаются ациноциты и возникает воспалительная инфильтрация железы. Чаше развиваются фиброз ПЖ и дедифференциация ациноцитов [5]. Такую мутацию R122H выявляют у 50–60% больных НП, хотя обнаруживают и мутации *de novo* этого гена [35, 40].

Вторая по частоте мутация в гене PRSS1 у лиц, страдающих НП, – N29I (замена аспарагина на изолейцин в 29-м положении аминокислотной последовательности), имеющая такие же клинические последствия, как и R122H-мутация [12]. Однако в случае мутации N29I панкреатит протекает легче.

M. Sahin-Toth и M. Toth [31] показали, что R122H и N29I мутации гена PRSS1 значительно повышают аутоактивацию человеческого катионного трипсиногена *in vitro*, что коррелирует с тяжестью выраженности клинических симптомов НП [31]. Кроме того, мутация R122H ингибирует аутокаталитическую инактивацию трипсина, тогда как мутация N29I не имеет такого эффекта [31]. Обе описанные мутации наследуются аутосомно-доминантно и имеют 80% пенетрантность (клинические признаки панкреатита развиваются у 80% лиц, имеющих мутации) [39, 46].

Мутация A16V гена PRSS1 при НП встречается реже – в среднем в 4% случаев [11, 12]. Эта мутация не оказывает прямого стимулирующего влияния на аутоактивацию трипсина, а действует посредством химотрипсина С, запускающего трипсин: катионный трипсиноген с мутацией A16V в 4 раза быстрее активируется химотрипсином С, чем без этой мутации [23].

Однако описано много семей, где клинически подтвержден диагноз НП, но нет мутации в гене PRSS1 [11, 12, 42, 44].

Мутации гена анионного трипсиногена PRSS2 самостоятельного значения в патогенезе панкреатита не имеют (OMIM: 601564). Од-

нако показано, что в присутствии редкой мутации E79K гена катионного трипсиногена PRSS1 анионный трипсиноген активируется в 2 раза быстрее [38].

Мезотрипсиноген путем деградации ингибитора трипсина может провоцировать аутодигестию ПЖ. Наиболее часто выявляемый полиморфизм этого гена – E32del – не связан с панкреатитом [24]. Попытка выявить ассоциацию с панкреатитом других полиморфизмов гена мезотрипсиногена – IVS3+191G>A, IVS3-22C>T, IVS1+175G>T, IVS2 + 256A>T, IVS4+218T>C, IVS5-66C>G – также не увенчалась успехом [30].

Панкреатический секреторный ингибитор трипсина (PSTI, а также *serine protease inhibitor, Kazal type 1* – SPINK1 или PSTI/SPINK1) – это пептид, обладающий специфической способностью ингибировать трипсин путем блокирования его активного центра. Одноименный ген расположен на длинном плече 5-й хромосомы – 5q32 (OMIM: 167790).

Этот пептид способен ингибировать около 20% всего количества трипсина [1]. В гене PSTI/SPINK1 наиболее тесно ассоциирована с панкреатитом мутация N34S: замена аспарагина на серин в 34-м положении аминокислотной последовательности – эта мутация снижает функциональную активность гена PSTI/SPINK1 [21].

Мутация N34S чаще встречается у больных хроническим НП (в 23–25% случаев), но она отмечена и у 10–15% пациентов с идиопатическим панкреатитом и у 1% населения [14, 36]. Данная мутация также встречается и при тропическом, и при алкогольном хроническом панкреатите [33]. Она признана эволюционно самой древней из всех мутаций, ассоциированных с хроническим панкреатитом.

Возможно, что мутация N34S гена PSTI/SPINK1 является своего рода модификатором, снижающим порог чувствительности к действию других генетических или внешних

факторов, вызывающих хронический панкреатит либо ухудшающих его течение [39]. Присутствие мутации N34S определяют неинвазивно с помощью масс-спектрометрического анализа белка PSTI в моче [43]. К настоящему времени обнаружены и другие мутации гена SPINK1 (с.1-320_с.55+961del1336 bp), ассоциированные с панкреатитом [22].

У крыс обнаружено два вида ингибиторов: PSTI-I и PSTI-II, которые различаются по первым 20 аминокислотам: PSTI-I («монитор-пептид»), кроме того, обладает свойствами холецистокинин-релизинг фактора [10]. Избыток пищевого белка блокирует комплексирование ингибитора с трипсином, и свободный PSTI-I стимулирует выброс холецистокинина. PSTI-II является запасным пептидом, принимающим на себя функции PSTI-I в случае его выпадения [10].

Кистозный фиброз (муковисцидоз) – это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене кистозного фиброза (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene* (CFTR/ABCC7) [16], расположенного на длинном плече 7-й хромосомы – 7q31.2 (OMIM: 602421). Выпадение функции гена CFTR приводит к ацидификации и сгущению секрета, закупорке протоков и развитию панкреатической недостаточности [3, 25]. В 1998 г. впервые было доказано, что 20% больных идиопатическим панкреатитом имеют мутации гена кистозного фиброза CFTR [34].

Установлено, что частота мутаций гена CFTR при идиопатическом хроническом панкреатите составляет 13–37%. Это обстоятельство в 2,7–7,4 раза превышает частоту носительства мутаций в общей популяции [7]. С кистозным фиброзом чаще ассоциирована делеция гена CFTR deltaF508 – изолейцин в 508-й позиции, – которая при НП встречается в 8 раз чаще, чем в популяции. Эта мутация гена CFTR зна-

чала при НП и в виде компаунд-гетерозиготы (DeltaF508/ R170C) [9].

Мутации гена кистозного фиброза могут вызывать идиопатический панкреатит, если ген присутствует в гетерозиготном состоянии в ассоциации с 5T аллелем в 8-м интроне, снижающим уровень экспрессии функционирующего гена CFTR [7, 8]. Однако некоторые авторы не обнаруживают ассоциацию между мутациями гена CFTR с панкреатитом [37].

В нескольких исследованиях показано, что пациенты с хроническим панкреатитом могут быть компаунд-гетерозиготами или транс-гетерозиготами по мутациям генов PSTI/SPINK1 и PRSS1 [9, 45].

Наибольший риск развития хронического панкреатита ассоциирован с мутациями гена PRSS1. Средний уровень риска установлен для мутаций гена PSTI/SPINK1 и меньший – для мутаций гена CFTR [12, 14]. Частота мутаций генов у пациентов с НП: PRSS1 R122H во Франции, Германии, Великобритании, Японии и США – в среднем в 52% случаев, N29I – в 21%, A16V – в 4%. В Финляндии только у 50% больных с мутацией PRSS1 R122H выявлен НП [11, 27]. Частота мутации N34S гена SPINK1 при НП в Индии – 73% [27]. Мутации гена CFTR выявляют в 37% случаев НП [26, 39].

НП впервые проявляется в возрасте 8–18 лет [11], протекает как «гипоферментный» панкреатит [2]. Специфического лечения НП не существует. Клиническое течение НП мягче, чем алкогольного панкреатита [4, 14, 40].

При сочетанном действии экзогенных факторов с генетическими (прием алкоголя более 80 г/сут + мутация гена PSTI/SPINK1 или курение + мутации гена PRSS1) риск развития хронического панкреатита у пациента возрастает в 1000 раз [16]. Клинические проявления панкреатита, в том числе экзокринная недостаточность, кальцификация ($p=0,017$), расширение вирзун-

гова протока ($p=0,04$), сахарный диабет ($p=0,017$), возникают значительно раньше у пациентов, являющихся носителями мутаций гена PSTI/SPINK1, чем гена PRSS1, но в целом реже, чем у пациентов с панкреатитом алкогольной этиологии [16].

V. Rebours и соавт. [28] описывают естественное течение хронического НП: манифестация заболевания в 10-летнем возрасте, мутации гена PRSS1 выявлены у 68% пациентов, гена PSTI/SPINK1 – у 13%, гена CFTR – у 2% [28]. Бессимптомное течение НП отмечено у 17% лиц. Абдоминальная боль беспокоила 83% пациентов с НП.

