

Содержание

Лекции, обзоры

<i>О.В. Ивлева, Л.И. Дворецкий</i> — Анемический синдром после бариатрических операций	4
<i>А.С. Дзасохов</i> — Современные представления о микроциркуляторно-тканевом гомеостазе в свете общей теории канцерогенеза и перспективы лечения больных со злокачественными новообразованиями	16
<i>В.А. Петухов, Д.А. Чуриков</i> — Пропедевтика лучевых методов исследования желчного пузыря	27

Исследования

<i>В.Н. Ардашев, И. Сун, Ю.И. Воронков, С.К. Макиров</i> — Регуляторные механизмы сердца и боль в спине до и после радиочастотной денервации межпозвонковых суставов	36
<i>Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Г.Г. Бабашева, З.В. Нигиян</i> — Роль эндотоксинемии в развитии неалкогольного стеатогепатита	41
<i>В.В. Цуканов, Е.В. Онучина, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких</i> — Опыт длительного лечения пациентов с холелитиазом Урсосаном	47
<i>Ю.А. Ермакова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В., Демидова</i> — Клинические, функциональные и рентгенологические исходы раннего ревматоидного артрита (Результаты 5-летнего наблюдения)	51
<i>О.Н. Зубань, С.Н. Скорняков, Л.В. Арканов, Б.И. Новиков</i> — Оценка качества жизни больных с протяженными стриктурами мочеточника специфической и неспецифической этиологии	62
<i>Е.В. Семенова, В.И. Инчина</i> — Возможности коррекции кардиотоксических эффектов адреналина гибридными антиоксидантами в эксперименте	70

Contents

Lectures, reviews

<i>O.V. Ivleva, L.I. Dvoretzky</i> – Anemic syndrome after bariatric operations	4
<i>A.S. Dzasokhov</i> – Modern concept of tissue microcirculation homeostasis in view of general carcinogenesis theory and prospect of malignant neoplasms treatment	16
<i>V.A. Petukhov, D.A. Churikov</i> – Propedeutics of radiological methods of gallbladder investigation	27

Investigations

<i>V.N. Ardashev, I. Sun, Yu.I. Voronkov, S.K. Makirov</i> – Regulatory mechanisms of the heart and back pain before radiofrequency denervation of intervertebral joints.....	36
<i>N.I. Geyvandova, A.V. Yagoda, G.G. Babasheva, Z.V. Nigiyan</i> – Endotoxemia in non-alcoholic steatohepatitis development	41
<i>V.V. Tsukanov, Ye.V. Onuchina, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh</i> – Experience of long-term treatment of patients with cholelithiasis Ursosan	47
<i>Yu.A. Ermakova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, N.V. Demidova</i> – Clinical, functional and radiological outcomes of early rheumatoid arthritis at 5-year observation	51
<i>O.N. Zuban, S.N. Skornyakov, L. V. Arkanov, B.I. Novikov</i> – Quality of life of patients with extended strictures of ureter of specific and nonspecific etiology	62
<i>Ye. V. Semenova, V.I. Inchina</i> – Options of epinephrine cardiotoxicity treatment by hybrid antioxidants in mouse model.....	70

Российская академия
медицинских наук

Российская медицинская
академия последипломного
образования

Российские Медицинские Вести

№ 2, Том XX, 2015

Учредитель и издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
20.03.1996 г.
(№ 014612)

Для корреспонденции:

127018, г. Москва, ул. Складочная,
д. 3, стр. 3, журнал «Российские
медицинские вести»

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Адрес в сети Интернет:

<http://www.m-vesti.ru>

Подписные индексы 36447, 84973

по каталогу
«Газеты. Журналы»
Агентства «Роспечать»

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 и кандидата наук

Перепечатка материалов только
с разрешения главного редактора
и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

© «Российские медицинские вести»

Состав редакционной коллегии и редакционного совета

Главный редактор

В. Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта – заместитель главного редактора

Г. Г. Пискунов

Заместители главного редактора

О. М. Драпкина

И. В. Маев

Ответственный секретарь

Д. С. Гацולהва

Редакционная коллегия

С. А. Булгаков

Ю. А. Васюк

И. А. Викторова

Е. З. Голухова

Ю. И. Гринштейн

Л. И. Дворецкий

Н. Ш. Загидуллин

Ж. Д. Кобалава

О. Н. Корнеева

В. В. Кухарчук

Е. А. Лукина

М. В. Маевская

С. Н. Маммаев

А. И. Мартынов

А. М. Мкртумян

Л. К. Мошетова

И. Г. Никитин

Ч. С. Павлов

Д. Ю. Пушкарь

А. И. Синопальников

А. В. Сусеков

А. С. Трухманов

И. Е. Хатьков

А. М. Шилов

Е. Н. Широкова

О. С. Шифрин

Ю. О. Шульпекова

Э. Г. Щербакова

Н. Д. Ющук

Н. В. Ярыгин

Редакционный совет

О. П. Алексеева (Нижний Новгород)

Р. Р. Бектаева (Астана)

Л. А. Галашевская (Архангельск)

А. С. Галявич (Казань)

А. В. Говорин (Чита)

Л. Н. Елисеева (Краснодар)

О. Б. Ершова (Ярославль)

Ш. З. Загидуллин (Уфа)

Е. В. Казакевич (Архангельск)

А. В. Кононов (Омск)

О. А. Конради (Санкт-Петербург)

О. Ю. Кореннова (Омск)

В. А. Кузнецов (Тюмень)

М. А. Ливзан (Омск)

М. Ф. Осипенко (Новосибирск)

А. А. Симаков (Самара)

М. Е. Стаценко (Волгоград)

А. В. Ткачёв (Ростов-на-Дону)

В. В. Цуканов (Красноярск)

Editor-in-chief

V. T. Ivashkin

Production Manager

G. G. Piskunov

Deputy editor-in-chief

O. M. Drapkina

I. V. Maev

Editorial Manager

D. S. Gatsolaeva

Editorial Board

S. A. Bulgakov

Yu. A. Vasjuk

I. A. Viktorova

Ye. Z. Golukhova

Yu. I. Grinshtein

L. I. Dvoretzky

N. Sh. Zagidullin

Zh. D. Kobalava

O. N. Korneeva

V. V. Kukharchuk

Ye. A. Lukina

M. V. Mayevskaya

S. N. Mammayev

A. I. Martynov

A. M. Mkrtumyan

L. K. Moshetova

I. G. Nikitin

Ch. S. Pavlov

D. Yu. Pushkar

A. I. Sinopalnikov

A. V. Susekov

A. S. Trukhmanov

I. Ye. Hat'kov

A. M. Shilov

Ye. N. Shirokova

O. S. Shifrin

Yu. O. Shulpekova

E. G. Sherbakova

N. D. Yushchuk

N. V. Yarygin

Editorial Council

O. P. Alekseyeva (Nizhni Novgorod)

R. R. Bektayeva (Astana)

L. A. Galashevskaya (Arkhangelsk)

A. S. Galyavich (Kazan)

A. V. Govorin (Chita)

L. N. Yeliseeva (Krasnodar)

O. B. Yershova (Yaroslavl)

Sh. Z. Zagidullin (Ufa)

Ye. V. Kasakevich (Arkhangelsk)

A. V. Kononov (Omsk)

O. A. Konradi (Saint-Petersburg)

O. Yu. Korennova (Omsk)

V. A. Kusnetsov (Tumen)

M. A. Livzan (Omsk)

M. F. Osipenko (Novosibirsk)

A. A. Simakov (Samara)

M. Ye. Statsenko (Volgograd)

A. V. Tkachov (Rostov-on-Don)

V. V. Tsukanov (Krasnoyarsk)

Лекции, обзоры

Анемический синдром после бариатрических операций

О.В. Ивлева, Л.И. Дворецкий

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Дворецкий

Леонид Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dvoretski@mail.ru

Ивлева О.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: ivleva1987@yandex.ru.

Цель обзора. Представить патогенетические механизмы развития различных видов анемий после бариатрических операций, определяющие меры по профилактике подобных осложнений.

Основные положения. В настоящее время самый эффективный метод лечения морбидного ожирения – бариатрическая хирургия. Современные бариатрические операции делят на рестриктивные (уменьшение объема желудка) и комбинированные с шунтирующим компонентом (уменьшение объема желудка и выключение части тонкой кишки из пищеварения). Несмотря на хорошие результаты (уменьшение массы тела до 75% от избыточной), после операций с шунтирующим компонентом возможны осложнения метаболического характера, из которых наиболее часто развивают различные варианты анемий.