Атаки острого панкреатита были у 69% больных НП, псевдокисты ПЖ – у 23%, кальцификация железы – у 61%. «Панкреатогенный» сахарный диабет обнаружен у 26% больных НП, стеаторея – у 34%, холестаз – у 3%, аденокарцинома ПЖ – у 5%. Хирургическое лечение проведено 23% больным НП, эндоскопическое лечение – 16% [28].

При НП кумулятивный риск возникновения рака ПЖ составляет 40–67% или в 53 (-100) раза выше, чем в общей популяции. Причем риск развития рака ПЖ не зависит от типа мутации [3, 11, 15].

Генетическое тестирование рекомендуется пациентам с идиопатическим панкреатитом, выявленным в возрасте моложе 25 лет, или при наличии в семье одного или более родственников с панкреатитом или раком ПЖ [35]. Вероятно, следует согласиться с мнением группы европейского регистра НП и рака ПЖ (EUROPAC – *European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer*) [11] о необходимости проведения дальнейших клинических исследований НП. Это позволит идентифицировать ранние формы рака ПЖ и шире внедрять в практику более эффективные, в том числе генетические, методы лечения заболеваний ПЖ.

Список литературы

1. Горгун Ю.В. Современное представление об этиологии хронического панкреатита // [http:// belgastro.narod.ru/PublGORG2.htm](http://belgastro.narod.ru/PublGORG2.htm).
2. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 415 с.
3. Маев И.В. Современные молекулярно-генетические аспекты в клинической гастроэнтерологии // *Клин. мед.* – 2005. – Т. 83, № 5. – С. 7–14.
4. Минушкин О.Н. Хронические панкреатиты // *Тер. арх.* – 2001. – Т. 63, № 1. – С. 62–65.
5. Archer H., Jura N., Keller J. et al. A Mouse Model of Hereditary Pancreatitis Generated by Transgenic Expression of R122H Trypsinogen // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131, N 6. – P. 1844–1855.
6. Athwal T.S., Merriman C., Vlatovic N., Neoptolemos J.P. Development of a Transgenic Mouse Model for a Hereditary Pancreatitis // 38th Eur. Pancr. Club (Final Programme). – 2006. – P. 156.
7. Audrezet M.P., Chen J.M., Le Marechal C. et al. Determination of the relative contribution of three genes—the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene – to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis // *Eur. J. Hum. Genetics*. – 2002. – Vol. 10. – P. 100–106.
8. Cohn J.A., Mitchell R.M., Jowell P.S. The impact of cystic fibrosis and PST1/SPINK1 gene mutations on susceptibility to chronic pancreatitis // *Clin. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 25, N 1. – P. 79–100.
9. Cohn J.A., Neoptolemos J.P., Feng J. et al. Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers // *Hum. Mutat.* – 2005. – Vol. 26, N 4. – P. 303–307.
10. Graf R., Klauser S., Fukuoka S.I. et al. The bifunctional rat pancreatic secretory trypsin inhibitor/monitor peptide provides protection against premature activation of pancreatic juice // *Pancreatology*. – 2003. – Vol. 3, N 3. – P. 195–206.
11. Howes N., Lerch M., Greenhalf W. et al. Clinical and Genetic Characteristics of Hereditary Pancreatitis in Europe // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – N 2. – P. 252–261.
12. Howes N., Greenhalf W., Stocken D.D., Neoptolemos J.P. Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis // *Clin. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 25, N 1. – P. 39–59.
13. Imamura M. Epidemiology of acute pancreatitis—incidence by etiology, relapse rate, cause of death and long-term prognosis // *Nippon Rinsho*. – 2004. – Vol. 62, N 11. – P. 1993–1997.
14. Keim V. Genetics of pancreatitis // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94, N 2. – P. 103–107.
15. Keim V. Identification of patients with genetic risk factors of pancreatitis: impact on treatment and cancer prevention // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 21, N 4. – P. 346–350.
16. Keim V., Witt H., Bauer N. et al. The Course of Genetically Determined Chronic Pancreatitis // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2003. – Vol. 4, N 4. – P. 146–154.
17. Lankisch P.G., Assmus C., Maison neuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population // *Pancreatol.* – 2002. – Vol. 2, N 5. – P. 469–477.
18. Lankisch P.G., Di Mando E.P. Pancreatic Disease: State of the Art and Future Aspects of Research. – B.: Springer, 1998. – 272 p.
19. Lee S.K. Hereditary pancreatitis // *Korean J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 46, N 5. – P. 358–367.
20. Levy P., Barthelet M., Mollard B.R. et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2006. – Vol. 30, N 6–7. – P. 838–844.
21. Liddle R.A. Pathophysiology of SPINK mutations in pancreatic development and disease // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 35, N 2. – P. 345–356.
22. Masson E., Le Marechal C., Chen J.M. et al. Detection of a large genomic deletion in the pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 14, N 11. – P. 1204–1208.
23. Nemoda Z., Sahin-Toth M. A novel mechanism of trypsinogen activation associated with chronic pancreatitis // 38th Eur. Pancr. Club (Final Programme). – 2006. – T. 16.
24. Nemoda Z., Teich N., Hugenberg C., Sahin-Toth M. Genetic and biochemical characterization of the E32DEL polymorphism in human mesotrypsinogen // *Pancreatol.* – 2005. – Vol. 5, N 2–3. – P. 273–278.
25. Noone P.G., Zhou Z., Silverman L.M. et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: Relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121. – P. 1310–1319.
26. Perri F., Piepoli A., Stanziale P. et al. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, the cationic trypsinogen (PRSS1) gene, and the serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 11, N 9. – P. 687–692.
27. Raty S., Babu M., Pelli H. et al. Human cationic trypsinogen (PRSS1) and trypsinogen inhibitor gene (SPINK1) mutation screening in a Finnish hereditary pancreatitis family // 38th Eur. Pancr. Club (Final Programme). – 2006. – P. 34.
28. Rebours V., Boutron-Ruault M.C., Ferrer C. et al. Natural history of Chronic Hereditary Pancreatitis. 38th Eur. Pancr. Club (Final Programme). – 2006. – T. 17.
29. Rinderknecht H., Renner I.G., Abramson S. B., Carmack C. Mesotrypsin: a new inhibitor-resistant protease from a zymogen in human pancreatic tissue and fluid // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86. – P. 681–692.
30. Rosendahl J., Keim V., Mossner J., Teich N. Complete analysis of the human mesotrypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis // 38th Eur. Pancr. Club (Final Programme). – 2006. – T. 10.
31. Sahin-Toth M., Toth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 278. – P. 286–289.
32. Scheele G., Bartelt D., Bieger W. et al. Characterization of human exocrine pancreatic proteins by two-dimensional isoelectric focusing/sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis // *Gastroenterology*. – 1981. – Vol. 80. – P. 461–473.
33. Schneider A. Serine protease inhibitor Kazal 1 type mutations and pancreatitis // *JOP*. – 2005. – Vol. 6. – P. 243–239.
34. Sharer N., Schwarz M., Malone G. et al. Mutations of the CF gene in patients with chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 645–652.
35. Simon P., Weiss F. U., Zimmer K.P. et al. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2122.
36. Simon P., Weiss F.U., Mayerle J. et al. Hereditary pancreatitis // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* – 2006. – Vol. 95, N 42. – P. 1623–1626.
37. Sobczynska-Tomaszewska A., Bak D., Oralewska B. et al. Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 43, N 3. – P. 299–306.
38. Teich N., Le Marechal C., Kukor Z. et al. Interaction between trypsinogen isoforms in genetically determined pancreatitis: mutation E79K in cationic trypsin (PRSS1) causes increased transactivation of anionic trypsinogen (PRSS2) // *Hum. Mutat.* – 2004. – Vol. 23. P. 22–31.
39. Teich N., Mossner J. Genetic aspects of chronic pancreatitis // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10, N 12. – RA325–328.
40. Teich N., Rosendahl J., Toth M. et al. Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis // *Hum. Mutat.* – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 721–730.
41. The Burden of Gastrointestinal Disease. – AGA Publication, 2001.
42. Threadgold J., Greenhalf W., Ellis I. et al. The N34S mutation of SPINK1 (PST1) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 675–681.
43. Valmu L., Paju A., Lempinen M. et al. Application of proteomic technology in identifying pancreatic secretory trypsin inhibitor variants in urine of patients with pancreatitis // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52, N 1. – P. 73–81.
44. Vitone L.J., Greenhalf W., Howes N.R., Neoptolemos J.P. Hereditary pancreatitis and secondary screening for early pancreatic cancer // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* – 2005. – Vol. 50. – P. 73–84.
45. Weiss F.U., Simon P., Bogdanova N. et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 1456–1460.
46. Whitcomb D.C. Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis // *Hum. Mutat.* – 2002. – Vol. 21. – P. 35–42.
47. Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 14. – P. 141–145.