По данным большинства исследователей, *железодефицитную анемию* (ЖДА) диагностируют у 6% больных уже через несколько месяцев после операций с шунтирующим компонентом, а спустя несколько лет ее распространенность достигает 50%. Основные причины развития ЖДА у пациентов данной категории – выключение из пищеварения двенадцатиперстной кишки, уменьшение площади всасывания железа, снижение секреции соляной кислоты, уменьшение потребления красного мяса.

Другим патогенетическим механизмом постбариатрических анемий может быть дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. По данным литературы, витамин-В₁₂-дефицитная анемия развивается у 4–62% пациентов через 2 года после гастро- или билипанкреатического шунтирования и у 19–35% через 5 лет, при этом до операции снижение концентрации кобаламина отмечается у 18% пациентов. Причиной развития витамин-В₁₂-дефицитной анемии у пациентов, перенесших бариатрические операции, принято считать удаление большого количества париетальных клеток в результате резекции желудка. Вследствие этого уменьшается количество вырабатываемой соляной кислоты, а также внутреннего фактора Касла, необходимого для абсорбции витамина В₁₂ в терминальном отделе подвздошной кишки.

Распространенность дефицита фолиевой кислоты после мальабсорбтивных и рестриктивных процедур, по разным оценкам, составляет 9–39%, чаще он возникает у женщин при наступлении беременности после бариатрических операций. Кроме того, у пациентов, перенесших бариатрические операции, наблюдается нормохромная анемия, в основе которой лежат хроническое воспаление и перераспределение железа.

Заключение. Знание патогенетических механизмов анемий после бариатрических операций имеет практическое значение: определяет тактику ведения пациентов данной категории и позволяет обосновать выбор пути профилактики подобных осложнений.

Ключевые слова: морбидное ожирение, билипанкреатическое шунтирование, анемия, дефицит, железодефицитная анемия, нормохромная нормоцитарная анемия, хроническое воспаление, фолат, витамин В₁₂.

Anemic syndrome after bariatric operations

O.V. Ivleva, L.I. Dvoretzky

The aim of review. To present pathogenic mechanisms of various anemia types after bariatric surgery, to determine prevention approach for these complications.

Summary. Bariatric surgery is the most effective method of morbid obesity treatment at this time. Modern bariatric operations are divided to restrictive (reduction of stomach volume) and bypass procedures (reduction of stomach volume combined to intestinal bypass). Despite of good results (percentage of excess weight loss was up to 75%) of bypass operations metabolic complications are possible, including development of various anemias as the most common.

According to the majority of authors, iron-deficiency anemia (IDA) is diagnosed in 6% of patients in several months after operations with bypass component, and several years later its prevalence reaches 50 %. Duodenal bypass, reduction of the of iron absorption area, decrease of hydrochloric acid secretion, reduction of red meat consumption are the principal causes of IDA in these cases.

Deficiency of vitamin B₁₂ or folic acid can be another pathogenic mechanism of postbariatric anemias. According to the literature data, B₁₂-deficiency anemia develops in 4–62% of patients in 2 years after stomach-or biliopancreatic shunting and in 19–35% in 5 years, moreover pre-operation decrease of cobalamine level is marked in 18 % of patients. In the patients after bariatric operations, removal of bulk of parietal cells due to stomach resection is considered to be the cause of B₁₂-deficiency anemia. This cause decrease in hydrochloric acid secretion, as well as production of Castle's intrinsic factor, that is essential for vitamin B₁₂ absorption in terminal ileum.

The prevalence of folic acid deficiency after malabsorptive and restrictive procedures, reaches 9–39% by different estimations and is more common in women becoming pregnant after bariatric surgery. Besides that, normochromic anemia related to chronic inflammation and iron redistribution is observed in post-bariatric patients.

Conclusion. The knowledge of pathogenic mechanisms of anemias after bariatric surgery has practical value: it modifies management approach for these patients and determines prevention method for complications of that type.

Key words: morbid obesity, biliopancreatic shunting, anemia, deficiency, iron-deficiency anemia, normochromic normocytic anemia, chronic inflammation, folate, vitamin B₁₂.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время развитые и развивающиеся страны охватила «эпидемия» ожирения [1, 2]. По данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ, 2008 г.), около 1,4 млрд взрослого (старше 20 лет) населения планеты имеют избыточную массу тела, а примерно у 500 млн человек (приблизительно 200 млн мужчин и 300 млн женщин) наблюдается ожирение. Термин «морбидное ожирение» используют в соответствии с рекомендациями ВОЗ при индексе массы тела, превышающем 40 кг/м² [2, 3]. Ожирение сопряжено с развитием таких заболеваний, как остеоартроз, синдром апноэ во сне, бесплодие, депрессия, желчнокаменная болезнь, для лечения которых требуются значительные финансовые затраты [3].

Результаты консервативного лечения ожирения остаются неудовлетворительными: только 5–10% пациентов удается уменьшить массу тела и сохранить полученный результат, у подавляющего же большинства пациентов, несмотря на соблюдение предписанной диеты, физические нагрузки и фармакотерапию, отмечается увеличение массы тела на 1,6–2% в год [4]. В настоящее время при лечении морбидного ожирения наиболее эффективны бариатрические операции, которые позволяют значительно снизить как частоту развития сопутствующих ожирению заболеваний, так и смертность больных [5]. Однако, несмотря на хорошие результаты по уменьшению массы тела, бариатрические операции сопряжены с нарушением физиологически сбалансиро-

ванного процесса пищеварения, в связи с чем могут сопровождаться развитием метаболических осложнений.

ВИДЫ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Частота развития и характер послеоперационных осложнений, в том числе анемий, зависят от вида бариатрических операций. Наиболее часто выполняемые рестриктивные операции (направленные на уменьшение объема желудка) – бандажирование и продольная резекция желудка, которая предусматривает уменьшение объема желудка путём удаления его значительной части, включая фундальный отдел.

Кроме того, существуют более сложные бариатрические вмешательства, сочетающие в себе рестриктивный и шунтирующий (выключение из пищеварения значительной части тонкой кишки) компоненты. К таким операциям относят *гастрошунтирование* (ГШ) и *билиопанкреатическое шунтирование* (БПШ). При ГШ путём пересечения желудка в его верхней части формируют «маленький желудочек» (объем до 30 мл), к которому подшивают петлю тонкой кишки. *Двенадцатиперстную кишку* (ДПК)

выключают из пищеварения, в результате чего желчь и панкреатические ферменты взаимодействуют с пищей на уровне тонкой кишки, что способствует развитию мальабсорбции. При БПШ ДПК и большую часть тонкой кишки (билиопанкреатическая петля) выключают из пищеварения, а большую часть желудка резецируют (рис. 1). Пища попадает сразу во вторую половину тонкой кишки (алиментарная петля), панкреатические ферменты и желчь соединяются с пищей на расстоянии 50–100 см от илеоцекальной заслонки (общая петля), в связи с чем переваривание пищи и всасывание питательных веществ происходят на участке тонкой кишки длиной 50–100 см.

Несмотря на хорошие результаты по уменьшению массы тела (до 75% от избыточной), после операций с шунтирующим компонентом возможны осложнения метаболического характера: нарушение всасывания белков, кальция и витамина D (развитие вторичного гиперпаратиреоза, остеопороза), железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (различные варианты анемий) [6]. Наиболее часто возникающее осложнение бариатрических операций – развитие анемий, оказывающих негативное влияние на качество жизни пациента [6], в связи с чем требуются их раннее выявление, соответствующая коррекция и, главное, профилактика

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

Для своевременной диагностики и проведения адекватной терапии анемий, в том числе возникающих у больных после бариатрических операций, необходимо понимание основных патогенетических механизмов развития анемических синдромов. При классификации анемий следует разграничивать понятия «патогенез» и «причина». Наиболее целесообразной с практической точки зрения является группировка анемий по патогенетическому признаку, т. е. по механизму развития:

- железodefицитная,
- сидероахрестическая,
- железоперераспределительная,
- витамин-В₁₂- и фолиевodefицитная,
- гемолитическая,
- анемия вследствие костно-мозговой недостаточности,
- анемия вследствие уменьшения количества эритроцитов,

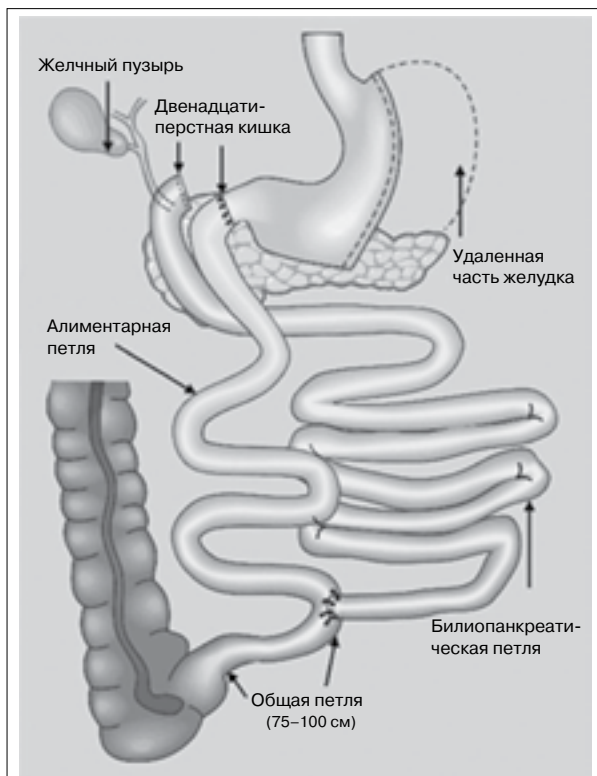


Рис. 1. Операция билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess–Marcseau.

- анемия со смешанными патогенетическими механизмами.

Железодефицитная анемия, развивающаяся после шунтирующих операций

Одним из патогенетических вариантов анемий, наиболее часто развивающихся после операций с мальабсорбтивным компонентом, является *железодефицитная анемия (ЖДА)* [7].

Классическая ЖДА характеризуется низким уровнем гемоглобина и сывороточного железа, гипохромией эритроцитов, повышенной железосвязывающей способностью сыворотки и/или низким уровнем ферритина в ней. Количество ретикулоцитов уменьшено вследствие гипопролиферации, отмечаются микроцитоз и повышенный уровень трансферрина. Из клинических проявлений отмечаются быстрая утомляемость, бледность кожи и слизистых оболочек, извращение вкуса, выпадение волос, редко – койлонихии, дисфагия.

По данным большинства исследователей, у 6% больных дефицит железа развивается уже через несколько месяцев после операции, а через несколько лет ЖДА диагностируют у 50% пациентов [7, 8].

Среди причин развития ЖДА у больных после шунтирующих операций следует выделить следующие:

- уменьшение употребления красного мяса,
- снижение секреции соляной кислоты,
- нарушение всасывания железа,
- хроническая кровопотеря,
- другие причины.

Уменьшение употребления красного мяса

В природе железо существует в двух химических формах – закисное двухвалентное железо и окисное трёхвалентное железо. Гемовое (двухвалентное) железо хорошо всасывается в кишечнике, негемовое (трёхвалентное) железо – плохо. Наиболее богато гемовым железом мясо (особенно говядина), поэтому мясные продукты – основной источник железа в питании человека [9].

Некоторые исследователи отмечают, что после желудочного шунтирования у пациентов наблюдается непереносимость красного мяса. Так, J.D. Halverson [10] сообщает, что у 27 из 69 пациентов, находившихся под его наблюдением после шунтирующих операций, при употреблении красного мяса возникала рвота. В исследовании, проведенном L.V. Crowley [11], установлено, что

90% пациентов (обследован 41 пациент) после желудочного шунтирования получают лишь 70% суточной нормы железа из-за недостатка мяса в пищевом рационе. E. Avinoah и соавт. [12] отметили, что 50% пациентов после желудочного шунтирования не употребляют красное мясо. Таким образом, уменьшение потребления мяса может быть одной из причин развития ЖДА у больных, перенесших бариатрические операции.

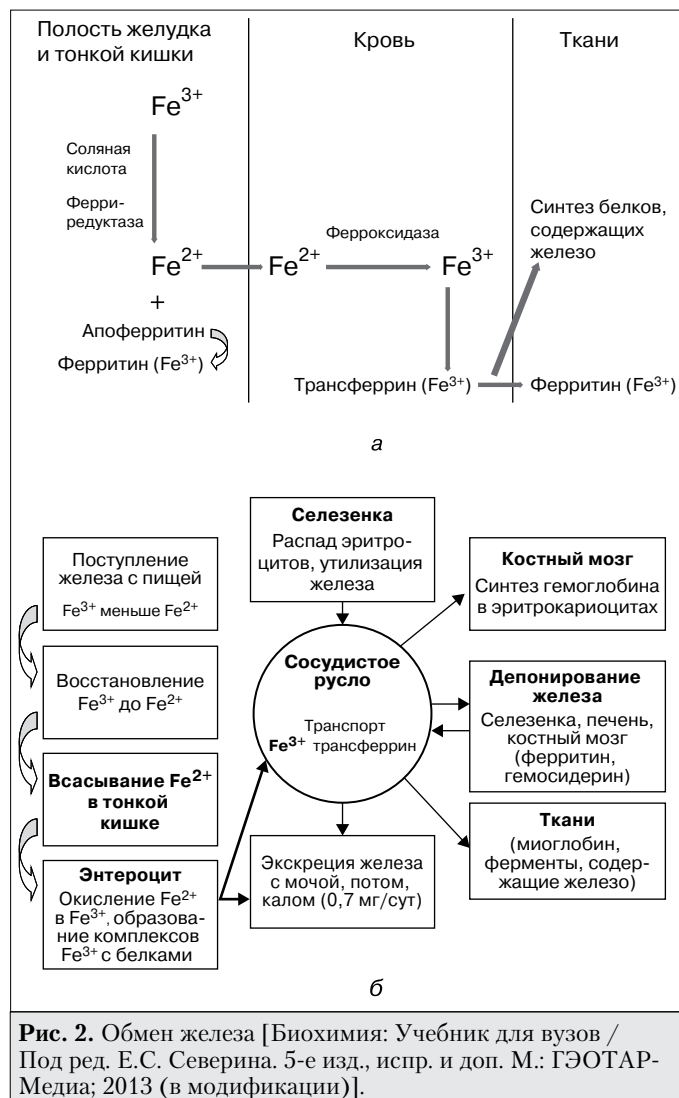
Снижение секреции соляной кислоты

Метаболизм негемового железа начинается в желудке под воздействием соляной кислоты. При низком pH желудочного сока негемовое железо становится растворимым, освобождается из солей органических кислот, а затем всасывается в ДПК [9].

Такие операции, как ГШ и БПШ, приводят к уменьшению количества париетальных клеток, выработки соляной кислоты, растворения негемового железа и его всасывания в ДПК. После частичной гастрэктомии, которую ранее использовали при лечении язвенной болезни, ЖДА наблюдалась у 57% мужчин и 72,5% женщин, перенесших эту операцию [13]. По данным С. Веуан [14], после гастрэктомии ЖДА развивается у 30–50% пациентов. К.Е. Behrns и соавт. [15] оценивали выработку соляной кислоты и пентагастрина у 8 пациентов до и после ГШ и пришли к выводу, что после операции их секреция существенно снизилась.

Нарушение всасывания железа

При проведении ГШ и БПШ ДПК исключают из пищеварения, большая же часть железа всасывается ее апикальными и базолатеральными клетками [8]. Ферриредуктаза, находящаяся на мембранах этих клеток, конвертирует трехвалентное железо, содержащееся в пище, в двухвалентное для переноса в клетки слизистой оболочки кишечника, который осуществляется с помощью двухвалентного металлического транспортера-1. Восстановление трехвалентного железа начинается в желудке и в значительной степени зависит от кислотности желудочного сока. В клетках слизистой оболочки тонкой кишки избыток поступившего железа соединяется с белком апоферритином, в результате чего образуется ферритин, при этом железо вновь окисляется до трехвалентного [16]. Поступление железа из клеток слизистой оболочки кишечника в кровь сопровождается окислением железа ферментом сыворотки крови ферроксидазой.



В крови трехвалентное железо переносит белок сыворотки крови трансферрин. В тканях железо используется для синтеза белков, содержащих железо (гемоглобин, миоглобин и др.), и депонируется в ферритине (рис. 2).

Нарушения абсорбции железа после шунтирующих операций возникают по двум причинам. Во-первых, панкреатический сок и желчь начинают взаимодействовать с пищевым комком позже, чем в норме, из-за этого хуже расщепляются гемоглобин и миоглобин, содержащиеся в мясе. Во-вторых, как было отмечено выше, всасывание железа происходит главным образом в ДПК и начальном отделе тощей кишки, которые при ГШ и БПШ выключают из пищеварения, а оставшаяся дистальная часть тонкой кишки может абсорбировать незначительное количество железа.