УДК 616.361-053.1

Редкий случай врожденной патологии желчных протоков

Б.Ш. Бадуров, В.К. Зуев, М.П. Михалкин

(3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, г. Красногорск Московской области)

Первое полное клиническое описание кистозной дилатации желчных протоков представил Douglas в 1853 г. В последующие годы были описаны различные комбинации внутри- и внепеченочных кист желчных протоков, что нашло отражение в классификации T. Todani и соавт. [4], согласно которой различают 5 типов кист желчных протоков.

Частота кист желчных протоков колеблется от 1 на 13 000 до 1 на 2 000 000 населения [2]. В странах Азии данная патология встречается значительно чаще [1, 7].

Так, в Японии частота упомянутых кист достигает 1 на 1000 населения [3, 7].

Наиболее крупные статистические исследования кист желчных протоков представлены японскими авторами. В обзоре M. Yamaguchi и соавт. [5, 6] рассмотрены 1433 наблюдения, из них 1204 – в Японии.

Мы наблюдали больную, у которой добавочный желчный проток сочетался с атрезией дистальной части холедоха, внутри- и внепеченочными кистами желчных протоков (так называемый тип Кароли, или IVa тип кисты) и фиброзом печени (рис. 1).

В связи с редкостью данной патологии приводим наше наблюдение.

Больная М., 26 лет, поступила с жалобами на иктеричность склер и

чувство тяжести в эпигастральной области.

В июне 2000 г. самостоятельно обнаружила опухолевое образование в правом подреберье, а 2 ноября 2000 г. заметила пожелтение склер. При обследовании в поликлинике и стационарно выявлено большое кистовидное образование брюшной полости. Переведена в наш госпиталь для дообследования и лечения.

При компьютерной томографии (КТ) и ультразвуковом исследовании (УЗИ) в правой половине эпи- и мезогастрия лоцировалось жидкостное образование с тонкой капсулой диаметром около 20 см, в области ворот печени – 3 аналогичных образования диаметром около 2 см (рис. 2).

Киста сдавливала структуры ворот печени, вызывая расширение внутрипеченочных протоков. Головка поджелудочной железы не дифференцировалась, являясь как бы медиальной границей выявленного образования.

Желчный пузырь и холедох не визуализировались. Киста смещала левую долю печени до левой срединеклюничной линии, правую долю оттесняла вправо и книзу до крыла правой подвздошной кости, желудок – влево и кпереди, луковицу и подкову двенадцатиперстной кишки – книзу и кпереди до уровня L_v. Эндоскопическое исследование выявило сужение просвета же-

лудка и луковицы двенадцатиперстной кишки за счет внешнего сдавления. При ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) контрастировался желчный проток диаметром 0,6–0,8 см, который отклонялся кпереди и влево по дуге большого радиуса. Пузырный проток и проток правой доли не визуализировались. Вирзунгов проток не изменен (рис. 3).

При серологическом исследовании антитела к антигенам гельминтов (эхинококков, описторхисов, трихинелл, токсокар) не выявлены.

Общий билирубин – 98,0 мкмоль/л (норма – 5,0–59,1), пря-

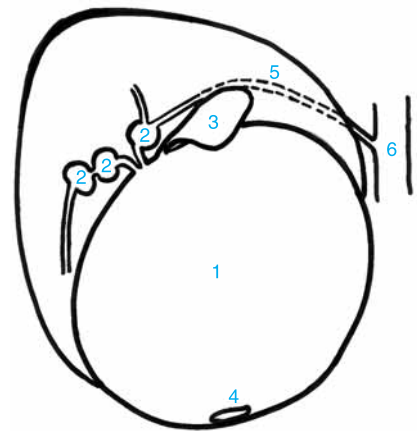


Рис. 1. Схема патологии: 1 – киста общего желчного протока, 2 – внутрипеченочные кисты, 3 – желчный пузырь, 4 – конкремент, 5 – атипичный желчный проток, 6 – двенадцатиперстная кишка

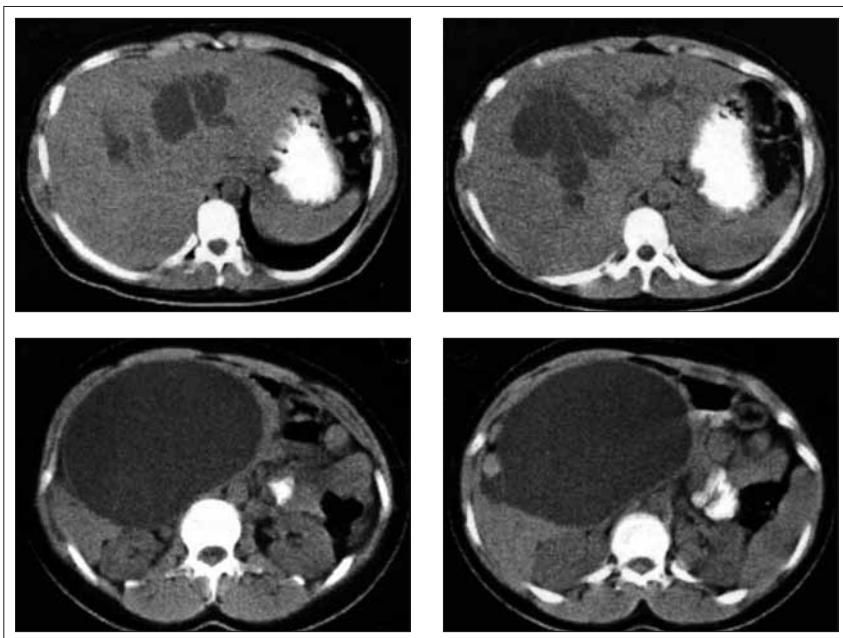


Рис. 2. КТ органов брюшной полости: внутривнутрипеченочные кисты желчных протоков и гигантская киста общего желчного протока



Рис. 3. РХПГ. Резкое смещение желчного протока кпереди и влево



Рис. 4. Послеоперационная РХПГ

мой билирубин – 46,5 мкмоль/л (норма – 1,7–6,0).

С диагнозом «киста брюшной полости неясной этиологии, механическая желтуха» больная оперирована.

4 декабря 2000 г. выполнена лапаротомия из углового разреза по Рио-Бранко. Выявлена гигантская напряженная киста брюшной полости диаметром более 20 см, содержащая желчь. Киста частично опорожнена, мобилизована, вскрыта. В полости кисты обнаружен одиночный плоский конкремент диаметром 2 см.

Киста была слепым мешком, в который открывались пузырный и долевые печеночные протоки. Связи ее с двенадцатиперстной кишкой не установлено.

Таким образом, диагностированы слепая киста общего печеночного протока и атрезия общего желчного протока.

Для уточнения характера оттока желчи из печени наложен кисетный шов в области шейки кисты и выполнена интраоперационная холангиография. Контрастировалось многокамерное образование, состоявшее из оставшейся ча-

сти кисты общего печеночного протока, желчного пузыря, двух внутривнутрипеченочных кист и впадавших в них внутривнутрипеченочных протоков: двух – от левой доли и удлиненного правого долевого протока, который опускался книзу до уровня L_{III}.