У больных, которым были произведены шунтирующие операции, отмечается более низкая концентрация гемоглобина и сывороточного железа по сравнению с таковой у пациентов после рестриктивных операций с интактной ДПК [8]. Длина оставленной части тонкой кишки значения не имеет, так как она не может заменить ДПК, что было установлено в ряде исследований. Так, R.E. Brolin и соавт. [17] в двух исследованиях сравнили показатели дефицита железа в двух группах пациентов со сверхожирением, которым было выполнено БПШ в модификации Hess–Marceau. У пациентов обеих групп ДПК была выключена из пищеварения, однако длина участвующей во всасывании общей петли тонкой кишки была разной. В обеих группах пациентов не отмечено различий в частоте и выраженности дефицита железа [17]. G. Skroubis и соавт. [18] также сравнили две группы пациентов в проспективном исследовании. Пациентам одной группы было выполнено ГШ, другой – БПШ. У больных этих групп, различавшихся длиной поглощающей поверхности тонкой кишки, через 2 года выявлены эквивалентные уровни ферритина.

После выполнения БПШ в модификации Hess–Marceau до некоторой степени сохранена всасывающая функция проксимальной ДПК. Согласно результатам большого межгруппового исследования (n=717), у пациентов, которым выполнено БПШ в модификации Hess–Marceau, отмечается более высокий уровень ферритина, чем у лиц, перенесших стандартное БПШ в модификации Scopinago [19]. По-видимому, даже оставленный маленький участок проксимальной части ДПК важен для всасывания железа. Однако в другом межгрупповом исследовании с меньшим числом обследованных (n=103) не установлено значительных различий в уровне ферритина у пациентов после БПШ в модификации Hess–Marceau и в модификации Scopinago [20].

Другие причины

Дефицит железа после шунтирующих бариатрических операций может развиваться вследствие хронической кровопотери. У крыс, у которых хирургическим путем созданы слепые петли кишечника, часто возникают желудочно-кишечные кровотечения. Причиной кровотечений у больных, перенесших бариатрические операции, являются язвы анастомозов [8]. Так, после ГШ частота развития язвы в зоне желудочно-кишечного анастомоза составляет 2–4% [21].

По мнению большинства исследователей, трудно определить, является дефицит железа следствием недоедания и быстрого уменьшения массы тела или нарушения всасывания железа в кишечнике после операции на нем. Это объясняется тем, что уровни сывороточного железа и ферритина впервые измеряют лишь спустя год после операции. По некоторым данным, недоедание и быстрое уменьшение массы тела не играют существенной роли в развитии анемии. Е.К. Brown и соавт. [22] провели наблюдение за 12 женщинами, перенесшими шунтирующие операции, и установили, что потребление железа до операции составляло 18 ± 2 мг/сут, а через 3 мес после вмешательства уменьшилось до $3 \pm 0,4$ мг/сут. Исследователи также отметили, что уменьшение массы тела в группе наблюдения составило около 17%, однако уровень сывороточного железа после операции не снизился, а у некоторых обследованных даже повысился. Этот факт позволил прийти к заключению, что потребление железа и темпы уменьшения массы тела не играют существенной роли в развитии анемии после бариатрических процедур. Однако следует отметить, что показатели сывороточного железа не всегда отражают его запасы в организме человека.

Дефицит железа и анемия в конкретных популяциях

Некоторые больные, которым были выполнены бариатрические операции, особенно предрасположены к развитию анемии.

Женщины

Менструрующие женщины – группа риска развития анемии после шунтирующих операций. По мнению R.F. Savaris и соавт. [23], пристальное внимание необходимо обратить на женщин, у которых менструация длится 7 дней и более: именно они чаще всего попадают в стационары с тяжелой анемией, для устранения которой требуется соответствующее лечение вплоть до трансфузий эритроцитов [8]. Уменьшением запасов железа в организме женщин в некоторой степени можно объяснить тот факт, что у них анемия после шунтирующих операций развивается чаще, чем у мужчин. M. Deitel и соавт. [24] обследовали 109 женщин репродуктивного возраста с морбидным ожирением, перенесших бариатрические операции. У 40,4% из них до операции отмечались нарушения менструального цикла, что можно объяснить наличием патогенетически

связанных с ожирением инсулинорезистентности и синдрома поликистозных яичников. После операции и последующего похудения сбой в менструальном цикле сохранились лишь у 4,6% женщин. Следовательно, у регулярно менструирующих женщин отмечается более выраженная предрасположенность к развитию ЖДА [24].

Беременные

Известно, что после бариатрических операций способность к деторождению у женщин улучшается [24]. Однако беременность – это еще одна причина развития ЖДА. A.L. Love и H.H. Billet представили историю болезни пациентки после шунтирования желудка. Во время беременности у нее развилась тяжелая анемия (уровень гемоглобина на 30-й неделе 51 г/л, MCV 59,6 fl на 27-й неделе), для устранения которой ей проводили гемотрансфузии в течение III триместра беременности [8]. Анемия опасна не только для матери, но и для ребенка. Некоторые исследователи утверждают, что анемия во время беременности способствует гипотрофии плода [25], поэтому всем беременным, перенесшим бариатрическую операцию, показано назначение препаратов железа, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты с профилактической целью. E.D. Gurewitsch и соавт. [26] предложили беременным, которым ранее были выполнены шунтирующие операции, сразу проводить лечение препаратами железа, принимаемыми внутрь, чтобы избежать возможных гемотрансфузий в последующем.

Подростки

Число подростков с морбидным ожирением увеличивается с каждым годом. В настоящее время имеются рекомендации производить бариатрические операции подросткам (девочкам с 13 лет, а мальчикам с 15) с ИМТ > 40 кг/м² [27]. У тучных подростков уровень сывороточного железа ниже, чем у их сверстников, имеющих нормальную массу тела. Это можно объяснить неправильным рационом питания, генетической предрасположенностью, а также тем, что крупному организму требуются большие запасы железа [28]. В исследовании NHANES III установлено, что к развитию дефицита железа в первую очередь предрасположены тучные подростки, особенно девочки ($p < 0,07$) [37]. Описаны случаи выполнения ГШ подросткам с положительным результатом [27]. R.S. Strauss и соавт. [29] провели наблюдение за 10 подростками, перенесшими шунтирование желудка: у 5 из 7 девочек после

операции развилась анемия, в то время как мальчики остались здоровы.

Пациенты после абдоминопластики

Избыточные кожные складки, образовавшиеся в результате уменьшения массы тела после бариатрических операций, могут доставлять значительные неудобства пациентам: затрудняют проведение гигиенических процедур, ограничивают подвижность, снижают самооценку и ухудшают качество жизни. Якорная абдоминопластика – наиболее часто применяемая методика хирургической коррекции деформаций живота. Она дает хороший эстетический результат и позволяет сохранить кожную чувствительность брюшной стенки. Однако пациенты после абдоминопластики – это еще одна группа риска развития ЖДА [30]. Причиной ЖДА, а также уменьшения запасов железа в организме в результате абдоминопластики является не только интраоперационная кровопотеря, но и иссечение большого объема богатовакуляризированной кожи и подкожно-жировой клетчатки. Средняя масса иссеченных тканей составляет около 3 кг [41, 42].

J.C. Montano-Pedroso и соавт. [31] измеряли уровни гемоглобина, ферритина, сывороточного железа у 32 женщин, перенесших шунтирующие бариатрические операции, до абдоминопластики и через 1, 4 и 8 нед после нее. Дополнительно определяли уровень гемоглобина через 48 ч после вмешательства: средний уровень гемоглобина снизился с 12,98 до 10,8 г/дл (это снижение, по мнению исследователей, частично обусловлено гемодилюцией в результате инфузионной терапии). Через 1 нед после операции он немного повысился (11,53 г/дл), а затем оставался примерно таким же. Уровень сывороточного железа снизился через 1 нед после абдоминопластики и остался таким же через 4 и 8 нед. Средний уровень ферритина повысился незначительно (с 29,77 до 37,24 нг/мл) через 1 нед, а затем постепенно снижался и достиг 16,44 нг/мл через 8 нед после операции. Большинство авторов считают, что перед абдоминопластикой следует корректировать дефицит любых микронутриентов и добиваться дооперационного уровня ферритина не ниже 56 нг/мл [31, 32].

Железодефицитная анемия после рестриктивных операций

Согласно данным литературы, распространенность ЖДА через 1 год после продольной

резекции желудка составляет 7–48%. Это объясняется как ахлоргидрическим состоянием, так и значительным уменьшением количества потребляемой пищи [33]. В Национальных клинических рекомендациях по бариатрической и метаболической хирургии (2014 г.) отсутствуют рекомендации относительно не только профилактического приема препаратов железа после рестриктивных процедур, но и регулярного лабораторного контроля показателей обмена железа [34]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинической эндокринологии, а также Американского общества метаболической и бариатрической хирургии, после рестриктивных операций ежедневная доза препаратов железа должна составлять не менее 30 мг [35].

Витамин-В₁₂-дефицитная анемия после бариатрических операций

Другим патогенетическим механизмом постбариатрических анемий может быть дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты [8, 36]. У больных после бариатрических операций макроцитоз и гиперхромия эритроцитов не являются столь же специфичными для витамин-В₁₂-дефицитной анемии симптомами, как у неоперированных пациентов, в связи с чем необходимо более тщательное обследование [8].

После бариатрических операций витамин-В₁₂-дефицитная анемия развивается реже и в более поздние сроки, чем ЖДА, что можно объяснить наличием в печени человека значительных запасов цианокобаламина (около 2500 мкг) [37]. В связи с этим клинические симптомы и лабораторные признаки анемии могут отсутствовать в течение длительного времени (от 2 до 5 лет) после оперативного вмешательства. По данным M. Malone [38], витамин-В₁₂-дефицитную анемию диагностируют у 30% пациентов через 1–9 лет после шунтирующих бариатрических операций. В других исследованиях установлено, что витамин-В₁₂-дефицитная анемия развивается у 4–62% пациентов через 2 года после ГШ и БПШ и у 19–35% через 5 лет, при этом наблюдавшееся до операции снижение концентрации кобаламина отмечалось у 18% пациентов [39, 40].

Причиной развития витамин-В₁₂-дефицитной анемии у пациентов, перенесших бариатрические операции, принято считать удаление большого количества париетальных клеток при резекции желудка. Для высвобождения кобаламина из белкового комплекса, в составе которого соединение

поступает с пищей, необходимы кислая реакция среды и пепсиновая активность желудочного сока. У пациентов, перенесших бариатрические операции, уменьшается количество вырабатываемой соляной кислоты, а также внутреннего фактора Касла, необходимого для абсорбции витамина В₁₂ в терминальном отделе подвздошной кишки [37]. Развитию ахлогидрии и дефицита кобаламина способствует также длительный прием ингибиторов протонной помпы, антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов и метформина до и после бариатрических операций [37, 41]. Получены данные, свидетельствующие о том, что витамин-В₁₂-дефицитная анемия после бариатрических операций чаще развивается у пожилых пациентов [42].

Причиной развития дефицита кобаламина является не только резекция желудка. Y. Kwon и соавт. [43] установили, что дефицит витамина В₁₂ чаще развивается после шунтирования желудка, чем после его продольной резекции. Следовательно, нарушенное всасывание в тонкой кишке также является дополнительным причинным фактором развития этого патогенетического варианта анемии.

Коферментные формы витамина В₁₂ (метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин) участвуют в переносе метильных групп и водорода, в частности при биосинтезе метионина из гомоцистеина. Нарушение этого процесса при дефиците витамина В₁₂ приводит к недостаточному образованию активных метаболитов фолиевой кислоты, в результате чего нарушается гемопоэз, что проявляется мегалобластным кроветворением. Вследствие недостаточности синтеза метионина также нарушается образование компонентов миелина, что обуславливает демиелинизацию, приводящую к неврологическим расстройствам [43] (рис. 3).

С целью своевременной диагностики дефицита кобаламина после БПШ и ГШ, согласно Национальным клиническим рекомендациям по бариатрической и метаболической хирургии (2014 г.), необходимо определять концентрацию витамина В₁₂ в сыворотке крови больных через 1, 4 и 12 мес после операции, а затем ежегодно [34].

Диагностическим критерием, свидетельствующим о дефиците кобаламина, считают его концентрацию в крови ниже 200 пг/мл. Однако более чувствительные методики, которым следует отдавать предпочтение при диагностике дефицита, – определение концентрации метилмалоновой кислоты, холотранскобаламина и/или гомоцистеина



Рис. 3. Обмен витамина В₁₂.

в сыворотке крови. При уровне гомоцистеина выше 10–12 мкмоль/л можно с полной уверенностью исключить недостаточность витамина В₁₂ [43].

Фолиеводефицитная анемия после бариатрических операций

Фолиевая кислота (витамин В₉) всасывается преимущественно в верхней трети тонкой кишки, но абсорбция может происходить на всем ее протяжении. Процесс проникновения фолатов через мембрану энтероцитов и их накопления является витамин-В₁₂-зависимым (в частности, этим объясняется высокая концентрация фолатов в сыворотке крови и низкая – в эритроцитах при дефиците витамина В₁₂). Часть фолатов откладывается в виде запасов, в основном в печени, резерв составляет 10–15 мг, и его достаточно для восполнения потребности организма не более чем на 4 мес. Запасы фолиевой кислоты в организме значительно меньше, чем витамина В₁₂. Основные функции фолатов заключаются в образовании пуринов и пиримидинов, синтезе аминокислот (метионина и серина), регуляции метаболизма холина и гомоцистеина, а также участие (вместе с витамином В₁₂) в гемопоэзе (обеспечение созревания мегалобластов).

Частота возникновения дефицита фолиевой кислоты после мальабсорбтивных и рестриктивных процедур, по разным оценкам, составляет от 9 до 39%, чаще его выявляют у женщин при наступлении беременности после бариатриче-

ской операции [44]. Существует предположение, что в условиях ахлоргидрии фолиевая кислота может синтезироваться избыточно размножающимися бактериями [42]. Описаны случаи развития мегалобластной анемии, а также невропатии зрительного нерва на фоне дефицита фолиевой кислоты. Однако при анализе неврологических осложнений (миелоневропатия, аффективные расстройства, когнитивные нарушения) у больных после бариатрических операций, в частности после ГШ, зависимости между дефицитом фолиевой кислоты и развитием каких-либо неврологических осложнений не выявлено [44]. Дефицит фолиевой кислоты диагностируют при уровне ее в сыворотке крови ниже 3 нг/мл (в норме 6–25 нг/мл) или содержании в эритроцитах менее 140 нг/мл (в норме 160–800 нг/мл).

Анемия хронических заболеваний после бариатрических операций

Наряду с гипохромной ЖДА и гиперхромной витамин-В₁₂- и фолиеводефицитной анемиями у больных, перенесших бариатрические операции, может наблюдаться нормохромная анемия, по механизму развития отличающаяся от двух упомянутых выше анемий. Наиболее вероятным патогенетическим механизмом такой анемии является перераспределение железа (железоперераспределительные анемии) вследствие нали-

чия воспалительного процесса (системного или локального). Этот патогенетический вариант анемии общепринято обозначать термином «*анемия хронических заболеваний*» (АХЗ). Очевидно, что перераспределение железа не является единственным механизмом формирования анемии: могут иметь значение и повышенное накопление железа в клетках макрофагальной системы, и подавление синтеза эритропоэтина с угнетением эритропоэза, и нарушение всасывания железа, т.е. анемия аккумулирует в себе несколько патогенетических вариантов (рис. 4).

Имеющиеся сведения о частоте и механизмах развития АХЗ после бариатрических операций крайне скудны [8, 45]. Каковы же могут быть реальные механизмы развития АХЗ у больных с морбидным ожирением, перенесших бариатрические операции?

Само по себе ожирение принято рассматривать как воспалительный процесс, усугубляющийся при быстром уменьшении массы тела после шунтирующих бариатрических операций. Усиление системного воспаления происходит в результате липолиза и связанного с ним разрушения нейронных и гормональных связей между адипоцитами [45, 46]. Активируется выработка провоспалительных цитокинов, угнетающих эритропоэз и вызывающих состояние, подобное миелодисплазии костного мозга [47]. При воздействии *интерлейкина-6* (ИЛ-6), *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО α), *γ-интерферона* (γ-ИФН), С-реактивного белка, фибриногена, фактора Виллебранда в печени и жировой ткани происходят выработка гепсидина, высвобождение железа из макрофагов, подавляются пролиферация клеток эритроидного ростка и выработка эритропоэтина почками. Гепсидин также вызывает уменьшение всасывания железа в тонкой кишке. Кроме того, ФНО α и γ-ИФН могут самостоятельно, без посредничества гепсидина, угнетать пролиферацию эритроидных клеток [48]. Недостаточное поступление железа в эритроидные клетки приводит к нарушению их созревания и снижению синтеза гема [47].