Кроме того, слабо контрастировался отходящий от сегментарного протока левой доли дополнительный желчный проток, который выявился в ходе дальнейшей ревизии резко инфильтрированного малого сальника.

Отступая на 1 см от устьев печеночных протоков, иссечена киста общего печеночного протока вместе с желчным пузырем. В последнем выявлен одиночный плоский конкремент диаметром 1,8 см. Сформированы билиодигестивный анастомоз между общим печеночным протоком и изолированной петлей тонкой кишки и межкишечный анастомоз по Ру.

Участок печени размерами 2×2×2 см направлен на гистологическое исследование.

Послеоперационное течение гладкое.

Для уточнения степени изменений внутривнутрипеченочных желчных протоков и оттока желчи из печени больная дообследована в послеоперационный период. При РХПГ контрастировались желчный проток длиной 12 см и шириной 0,6–0,7 см и панкреатический проток шириной 0,5 см. Контрастным веществом заполнились двенадцатиперстная кишка и петля тонкой кишки, анастомозированная с общим печеночным протоком (рис. 4).

Гистологическое исследование кисты общего желчного протока показало, что ее стенка состоит из толстого слоя плотной волокнистой соединительной ткани с небольшим количеством мелких сосудов. Внутренняя поверхность представлена рыхлой соединительной тканью, пропитанной желчью. Эпителиальная выстилка отсутствует.

При гистологическом исследовании печени выявлены широкие тяжи из плотной коллагеновой тка-

ни, окружавшие печеночные доли. В соединительнотканых прослойках увеличенное количество сформированных желчных протоков с гипертрофированной мышечной стромой. Сосудистые просветы различной величины. Вены большей частью безмышечного типа. Указанная морфологическая кар-

тина не противоречит диагнозу врожденного фиброза печени.

Больная обследована через 7 лет. Жалоб не предъявляет. Работает по специальности. Хорошо переносит физические нагрузки. Родила 2 детей.

Таким образом, предоперационное обследование пациентки с

врожденной патологией желчных протоков оказалось малоинформативным. Лишь во время операции удалось установить правильный диагноз, а в послеоперационный период – уточнить его.

Данное редкое наблюдение иллюстрирует трудности диагностики врожденных заболеваний желчных путей.

Список литературы

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 1999. – С. 656–671.

2. Flanigan P.D. Biliary cysts // *Ann. surg.* – 1975. – Vol. 182, N 5. – P. 635–643.

3. Miyano T., Yamataka A., Kato Y. Hepaticocenterostomy after excision of choledochal cyst in children: a 30-year experience

with 180 cases // *J. Pediat. Surg.* – 1996. – Vol. 31, N 10. – P.1417–1420.

4. Todani T., Watanabe Y., Narusue M. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst // *Am. J. Surg.* – 1977. – Vol. 134, N 2. – P. 263–269.

5. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1433 patients in the Japanese literature // *Am. J. Surg.* – 1980. – Vol. 140, N 5. – P. 653–657.

6. Yamaguchi M., Sakurai M., Takeuchi S., Awazu S. Observation of cystic dilatation of the common bile duct by ultrasonography // *J. Pediat. Surg.* – 1980. – Vol. 15, N 2. – P. 207–210.

7. Yamataka A., Segawa O., Kobayashi H. Intraoperative pancreatoscopy for pancreatic duct stone debris distal to the common channel in choledochal cyst // *J. Pediat. Surg.* – 2000. – Vol. 35, N 1. – P.1–4.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.И. Абдурахманов – **Синдром раздраженного кишечника (некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения).**

Цель исследования – изучение вопросов патогенеза, диагностики и лечения *синдрома раздраженного кишечника (СРК)*.

Наблюдалось 80 больных с СРК с преобладанием запоров, 36 – с преобладанием диареи, 18 – болей в животе и метеоризма. Больные отбирались в соответствии с Римскими диагностическими критериями и психопатологическими, личностными, невротическими непсихотическими аффективными расстройствами. Диагноз устанавливался на основании анамнестических и клинико-лабораторных данных, результатов комплексного эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований. Психологический статус оценивался с использованием «Опросника депрессивного состояния». Проводилось микробиологическое исследование кала и содержимого тонкой кишки. Для оценки иммунного статуса использовался набор микрометодов Института иммунологии МЗ РФ.

В спектре психосоматической патологии больных с СРК на 1-м месте преобладали депрессивные расстройства (30%), на 2-м – личностные расстройства тревожно-фобического (16,4%) и ипохондрического (11,9%) характера. Депрессивные расстройства сопровождались выраженной гипомоторной дискинезией с развитием упорных запоров, а при тревожных состояниях, напротив, преобладали гиперкинетические процессы с диареей. Транзиторные нарушения стула, протекавшие иногда с запорами или с диареей были более характерными при выраженной ипохондрии.

При СРК визуальные эндоскопические характеристики слизистой оболочки толстой кишки значитель-

но расходились с результатами гистологического исследования. Воспалительные изменения в кишечнике эндоскопически обнаруживались лишь у 72% больных, а при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки – у 73%.

У больных с СРК с преобладанием запоров одновременно снижалось число Т- и В-клеток соответственно на 24 и 34%, что указывало на снижение активности клеточного звена иммунитета. При СРК, протекавшем с упорной диареей, угнеталась функция Т-системы иммунитета (уменьшение количества Т-хелперов – 24%, Т-супрессоров – 27%) и активировалась В-система иммунитета, что сопровождалось увеличением количества В-клеток и содержания IgG (46%) в крови. Выраженность этих изменений зависела от длительности и тяжести течения заболевания и возраста больных. Изменения иммунного статуса при СРК, играющие важную патогенетическую роль в развитии болезни и ее течения, диктуют необходимость использования иммунокорректирующих препаратов.

При СРК с преобладанием запоров дисбиотические изменения микрофлоры кишечника устанавливались в 20% случаев, а при СРК с диареей отмечен выраженный дисбактериоз кишечника в 54%, что было связано с длительным применением антибиотиков. У 68% пациентов с СРК выявлен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. При этом лечение антибиотиками значительно уменьшало проявление симптомов болезни.

При синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке эффективно применение те-

трацилина гидрохлорида (200 мг 4 раза в день) или фуразолидона (0,1 г 3 раза в день).

Для больных с СРК с преобладанием запоров характерным оказалось снижение уровня серотонина в крови (в среднем на 43%). При доминировании диареи концентрация серотонина в крови повышалась (в среднем на 53%) по сравнению с таковой у здоровых, что свидетельствует о важной роли биогенных аминов в патогенезе этого синдрома.

Препарат «Дицетел» эффективно снимает спазм, купирует болевой синдром и нормализует тонус кишечной стенки, не вызывая атонии толстой кишки. Это весьма существенно при колоноскопии и для восстановления полноценной эвакуаторной функции кишечника.

Выбор терапевтического воздействия зависит от характера и тяжести клинических проявлений СРК и психосоматических нарушений. Больным с преобладанием запоров и депрессивными расстройствами целесообразно назначать на фоне диеты, обогащенной пищевыми волокнами, антидепрессанты в сочетании с прокинетики.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Институте гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан и на базе Республиканской клинической больницы № 3 им. А.М. Дьякова.

Научные руководители: доктор медицинских наук **А. Дустов**, доктор медицинских наук, профессор **У.Р. Расулов**.

Дата защиты: 31.10.2006 на заседании диссертационного совета К 047.006.01 при Институте гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан.

А.В. Ведерникова – Особенности лечения больных с заболеваниями печени сочетанной алкогольной и вирусной (HCV) этиологии.

Цель работы – обоснование принципов лечения больных *хроническим гепатитом* (ХГ), вызванным сочетанием алкоголя и вируса гепатита С (HCV).