АХЗ нередко сочетается с лейкопенией и тромбоцитопенией. Продолжительность жизни эритроцита уменьшается, он становится невосприимчивым к действию эритропоэтина. В литературе приведены данные, свидетельствующие о том, что дефицит некоторых питательных веществ (витамины В₁, В₁₂, В₉, медь) в отдаленном периоде после бариатрических операций может усугублять течение АХЗ [47].



Рис. 4. Основные патогенетические механизмы анемии хронических заболеваний

[Патофизиология: Учебник для вузов / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010 (в модификации)].

Основные признаки различных анемий, развившихся после бариатрических операций

Признак	ЖДА	Витамин-В ₁₂ -дефицитная анемия	АХЗ
Механизм развития	Дефицит железа	Дефицит витамина В ₁₂	Воспаление
Частота развития, %	50	30	Нет данных
Факторы риска развития	Нарушение всасывания, алиментарный фактор	Уменьшение продукции фактора Касла, нарушение всасывания	Хроническое воспаление, избыточный рост кишечной микрофлоры
Характер	Гипохромная	Макроцитарная	Нормо- и гипохромная
Концентрация сывороточного железа	Снижена	Норма или повышена	Норма или снижена
Уровень ферритина	Снижен	Норма	Норма или повышен
Уровень рецепторов к трансферрину	Повышен	Норма	Снижен
ОЖСС	Повышена	Норма	Норма
Гиперсегментация нейтрофилов	Нет	Есть	Нет
Концентрация витамина В ₁₂ в крови	Норма	Снижен	Норма
Лечение	Препараты железа	Цианокобаламин	Препараты эритропоэтина

В ряде публикаций имеются сведения, согласно которым причиной развития АХЗ или фактором, благоприятствующим ему, является синдром избыточного бактериального роста в кишечнике [16]. В условиях значительного снижения кислотного барьера, а также билиарной и панкреатической недостаточности в тонкой кишке создаются благоприятные условия для размножения патогенной и условно-патогенной микрофлоры. У большинства пациентов обнаруживают *Esherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Enterococcus* spp. и другие микроорганизмы. Изменение состава флоры в кишечнике сопровождается развитием воспалительного процесса и увеличением выраженности мальабсорбции. В литературе имеются данные о лечении избыточного бактериального роста антибактериальными препаратами (рифаксимин, тетрациклин, гентамицин, метронидазол), а также зубитиками, однако добиться стойкого эффекта по нормализации микрофлоры не удалось [49].

Для АХЗ, как правило, характерны умеренное снижение уровня гемоглобина (95–80 г/л), нормоцитоз, нормохромия или умеренная гипохромия эритроцитов, уменьшение количества ретикулоцитов, снижение уровня сывороточного железа и насыщения им трансферрина. Уровень ферритина нормальный или повышенный (запа-

сы железа достаточны, однако они не могут быть утилизированы из макрофагальной системы) (см. таблицу).

Наиболее достоверным критерием верификации АХЗ является уровень растворимых рецепторов к трансферрину в крови, который снижается вследствие подавления синтеза провоспалительными цитокинами (при ЖДА их уровень повышен).

Установление генеза анемии после бариатрических операций имеет принципиальное значение. Если причиной анемии является хроническое воспаление, при котором нет истинного дефицита железа (запасы его в ретикулоэндотелиальной ткани достаточны, а иногда избыточны), назначение препаратов железа не только не приведет к выздоровлению, но также может вызвать перегрузку железом с развитием гемосидероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание механизмов развития анемий после бариатрических операций имеет важное практическое значение, поскольку позволяет определить тактику ведения пациентов данной категории и обосновать выбор пути профилактики подобных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finucane M., et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377:557-67.
2. World Health Organization (WHO), Fact Sheet No.311 (May 2012) available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Frühbeck G., Toplak H., Woodward E., Yumuk V., Maislos M., Oppert J.M. Obesity: The gateway to ill health - an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2013; 6:117-20.
4. Summerbell C.D., Cameron C., Glasziou P.P. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database System Rev* 2008; 3:16.
5. Neovius M., Narbro K., Keating C., Peltonen M., Sjöholm K., Agren G., Sjöström L., Carlsson L. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA* 2012; 308:1132-41.
6. Bolen S.D., Chang H.Y., Weiner J.P., Richards T.M., Shore A.D., Goodwin S.M., Johns R.A., Magnuson T.H., Clark J.M. Clinical Outcomes after Bariatric Surgery: A Five-Year Matched Cohort Analysis in Seven US States. *Obes Surg* 2012 Jan 21 doi: 10.1007/s11695-012-0595-2.
7. Bloomberg R.D., Fleishman A., Nalle J.E., et al. Nutritional deficiencies following bariatric surgery. What have we learned? *Obes Surg* 2005; 15:145-54.
8. Love A.L., Billet H.H. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: True, true, true and related. *Am J Hematol* 2008; 83:403-9.
9. Conrad M.E., Umbreit J.N. Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol* 2000; 64:287-98.
10. Halverson J.D., Zuckerman G.R., Koehler R.E., et al. Gastric bypass for morbid obesity. A medical-surgical assessment. *Ann Surg* 2001; 194:152-60.
11. Crowley L.V., Seay J., Mullin G. Late effects of gastric bypass for obesity. *Am J Gastroenterol* 2004; 79:850-60.
12. Avinoah E., Ovate A., Charuzi I. Nutritional status seven years after Roux-en-Ygastric bypass surgery. *Surgery* 1992; 111:137-42.
13. Tovey F.L., Clark C.G. Anemia after partial gastrectomy: A neglected curable condition. *Lancet* 1980; 1:956-80.
14. Beyan C., Beyan E., Kaptan K., et al. Post-gastrectomy anemia: evaluation of 72 cases with post-gastrectomy anemia. *Hematology* 2007; 12(1):81-4.
15. Behrns K.E., Smith C.D., Sarr M.G. Prospective evaluation of gastric acid secretion and cobalamin absorption following gastric bypass for clinically severe obesity. *Dig Dis Sci* 2004; 39:315-20.
16. Fleming R.E., Bacon B.R. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1741-4.
17. Brolin R.E., Kenler H.A., Gorman J.H., et al. Long-limb gastric bypass in the super obese: A prospective randomized study. *Ann Surg* 2004; 215:387-95.
18. Skroubis G., Anesidis S., Kehagias I., et al. Roux-en-Y gastric bypass versus a variant of biliopancreatic diversion in a non-superobese population: Prospective comparison of the efficacy and the incidence of metabolic deficiencies. *Obes Surg* 2006; 16:488-95.
19. Marceau P., Hould F.S., Simard S., et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Wld J Surg* 1998; 22:947-54.
20. Dolan K., Hazifotis M., Newbury L., et al. A clinical and nutritional comparison of biliopancreatic diversion with and without duodenal switch. *Ann Surg* 2004; 240:51-6.
21. García-García M.L., Martín-Lorenzo J.G., Torralba-Martínez J.A., et al. Emergency endoscopy for gastrointestinal bleeding after bariatric surgery. Therapeutic algorithm. *Cir Esp* 2014; 92:665-9.
22. Brown E.K., Settle E.A., Van Rij A.M. Food intake patterns of gastric bypass patients. *J Am Diet Assoc* 2008; 80:437-43.
23. Savaris R.F., Braun R.D. Menorrhagia and hemoglobin levels. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97:199-200.
24. Deitel M., Stone E., Kassam H.A., et al. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. *J Am Coll Nutr* 1998; 7:147-53.
25. Ramussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and prenatal mortality? *J Nutr* 2001; 131:590s-601s.
26. Gurewitsch E.D., Smith-Levitin M., Mack J. Pregnancy following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Obstet Gynecol* 1996; 88:658-61.
27. Sugeran H.J., Sugeran E.L., DeMaria E.J., Kellum J.M., Kennedy C., Mowery Y., et al. Bariatric surgery for severely obese adolescents. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:102-7.
28. Nead K., Halterman J., Kaczorowski J., et al. Overweight children and adolescents: A risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114:104-8.
29. Strauss R.S., Bradley L.J., Brolin R.E. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr* 2001; 138:499-504.
30. Fracalvieri M., Datta G., Bogetti P., et al. Abdominoplasty after weight loss in morbidly obese patients: a 4-year clinical experience. *Obes Surg* 2007; 17:1319-24.
31. Montano-Pedroso J.C., Garcia E.B., Viana Omon-te I.R., et al. Hematological Variables and Iron Status in Abdominoplasty After Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2013; 23:7-16.
32. Marin-Bertolin S., Valia Vera J.C., Gonzalez-Martinez R., et al. Blood loss and hematological recovery following reduction mammaplasty and dermolipsectomy: a prospective study. *Aesth Plast Surg* 1998; 22:168-72.
33. Damms-Machado A., Friedrich A., Kramer K.M., Stingel K., Meile T., et al. Pre- and Postoperative Nutritional Deficiencies in Obese Patients Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2012; 22:881-9.

34. Fried M., Yumuk V., Oppert J. M., Yashkov Y., et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2014; 24(1):42-55.
35. Mechanick J.I., Kushner R.F., Sugerman H.J., et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4:109-84.
36. Brolin R.E., Gorman J.H., Gorman R.C., et al. Prophylactic iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind, randomized study. *Arch Surg* 1998; 133:740-4.
37. Bloomberg R.D., Fleishman A., Nalle J.E., et al. Nutritional deficiencies following bariatric surgery. What have we learned? *Obes Surg* 2005; 15:145-54.
38. Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1851-8.
39. Blume C.A., Boni C.C., Casagrande D.S., Rizzolli J., Padoin A.V., Mottin C.C. Nutritional profile of patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: 3-year follow-up. *Obes Surg* 2012; 22:1676-85.
40. Clements R.H., Yellumhanthi K., Wesley M., Ballem N., Bland K.I. Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a university hospital setting. *Am Surg* 2006; 72:1196-202.
41. Jager J., Kooy A., Lehert P., et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2010; 340: c2181.
42. Alvarez-Leite J. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:569-75.
43. Kwon Y., Kim H.J., Lo Menzo E., Park S., Szomstein S., Rosenthal R.J. Anemia, iron and vitamin B-12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2013;12:17.
44. Shankar P., Boylan M., Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition* 2010; 26:1031-7.
45. Chen M., Krishnamurthy A., Mohamed A., Green R. Hematological Disorders following Gastric Bypass Surgery: Emerging Concepts of the Interplay between Nutritional Deficiency and Inflammation. *Biomed Res Int* 2013; 25:2054-67.
46. Green R. Anemias beyond B12 and iron deficiency: the buzz about other B's, elementary, and nonelementary problems. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 492-8.
47. Von Drygalski A., Andris D.A. Anemia after bariatric surgery: more than just iron deficiency. *Nutr Clin Pract* 2009; 24:217-26.
48. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Ann Rev Nutr* 2010; 30:105-22.
49. Abell T.L., Minocha A. Gastrointestinal complications of bariatric surgery: diagnosis and therapy. *Am J Med Sci* 2006; 331:214-8.

Современные представления о микроциркуляторно-тканевом гомеостазе в свете общей теории канцерогенеза и перспективы лечения больных со злокачественными новообразованиями

А.С. Дзасохов

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия

Цель обзора. Проанализировать данные литературы о современных концепциях канцерогенеза, а также о значимости микроциркуляторно-тканевого гомеостаза в канцерогенезе и лечении больных со злокачественными новообразованиями.

Основные положения. Приведены основные положения молекулярно-генетической теории канцерогенеза, данные о надклеточных механизмах регуляции тканевого гомеостаза, для объяснения которых может быть использован молекулярно-генетический подход. Проведена интерпретация господствующей теории онкогена на основе иных патогенетических механизмов. Представлены основные постулаты тканевой теории канцерогенеза.

Рассмотрены современные представления о структурно-функциональных характеристиках микроциркуляторного русла и модуляции антиокислительной активности опухоли в процессе канцерогенеза. Приведены убедительные, в том числе полученные автором, данные о влиянии оксигенотерапии (нормобарической и гипербарической оксигенации) на эффективность противоопухолевого лечения. Представлены данные литературы об управляемой дифференцировке солидных злокачественных опухолей хирургическим способом (путём изменения антеградного кровотока на ретроградный с помощью сосудистого реверса). Определена значимость микроциркуляторного звена тканевого гомеостаза, а также гиперэкспрессии гена фактора роста эндотелия сосудов в процессе появления и развития злокачественной опухоли и формирования вторичной опухолевой микроциркуляции. Дано патогенетическое обоснование анти-VEGF-терапии злокачественных новообразований бевацизумабом с точки зрения тканевого подхода к канцерогенезу.

Заключение. Основные положения новой микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза определяют перспективные точки приложения противоопухолевого лечения на микроциркуляторно-тканевом уровне.

Ключевые слова: микроциркуляция, оксигенотерапия, сосудистый реверс, молекулярно-генетическая, микроциркуляторно-тканевая и тканевая теории канцерогенеза, вторичное микроциркуляторное русло, перекисное окисление липидов, антиокислительная активность опухоли, VEGF, анти-VEGF-терапия, бевацизумаб.

Modern concept of tissue microcirculation homeostasis in view of general carcinogenesis theory and prospect of malignant neoplasms treatment

A.S. Dzasokhov

The aim of review. To analyze literature data on modern concepts of carcinogenesis as well as significance of tissue microcirculation homeostasis in carcinogenesis and treatment of malignant neoplasms.

Summary. Key points of molecular genetic theory of carcinogenesis, data on supracellular regulation mechanisms of tissue homeostasis which can be explained by molecular genetic approach are presented. Interpretation of the prevailing oncogen theory is carried out on the basis of other pathogenic mechanisms. Basic postulates of tissue carcinogenesis theory are submitted.

Modern concepts on structural and functional features of microcirculatory vessels and modulation of tumor autoxidizing activity at carcinogenesis are discussed. Data on oxygen therapy effect (normobaric and hyperbaric oxygenation) on efficacy of antineoplastic treatment are convincing, including original author's data. Literature information on surgical method of solid malignant tumors differentiation control (by change of antegrade to retrograde blood flow applying vascular reverser). Role of tissue homeostasis microcirculation link and hyperexpression of vascular endothelium growth factor gene is determined during occurrence and development of malignant tumor as well as development of secondary neoplastic microcirculation. Pathogenic substantiation of anti-VEGF therapy by bevacizumab is given from the standpoint of tissue carcinogenesis concept.

Conclusion. Key points of the new tissue microcirculation carcinogenesis theory determine perspective points of antineoplastic treatment application at tissue microcirculation level.

Key words: microcirculation, oxygenotherapy, vascular reverser, molecular genetic, tissue microcirculation and tissue theories of carcinogenesis

Основная актуальная патогенетическая концепция возникновения и развития злокачественных новообразований — молекулярно-генетическая теория, или теория молекулярного канцерогенеза, которая не позволяет в полной мере представить последовательную картину клеточных и тканевых трансформаций, приводящих к развитию злокачественной опухоли [1, 2].

Основной молекулярно-генетической теорией (МГТ) канцерогенеза является утверждение о том, что возникновение злокачественной опухоли обусловлено необратимыми изменениями онкогенов ДНК в определенной популяции генов.

Концепция онкогена была сформулирована в 1990 г. И.Ф. Сейцем. Согласно этой теории, источник канцерогенеза заключен в геноме нормальной клетки, а импульс, инициирующий процессы канцерогенеза, приходит извне. Причиной

трансформации нормальных клеток в злокачественные, по И.Ф. Сейцу, является активация пролиферативных процессов вследствие воздействия химических, физических и биологических факторов (канцерогенов) собственных генов клетки (протоонкогенов), в обычных условиях контролирующей дифференцировку, созревание и пролиферацию клеток. Активация протоонкогенов проявляется в количественном или качественном изменении их собственной структуры, а затем и структуры кодируемых ими белков [1].

Одним из спорных моментов, с точки зрения сторонников МГТ, является отсутствие четких представлений о патогенетической роли механизмов контроля клеточной пролиферации в опухолевом росте, а также об уровне контроля пролиферативной активности ткани.

Достоверно установлены значительное разнообразие и разнородность канцерогенных факторов, вариантов начальных этапов канцерогенеза

и дальнейшего прогрессирования злокачественного процесса. Однако в рамках теории онкогена универсальной теории канцерогенеза не существует, как и не существует представлений о механизме «общего знаменателя» в отношении канцерогенов различного происхождения [1].