В исследование включено 45 больных с сочетанным поражением печени (алкоголь, HCV) и 23 пациента, страдающих ХГ С (группа «трезвенников»).

Пациенты, исключившие или снизившие прием спиртных напитков (менее 20 г этанола в день) с сохраняющейся повышенной активностью АлАТ, рассматривались как кандидаты на противовирусное лечение.

Схема комбинированной противовирусной терапии включала назначение интерферона альфа в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (подкожно или внутримышечно) и рибавирина – 800–1200 мг/сут (24 нед для инфицированных не 1-м генотипом и 48 нед для инфицированных 1-м генотипом HCV). Период последующего наблюдения составил 24 нед для всех пациентов.

Исследование полиморфизма генов алкогольметаболизирующих ферментов алкогольдегидрогеназы (АДГ 2*2, АДГ 2*3), алкогольдегидрогеназы (АЛДГ 2*2), цитохрома Р-450 – СYP2E1 (Pst I, Taq I) на развитие тяжелых форм *алкогольной болезни печени* (АБП) проведено у 95 больных, имевших признаки алкогольного гепатита и (или) алкогольного цирроза. В контрольную группу (66 человек) вошли лица, злоупотреблявшие алкоголем без внешних признаков повреждения печени с нормальной активностью сывороточных аминотрансфераз.

Средняя доза алкоголя была равна 72±54,6 г этанола/сут (от 20 до 40 г этанола/сут у женщин и от 40 до 300 г – у мужчин). По данным вирусологического исследования, генотип 1 выявлен у 42% пациентов, не 1-й (2-й и 3-й) генотип HCV – у 58%. Чрескожная слепая биопсия печени по Menghini проведе-

на всем больным. Гистологические признаки сочетанного (алкоголь, HCV) поражения печени характеризовались признаками гидрорической и жировой дистрофии (у 75%), лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов с примесью нейтрофилов (у 50%), перипортальным и синусоидальным фиброзом, а также перивенулярным фиброзом (у 8%). Лимфоидные узелки и некроз гепатоцитов реже выявлялись у пациентов этой группы, чем у больных ХГ С. Средние индексы гистологической активности и фиброза составили 9,2±2,9 и 1,4±0,7 балла соответственно.

По мнению автора, соблюдение абстиненции в течение 6 мес у больных с сочетанным (алкоголь, HCV) поражением печени перед назначением противовирусного лечения обязательно, так как позволяет определить ведущий фактор повреждения печени (вирус или алкоголь) и оценить способность пациента с отягощенным алкогольным анамнезом следовать рекомендациям врача. Эти больные могут считаться кандидатами для комбинированного противовирусного лечения, так как из них 31% полностью прекращают прием алкоголя, а 22% – уменьшают его дозу до безопасной (меньше 20 г этанола/сут). Противовирусное лечение больных с алкогольной зависимостью нецелесообразно в связи с невозможностью врачебного контроля за его процессом.

Активность АсАТ и гамма-глутамилтранспептидазы была достоверно ниже у больных с сочетанным поражением печени, исключивших прием алкоголя, чем у пациентов, снизивших его дозу, что дает возможность объективно оценивать данные алкогольного анамнеза с использованием определения этих простых показателей. Не обнаружено зависимости между степенью биохимической и гистологической активности в изученных группах больных.

Не доказано влияние полиморфизма генов АДГ 2*2, СYP2E1 (Pst I) на тяжесть алкогольного и сочетанного поражения печени. Показано, что аллель Taq I СYP2E1 может играть защитную роль в развитии АБП. Носительство генов АДГ 2*2 и СYP2E1 (Pst I) не может рассматриваться в качестве прогностических факторов, определяющих тяжесть течения АБП, поэтому использование их в широкой клинической практике нецелесообразно. Исследование аллеля Taq I СYP2E1, учитывая его предполагаемые защитные свойства, может быть использовано с целью клинического прогнозирования развития АБП у злоупотребляющих алкоголем лиц.

Эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных с сочетанными поражениями печени и больных ХГ С была сопоставима в достижении стойкого вирусологического ответа. Частота побочных реакций комбинированной противовирусной терапии достоверно не различалась у больных с сочетанным и вирусным поражением печени, хотя психический статус пациентов с отягощенным алкогольным анамнезом требовал внимательного отношения лечащего врача и участия в лечении психолога и психиатра.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Тельных.

Дата защиты: 20.03.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.40. 10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Д.С. Михалик – Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на состояние обменно-трофических процессов в слизистой оболочке желудка и клиническое течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Цель исследования – повышение эффективности лечения язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки путем использования новых критериев диагностики, оптимизации выбора средств и сроков лечения, реабилитации и профилактики при диспансерном ведении больных на терапевтическом участке.

Под наблюдением находилось 214 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки. Они обследовались на разных стадиях течения ЯБ: во время обострения, неполной ремиссии (стадия «красного рубца») и во время ремиссии (через 3 мес и более после лечения). Критерием тяжести течения являлось количество обострений в год. Легкое течение характеризовалось одним или реже обострением в год, средней тяжести – двумя, тяжелое – тремя и более.

Степень выраженности клинических проявлений обострения ЯБ оценивалась по классификации, предложенной Г.А. Никитиным и В.В. Руссияновым (1993).

I степень – жалобы отсутствуют или выявляются лишь при тщательном расспросе и сборе анамнеза.

II степень – болевой синдром слабо выражен и существенно не снижает трудоспособность больного и не требует приема обезболивающих препаратов.

III степень характеризуется значительными болями, заставляющими прерывать работу, снимающимися положением лежа, приемом таблетированных препаратов. У части больных отмечается рвота.

IV степень проявляется интенсивными болями, требующими повторного приема таблетированных и инъекционных препаратов, частой рвотой.

Наибольшее количество (68,7%) составили больные с III степенью выраженности клинических проявлений обострения и со средней степенью тяжести (70,1%) ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Применялась трехкомпонентная терапия: омепразол – по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин – по 500 мг 4 раза в день или кларитромицин – по 500 мг 1 раз в день, метронидазол – по 250 мг 4 раза в день. При квадротерапии к указанным препаратам добавлялся де-нол – по 120 мг 4 раза в день.

На 4-й неделе болезни проводилась контрольная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для верификации заживления язвы и оценки состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ). При заживлении язвы (стадия «красного рубца») и исчезновении основных жалоб больные выписывались на работу. Их состояние расценивалось как стадия неполной ремиссии. Все они получали раннюю реабилитационную терапию в течение 1–2 мес. Повторное контрольное исследование проводилось в конце лечения или несколько позже (в течение 1–3 мес). Пациенты оставались на диспансерном наблюдении в течение 5 лет. Контрольные обследования, включающие ЭГДС с биопсией, проводились: через 6–12 мес после рубцевания язвы и успешной эрадикационной терапии, через 3 года и через 5 лет.

Определение содержания молекул средней массы (МСМ) в желудочном соке и слюне проводилось спектрофотометрическим методом. Давалась общая оценка морфологического состояния различных отделов СОЖ с определением активности гастритических изменений, выраженности воспаления и атрофии. Одновременно определялись наличие и степень обсемененности *H. pylori*. Морфометрическое исследование биоптатов проводилось в стадию обострения, неполной ремиссии и ремиссии (через 6 мес – 1 год, 3 года и 5 лет после последнего обострения).

Качество жизни (КЖ) больных ЯБ двенадцатиперстной кишки оценивалось с помощью анкет-оп-

росников (мельбурнский тест и гастроинтестинальный индекс КЖ).

Обнаружено, что у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в период обострения в СОЖ усиливаются нарушения белкового обмена, проявляющиеся увеличением в желудочном соке уровня МСМ, особенно их пептидной фракции. Динамика содержания МСМ в слюне больных ЯБ двенадцатиперстной кишки полностью повторяла динамику содержания МСМ в желудочном соке. Выявленные закономерности содержания МСМ в желудочном соке и слюне, а также предложенные математические модели свидетельствовали о системности нарушений белкового обмена у таких больных.

У больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в СОЖ происходит циклическая структурная перестройка. Во время обострения увеличивается число главных и недифференцированных клеток, выявляется тенденция к увеличению количества обкладочных клеток и уменьшается число мукоцитов. В обоих отделах увеличивается лейкоцитарная инфильтрация при отсутствии изменений стромальных компонентов. При наступлении ремиссии происходит постепенное обратное развитие выявленных изменений.

После эрадикационной терапии структура СОЖ постепенно приближается к норме, достигая ее к 5-му году после проведенного лечения. Об этом свидетельствуют как абсолютные показатели клеточной структуры СОЖ, так и впервые предложенные морфологические критерии – эпителиальный индекс и индекс ульцерации. Их можно использовать в качестве дополнительных критериев диагностики стадий ЯБ двенадцатиперстной кишки и оценки эффективности антигеликобактерной терапии.

Показатели структурной энтропии эпителиального компонента слизистой оболочки желудка могут

служить критерием ее морфофункционального состояния. Динамика указанных показателей однозначно свидетельствует о неупорядоченности структуры данной морфологической системы во время обострения ЯБ двенадцатиперстной кишки, постепенной нормализации ее в стадии неполной ремиссии и достижения типичного строения в стадии стойкой клинико-морфологической ремиссии. Рекомендуется использовать эти показатели для разграничения стадий ЯБ двенадцатиперстной кишки, оценки эрадикационной терапии, а также в качестве критерия выбора средств и сроков проведения реабилитационных мероприятий у данной группы пациентов.

Секреторная функция у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, остается повышенной на всех стадиях болезни, включая стадию ремиссии. Эрадикация *H. pylori* приводит к постепенной нормализации секреторной функции желудка и достижению через 3 года после лечения показателей контрольной группы.

Стадия ЯБ двенадцатиперстной кишки и степень тяжести обострения заболевания достоверно изменяют уровень КЖ пациентов. При достижении эрадикации *H. pylori* КЖ постепенно повышается и достигает показателей контрольной группы через год после лечения. Предложенная математическая модель КЖ позволяет прогнозировать его у пациентов и оценить эффективность терапии, оптимизировать у них проведение реабилитационных и профилактических мероприятий.

Эрадикация *H. pylori* у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки приводит к нормализации структуры и функции СОЖ, нормализации нарушений белкового обмена, повышению до нормального уровня КЖ. Процесс нормализации указанных нарушений занимает до 5 лет после успешной антигеликобактерной терапии. В течение этого срока пациенты нуждаются в проведении комплекса реабилитационных мероприятий, даже если отсутствуют жалобы и признаки обострения заболевания.

Показатели уровня КЖ, содержания МСМ в желудочном соке и слюне, морфологического состояния СОЖ и ее структурной энтропии можно использовать в качестве дополнительных критериев диагностики стадий ЯБ двенадцатиперстной кишки, для оценки эффективности терапии, выбора средств и сроков лечения, реабилитации и профилактики при диспансерном ведении больных на терапевтическом участке.

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

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Г.А. Никитин**.

Дата защиты: 21.06.06 на заседании диссертационного совета Д 208.097.01 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Т.П. Розина – Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона–Коновалова.

Цель исследования – определить варианты поражения печени и спектр внепеченочных проявлений *болезни Вильсона–Коновалова* (БВК).

Работа основана на изучении клиничко-лабораторных данных 71 больного абдоминальной формой БВК. Ее течение изучалось на основании ретроспективного анализа историй болезни, амбулаторных карт и наблюдения больных в клинике им. Е.М. Тареева. Срок наблюдения за больными варьировал от 1 года до 35 лет.

Уровень церулоплазмина сыворотки исследовался колориметрическим способом по Хохлову и оксидазным методом по Раввину. Изучались экскреция меди с мочой и содержание меди в сыворотке крови. Диагноз БВК устанавливался при общепринятых сочетаниях следующих критериев: снижение уровня церулоплазмина сыворотки ниже 20 мг/дл и обнаружение кольца Кайзера–Флейшера при осмотре окулистом в щелевой лампе; снижение уровня церулоплазмина сыворотки или наличие кольца Кайзера–Флейшера в сочетании с увеличением суточной экскреции меди с мочой выше 100 мкг/сут; неврологические симптомы или низкий уровень церулоплазмина сыворотки в сочетании с обнаружением кольца Кайзера–Флейшера.

По мнению автора, у больных в возрасте от 5 до 45 лет с признаками хронического диффузного заболевания печени, особенно в сочетании с симптомами поражения центральной нервной системы, почек, гемолитическими кризами, дисменореей, кожной пурпурой, в дифференциальный диагноз следует включать БВК и целенаправлен-

но обследовать с определением уровня церулоплазмина в сыворотке крови, кольца Кайзера–Флейшера, экскреции меди с мочой, а при необходимости – концентрации меди в ткани печени и МРТ головного мозга.

Обнаружено, что манифестация БВК отмечается в возрасте от 1 до 43 лет и проявляется признаками поражения печени в 59,2% случаев, дисфункцией яичников – в 21,6%, гемолитической анемией и (или) гемолитическими кризами в 12,7%, поражением центральной нервной системы – в 8,4%, почек – в 2,8%, сосудистой пурпурой – в 1,4%.

Наиболее часто поражение печени проявлялось декомпенсированным циррозом печени (52,1%) с преобладанием печеночно-клеточной недостаточности над признаками портальной гипертензии. У 8,4% больных обнаруживался компенсированный цирроз печени, у 9,9% – желтушная форма острого гепатита, у 29,55% – бессимптомная гепатомегалия и (или) гиперферментемия.

Внепеченочные проявления БВК характеризовались обнаружением кольца Кайзера – Флейшера (81,7%), дис- или аменореей (80,4%), поражения почек (71,8%), гемолиза (31%), в том числе гемолитического криза (20%). Реже выявлялись кожная пурпура (14,1%), артралгии (12,7%), самопроизвольные аборт (5,9%).

У молодых больных с признаками хронического диффузного заболевания печени неясной этиологии при отсутствии сочетания кольца Кайзера – Флейшера и низкого уровня церулоплазмина сыворотки (выявляется в 60,4% случаев) целе-

сообразно определять суточную экскрецию меди с мочой.

Гиперурикозурия и гипоурикемия выявлялись у 52,1 и 39,4% больных соответственно. Целесообразно использовать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и ее экскреции с мочой в качестве дополнительных диагностических критериев БВК.

Терапия D-пеницилламином приводила к стойкой ремиссии болезни у 85,2% больных, включая стадию декомпенсированного цирроза печени. Прежде всего исчезала проксимальная канальцевая дисфункция, затем – печеночно-клеточная недостаточность и синдром цитолиза. Через 1–1,5 года лечения восстанавливались менструальный цикл и фертильность у женщин.

Ведение больных БВК должно проводиться при регулярном исследовании суточной экскреции меди с мочой и уровня свободной меди в сыворотке крови для подбора поддерживающей пожизненной терапии с целью снижения побочных эффектов лечения D-пеницилламином.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**.

Дата защиты: 10.10.2005 на заседании диссертационного совета Д 208.040. 05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Школа клинициста

Женщина 37 лет обратилась к врачу с жалобами на повышенную утомляемость, кожный зуд, усиливающийся ночью, и пожелтение склер. При биохимическом анализе крови выявлено повышение активности АлАТ до 116 ед./л (норма < 40 ед./л), АсАТ – до 123 ед./л (норма < 40 ед./л), щелочной фосфатазы – до 1150 ед./л (норма < 92 ед./л), ГТПП – до 355 ед./л (норма < 50 ед./л), общего билирубина до 51,5 мкмоль/л (норма < 20,5 мкмоль/л).

При УЗИ органов брюшной полости и при колоноскопии патологии не обнаружено. Был заподозрен *первичный билиарный цирроз*.

Пациентка направлена на исследование антител к митохондриям. Результат отрицательный.

Вопрос 1

С какой частотой антимитохондриальные антитела выявляются при первичном билиарном циррозе?

- А) 75%;
- Б) 80%;
- В) 90%;
- Г) 95%;
- Д) 100%.

Ответ

Г.

Установлен предварительный диагноз «*хронический холестатический гепатит*».

Назначена эмпирическая терапия *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) в дозе 750 мг/сут (12 мг на кг массы тела). Через 3 мес лечения несколько улучшились биохимические показатели цитолиза и холестаза. Однако зуд продолжал нарастать. Сохранился повышенный уровень билирубина.

При осмотре обращали на себя внимание многочисленные расчесы на коже (см. рис. 1 на 1-й стороне обложки).

Пациентка направлена в специализированный стационар, где выполнены магнитно-резонансная холангиография и пункционная биопсия печени. При холангиографии не выявлено патологических изменений крупных желчных протоков. В биоптате печени обнаружены изменения по типу фиброзирующего перихолангита (см. рис. 2 на 1-й стороне обложки). Диагностирован *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ), внутривнутрипеченочная форма.

Вопрос 2

Достаточно ли выявленных изменений для диагностики ПСХ?

Ответ

Да. Фиброзирующий перихолангит (симптом «луковичной шелухи») представляет собой патогномоничный гистологический признак ПСХ.

Повышение дозы УДХК до 25 мг/кг/сут привело к снижению активности ферментов цитолиза и холестаза до 1,5 нормы. Динамика интенсивности зуда больной оценена как минимальная.

Вопрос 3

Какой (ие) из перечисленных препаратов и методов лечения целесообразно применять для купирования зуда при хроническом холестазе?

- А) холестирамин;
- Б) аминазин;
- В) фенобарбитал;
- Г) озонотерапия;
- Д) гемосорбция.

Ответ

А, В, Д.

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

Перечень статей, опубликованных в 2007 году

<i>Абдурахманов А.И.</i> Синдром раздраженного кишечника (некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения)	6,35	цитокринов, ферритина у больных хроническим панкреатитом алкогольной и билиарной этиологии . . .	1,42
<i>Абдурахманов Д.Т.</i> Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в лечении хронического гепатита В	4,10	<i>Зайнудинов З.М.</i> Цирроз печени у детей (критерии диагностики, клиническое течение, показания к трансплантации печени)	1,46
<i>Асанин Ю.Ю.</i> Сравнительный анализ новых возможностей фармакотерапии неспецифического язвенного колита и пути совершенствования оценки его активности	1,43	<i>Иванов А.Г.</i> Диагностические критерии эффективности криоафереза в комплексной терапии печеночной энцефалопатии	6,23
<i>Бадуров Б.Ш., Зуев В.К., Михалкин М.П.</i> Редкий случай врожденной патологии желчных протоков	6,31	<i>Иванченко Т.В.</i> Оценка эффективности антихеликобактерной терапии у больных, оперированных по поводу рака желудка	1,47
<i>Баранская Е.К.</i> Язвенная болезнь и хронический гастрит, ассоциированные с инфекцией <i>H. pylori</i> (дыхательная лазерная диагностика и современная терапия)	5,45	<i>Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В.</i> Основные рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (2007) по ведению больных хроническим гепатитом В	4,3
<i>Баранская Е.К., Юрьева Е.Ю., Лемина Т.Л., Ивашкин В.Т.</i> Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта	2,7	<i>Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И., Ющук Н.Д., Амбалов Ю.М., Блохина Н.П., Виноградова Е.Н., Гейвандова Н.И., Горбаков В.В., Егоров А.Г., Жданов К.В., Закиров И.Г., Ивкова А.Н., Корочкина О.В., Кушлинский Н.Е., Кузнецова А.В., Макарова М.В., Лазебник Л.Б., Лопаткина Т.Н., Любимова Н.В., Маевская М.В., Малов И.В., Морозов В.Г., Никитин И.Г., Николаева Н.Н., Постникова Т.Н., Романенко О.М., Рузаева Л.А., Сахарова Е.Г.</i> Безопасность и эффективность комбинированной терапии хронического гепатита С	5,3
<i>Белова Е.В.</i> Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки: некоторые аспекты патогенеза и дифференцированной терапии	4,44	<i>Ивашкин В.Т., Федосьина Е.А., Маевская М.В.</i> Гипонатриемия разведения у больных циррозом печени	2,3
<i>Буеверов А.О.</i> Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить	5,13	<i>Калинин А.В.</i> Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика (Сообщение второе)	1,3
<i>Буклис Э.Р., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.</i> Цирроз печени: механизмы метаболических нарушений и недостаточности пищеварения, заместительная ферментная терапия	3,13	<i>Кузнецова А.В., Жердева А.И., Горовенко Н.А., Дуботолкина Е.В., Лойфман Е.А.</i> Место и роль серологических маркеров фиброза в диагностике и лечении хронической HCV-инфекции	3,35
<i>Бурков С.Г., Арутюнов А.Т., Алексеева Е.П., Юренев Г.Л.</i> Бронхолегочная и орофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1,35	<i>Курилович С.А., Черношейкина Л.Е., Шлыкова Л.Г.</i> Лансопрозол и блокада желудочной секреции: есть ли различия среди генериков?	3,31
<i>Ведерникова А.В.</i> Особенности лечения больных с заболеваниями печени сочетанной алкогольной и вирусной (HCV) этиологии	6,36	<i>Лабия А.И., Багмет Н.Н., Ратникова Н.П., Скипенко О.Г.</i> Эволюция хирургического лечения доброкачественных стриктур внепеченочных желчных протоков	4,17
<i>Водилова О.В.</i> Клинические особенности болезни Крона у детей и принципы диагностики	1,44	<i>Маев И.В., Буеверов А.О., Котенко Е.С., Кучерявый Ю.А.</i> Трудный диагноз: аутоиммунный панкреатит	3,19
<i>Григорьева И.Н.</i> Наследственные панкреатиты	6,27	<i>Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Кучерявый Ю.А.</i> Эффективность монотерапии омепразолом и рабепразолом у больных эрозивным рефлюкс-эзофагитом в пожилом возрасте	2,31
<i>Губайдулина Л.И.</i> Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной зоны	3,46	<i>Маев И.В., Самсонов А.А., Бусарова Г.А., Мотузова Е.В., Голубев Н.Н.</i> Клинико-экономический анализ поддерживающей антисекреторной терапии и динамика показателей качества жизни при неэрозивной рефлюксной болезни	3,40
<i>Дорофеенков М.Е.</i> Распространенность и особенности клинической картины желчнокаменной болезни у населения г. Москвы (клинико-эпидемиологическое исследование)	4,46	<i>Маев И.В., Трухманов А.С., Малышев И.Ю., Черемушкина Н.В.</i> Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	6,11
<i>Ефремова Л.И.</i> Клинико-патогенетические особенности язвенной болезни в различные возрастные периоды у больных, проживающих в сельской местности	5,40		
<i>Ешану В.С.</i> Цитокины и активность воспалительного процесса в печени при аутоиммунном перекресте аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза	1,45		
<i>Жданов К.В., Гусев Д.А., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахманов Д.М., Тотолян А.А.</i> Изучение экспрессии хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хронической HCV-инфекции	6,3		
<i>Живаева Н.С.</i> Клинико-прогностическое значение			

<i>Маевская М.В., Буеверов А.О.</i> Энтекавир – новое в лечении больных хроническим гепатитом В	2,19
<i>Милованова С.Ю.</i> Характеристика хронического гепатита С, протекающего с криоглобулинемией . . .	4,47
<i>Минушкин О.Н., Зверков И.В., Ардатская М.Д., Володин Д.В., Толчий Т.Б., Иванова Е.В., Сафронов А.М., Осин В.Л.</i> Применение нормазе в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с <i>Helicobacter pylori</i>	5,32
<i>Минушкин О.Н., Максимов В.А.</i> Некоторые спорные вопросы патогенеза и лечения хронического панкреатита	4,25
<i>Михайлова Е.А.</i> Гепатит С: сравнительная характеристика факторов, определяющих исходы острой и течение хронической фазы болезни	2,45
<i>Михалик Д.С.</i> Влияние эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> на состояние обменно-трофических процессов в слизистой оболочке желудка и клиническое течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки	6,37
<i>Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шаколите Ю.Д.</i> Опыт применения лансопризола (геликола) в схемах эрадикационной терапии	4,32
<i>Осипенко М.Ф., Моисеенко Е.Е., Скалинская М.И.</i> Терапия описторхозного поражения желчевыводящих путей	2,12
<i>Павленко А.Ф.</i> Синдром раздраженного кишечника: клиничко-патогенетические параллели и дифференцированная терапия	3,47
<i>Павлович И.М.</i> Атрофический гастрит (клиническая и функционально-морфологическая характеристика, критерии риска опухолевой трансформации)	5,43
<i>Полуэктова Е.А., Юрманова Е.Н., Шептулин А.А.</i> Патогенетические основы лекарственной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника . . .	5,37
<i>Попова Т.Н., Джанашия Е.А., Логинов А.Ф., Селезнев А.В., Калинин А.В.</i> Эффективность препарата «Микразим 10000 ЕД» в лечении обострения хронического панкреатита с преобладанием болевого синдрома	2,37
<i>Розина Т.П.</i> Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона–Коновалова	6,38
<i>Секачева М.И.</i> Урсодеоксихолевая кислота в профилактике онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта	2,25
<i>Секачева М.И., Царьков П.В.</i> – Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний кишечника	6,17
<i>Соловьева О.И.</i> Хронический гастрит у больных неспецифическим язвенным колитом	2,46
<i>Успенская М.Н.</i> Неморфологические критерии оценки состояния слизистой оболочки при опухолевых и неопухолевых заболеваниях желудка	5,47
<i>Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.</i> Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике (Анализ проблемы)	5,21
<i>Хазанов А.И.</i> Острый алкогольный гепатит: клиника, диагностика и лечение	3,3
<i>Чернобровкина Т.Я.</i> Оценка эффективности терапии больных гепатитом С фосфогливом с учетом показателей специфического гуморального иммунитета . . .	2,47
<i>Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л.</i> Фитомуцил в лечении запора при синдроме раздраженного кишечника	4,35
<i>Эсауленко Е.В., Павлова О.О., Го А.А., Осе И.В.</i> Эффективность нового отечественного интерферона альфа-2b в терапии хронического гепатита С: результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования	1,29
<i>Шулятьев И.С.</i> Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клиничко-генетическое исследование)	2,46
<i>Ющук Н.Д., Маев И.В., Овладенко Е.И., Кучерявый Ю.А.</i> Поражение поджелудочной железы при ВИЧ-инфекции	1,16
Перечень статей, опубликованных в 2007 году	6,40
Список авторов	6,42
Школа клинициста	1,48; 2,48; 3,48; 4,48; 5,48; 6,39

Список авторов

Абдурахманов А.И.	6,35	Иванова Е.В.	5,32	Попова Т.Н.	2,37
Абдурахманов Д.Т.	4,10	Иванченко Т.В.	1,47	Постникова Т.Н.	5,3
Алексеева Е.П.	1,35	Ивашкин В.Т.	2,3; 2,7; 3,13; 4,3,35; 5,3	Ратникова Н.П.	4,17
Амбалов Ю.М.	5,3	Ивкова А.Н.	5,3	Розина Т.П.	6,38
Ардатская М.Д.	5,32	Калинин А.В.	1,3; 2,37	Романенко О.М.	5,3
Арутюнов А.Т.	1,35	Корочкина О.В.	5,3	Рузаева Л.А.	5,3
Асанин Ю.Ю.	1,43	Котенко Е.С.	3,19	Самсонов А.А.	3,40
Багмет Н.Н.	4,17	Кузнецова А.В.	3,35; 5,3	Сафронов А.М.	5,32
Бадуров Б.Ш.	6,31	Курилович С.А.	3,31	Сахарова Е.Г.	5,3
Баранская Е.К.	2,7; 5,45	Кучерявый Ю.А.	1,16; 2,31; 3,19	Секачева М.И.	2,25; 6,17
Белова Е.В.	4,44	Кушлинский Н.Е.	5,3	Селезнев А.В.	2,37
Бикбулатова Е.А.	4,32	Лабия А.И.	4,17	Скалинская М.И.	2,12
Блохина Н.П.	5,3	Лазебник Л.Б.	5,3	Скипенко О.Г.	4,17
Буеверов А.О.	2,19; 3,19; 5,13;	Лемина Т.Л.	2,7	Соловьева О.И.	2,46
Буклис Э.Р.	3,13	Лобзин Ю.В.	5,3	Сторожаков Г.И.	5,3
Бурков С.Г.	1,35	Логинов А.Ф.	2,37	Сысоев К.А.	6,3
Бусарова Г.А.	3,40	Лойфман Е.А.	3,35	Топчий Т.Б.	5,32
Ведерникова А.В.	6,36	Лопаткина Т.Н.	5,3	Тотолян А.А.	6,3
Виноградова Е.Н.	5,3	Любимова Н.В.	5,3	Трухманов А.С.	6,11
Водилова О.В.	1,44	Маев И.В.	1,16; 2,31; 3,19; 3,40; 6,11	Успенская М.Н.	5,47
Володин Д.В.	5,32	Маевская М.В.	2,3,19; 3,13; 4,3; 5,3	Успенский Ю.П.	5,21
Галимова С.Ф.	4,3	Макарова М.В.	5,3	Федосьина Е.А.	2,3
Гейвандова Н.И.	5,3	Максимов В.А.	4,25	Хазанов А.И.	3,3
Го А.А.	1,29	Малов И.В.	5,3	Царьков П.В.	6,17
Голубев Н.Н.	3,40	Малышев И.Ю.	6,11	Черемушкина Н.В.	6,11
Гончаренко А.Ю.	2,31	Милованова С.Ю.	4,47	Чернобровкина Т.Я.	2,47
Горбаков В.В.	5,3	Минушкин О.Н.	4,25; 5,32;	Черношейкина Л.Е.	3,31
Гороженко Н.А.	3,35	Михайлова Е.А.	2,45	Шаколите Ю.Д.	4,32
Григорьева И.Н.	6,27	Михалик Д.С.	6,37	Шахманов Д.М.	6,3
Губайдулина Л.И.	3,46	Михалкин М.П.	6,31	Шептулин А.А.	5,37
Гусев Д.А.	6,3	Моисеенко Е.Е.	2,12	Шлыкова Л.Г.	3,31
Денисов Н.Л.	4,35	Морозов В.Г.	5,3	Шульпекова Ю.О.	4,35
Джанашия Е.А.	2,37	Мотузова Е.В.	3,40	Шулятьев И.С.	2,46
Дорофеенков М.Е.	4,46	Никитин И.Г.	5,3	Эсауленко Е.В.	1,29
Дуботолкина Е.В.	3,35	Николаева Н.Н.	5,3	Юренев Г.Л.	1,35
Егоров А.Г.	5,3	Овлащенко Е.И.	1,16	Юрманова Е.Н.	5,37
Ефремова Л.И.	5,40	Осе И.В.	1,29	Юрьева Е.Ю.	2,7
Ешану В.С.	1,45	Осин В.Л.	5,32	Ющук Н.Д.	1,16; 5,3
Жданов К.В.	5,3; 6,3	Осипенко М.Ф.	2,12; 4,32	Якубовская Л.А.	6,3
Жердева А.И.	3,35	Павленко А.Ф.	3,47		
Живаева Н.С.	1,42	Павлова О.О.	1,29		
Зайнудинов З.М.	1,46	Павлович И.М.	5,43		
Закиров И.Г.	5,3	Пахомова И.Г.	5,21		
Зверков И.В.	5,32	Полуэктова Е.А.	5,37		
Зуев В.К.	6,31				
Иванов А.Г.	6,23				