Универсальная теория канцерогенеза должна представить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных канцерогенных факторов и онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату.

В 1997 г. А. Е. Черезов установил, что искомым патогенетический механизм «общего знаменателя» не заключен в геноме клетки, как предполагали ранее, а связан с *тканевым гомеостазом* и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации [1].

Известно, что основным патогенетическим механизмом канцерогенеза является нарушение контроля пролиферации, которое МГТ объясняет повреждением генома клетки: мутациями в 3–4 онкогенах и последующими необратимыми и прогрессивно нарастающими изменениями генома злокачественной клетки. Однако прямой связи между нарушениями пролиферации и изменениями генома не установлено [1].

Принципиально противоречит теории онкогена известный факт: контроль пролиферации клеток осуществляется *надклеточными* механизмами *тканевого гомеостаза*, регулирующего и синхронизирующего митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга.

Собственные данные, полученные автором при спектрофотометрическом исследовании деградации РНК злокачественных опухолей яичников, свидетельствуют о ярко выраженной разнородности генетического материала в пределах одного опухолевого образования, различии в деградации РНК первичной опухоли и её метастазов [3–5]. Данный факт трудно объяснить с помощью МГТ, однако он чётко укладывается в теорию тканевого канцерогенеза, согласно которой генетические отличия опухолевой ткани от нормальной и генетическая разнородность опухолевой ткани являются не первичными детерминантами опухолевого процесса, а вторичными изменениями генетического аппарата клеток в процессе прогрессивно нарастающей пролиферации.

Принципиальное различие молекулярно-генетической и тканевой теорий канцерогене-

за заключается в том, что, согласно тканевой теории, опухолевая трансформация клетки обратима: при индукции дифференцировки злокачественные клетки могут «терять злокачественность», а МГТ постулирует необратимость озлокачествления клетки вследствие прогрессирующей дедифференцировки и так называемой эмбрионализации ткани опухоли.

Слабым местом теории онкогена является то, что даже очевидные факты нормализации клеток с позиций этой теории объясняются фенотипической нормализацией, при этом отрицается возможность полной генетической нормализации, так как иная трактовка опровергала бы основные постулаты теории онкогена.

Тканевая теория канцерогенеза не отвергает теорию онкогена, а интерпретирует ее на другой патогенетической основе. Известно, что некоторые свойства злокачественных клеток свойственны нормальным клоногенным стволовым клеткам, трансформирующимся в злокачественную опухоль при нарушении тканевого контроля. Иными словами, свойства самой клетки являются необходимым, но не единственным условием канцерогенеза. Необходимым условием канцерогенеза является также нарушение тканевого гомеостаза [1, 6]. В процессе канцерогенеза разрушение тканевого гомеостаза происходит посредством эмбрионализации («омоложения») клеток под действием неконтролируемой пролиферации стволовых клеток вследствие выведения их из-под тканевого контроля [1, 6, 7].

При сохранном тканевом гомеостазе клоногенные и дифференцированные клетки находятся в динамическом равновесии, регулируемом с помощью системы «факторы роста — кейлоны» по механизму отрицательной обратной связи. При этом факторы роста оказывают стимулирующее действие на пролиферацию, кейлоны — угнетающее. Иными словами, при повреждении или естественном отмирании дифференцированных клеток факторы роста стимулируют пролиферацию стволовых клеток, по мере нарастания которой кейлоны подавляют её.

В рамках теории тканевого канцерогенеза А.Е. Черезовым (1997) было сформулировано понятие «канцерогенный профиль», подтвержденное в последующих исследованиях [1, 8].

Канцерогенный профиль — это длительное неспецифическое воздействие на ткань, характеризующееся определённой силой, длительностью и величиной временных промежутков между эпизодами воздействия. Тот факт, что

рак могут вызывать абсолютно разные канцерогены, необъясним с точки зрения теории онкогена. Согласно тканевой теории, «общий знаменатель» (неспецифический характер канцерогенеза) — это именно канцерогенный профиль, определяющая роль которого заключается в интенсивности и длительности воздействия на ткани, что напрямую коррелирует с характером пролиферации. При этом природа раздражающего фактора имеет опосредованное значение. Особенность этой закономерности заключается в парадоксальной с позиций теории онкогена ситуации: канцероген с недостаточным канцерогенным профилем не дает канцерогенного эффекта, а фактор, в обычных условиях не являющийся канцерогеном (например, гормон), при устойчивом канцерогенном профиле вызывает развитие злокачественной опухоли [1].

В процессе воздействия на ткань развивается ее компенсаторная пролиферация, представляющая собой защитную реакцию ткани на повреждающие воздействия различной природы. Неспецифический характер компенсаторной пролиферации соответствует представлению о механизме «общего знаменателя».

С позиций теории онкогена фактор, осуществляющий нивелировку и унификацию действия канцерогенов, действует непосредственно в клетке и связан с активизацией онкогенов, вызывающей последующие генетические изменения. Однако патологическая активизация онкогенов является конечным результатом трансформации (неизвестным остается сам механизм трансформации) и не раскрывает механизма действия и унификации канцерогенов. Значение этого аргумента увеличивается, если учесть специфичность молекулярно-генетических процессов, что не соответствует большому разнообразию канцерогенных факторов. Таким образом, «общий знаменатель» на уровне отдельной клетки обнаружить не удастся, что опровергает теорию онкогена в части патогенетического обоснования пусковых механизмов канцерогенеза [25].

Тканевая теория представляет канцерогенез в виде последовательно развивающихся событий:

- канцерогенный фактор действует в соответствии с канцерогенным профилем;
- канцерогенный профиль воздействия вызывает повреждение и/или гибель клеток либо оказывает митогенное действие;
- в ответ на действие канцерогенного профиля развивается хроническая компенсаторная пролиферация ткани;

- возникает обратимое нарушение дифференцировки клеток, формируются репопуляция клеток в сторону всё менее дифференцированных клеток и пул дедифференцированных клеток;

- происходит эмбрионализация ткани, из-за которой клетки теряют черты, свойственные дифференцированным клеткам, «подконтрольным» надклеточной регуляции. Исчезают молекулы адгезии и рецепторы на клеточной мембране, что обеспечивает мобильность эмбрионализированной клетки и последующее метастазирование, а также автономность клетки и невосприимчивость ее к внешним регуляторным сигналам;

- эмбрионализация ткани приводит к нарушению структуры и функции тканевого гомеостаза, а также к нарушению отрицательной обратной связи (кейлоны), контролирующей деление стволовых (клоногенных) клеток. По А.Е. Черезову, эмбрионализация ткани и дедифференцировка клеток лишают мембраны клеток рецепторного аппарата, способного воспринимать регулирующее воздействие системы «факторы роста — кейлоны», в результате чего происходит сдвиг равновесия «факторы роста — кейлоны»;

- клоногенные клетки (стволовые и коммитированные) выходят из-под тканевого контроля, действие их собственных активизированных онкогенов приводит к злокачественному росту, инвазии и метастазированию на фоне потери этими клетками адгезивных свойств.

Согласно тканевой теории, огромную роль как в поддержании гомеостаза в ткани, так и в опухолевом росте играет микроциркуляция в ткани. В ходе эмбриогенеза происходит формирование первичного микроциркуляторного русла. Вторичное микроциркуляторное русло формируется в процессе канцерогенеза в здоровой ткани в отделах, прилежащих к злокачественной ткани, а также на периферии злокачественной опухоли. В эмбриональном периоде возникновение и развитие микроциркуляторного русла происходит при ретроградном направлении кровотока от плаценты к плоду. Плацента является естественным биологическим барьером, обеспечивающим автономные (на клеточном уровне) рост и развитие плода в условиях антеградного кровообращения матери. Иными словами, плацента и кровотоки плода обеспечивают автономность его развития без ущерба для организма матери.

Злокачественная опухоль растет столь же автономно от организма опухоленосителя, но при отсутствии плаценты и антеградном направлении ее кровотока, что приводит к нарушению

ям гомеостаза на уровне всего организма. Рост и развитие злокачественной опухоли автономно от организма опухоленосителя определяются гидродинамикой микроциркуляции в условиях антеградного кровотока. Нарушения тканевого гомеостаза организма обусловлены повреждениями гидродинамического звена сосудисто-тканевого обмена на уровне микроциркуляции [6].

Фундаментальные основы морфофункциональных особенностей микроциркуляции представлены в работах отечественных и зарубежных исследователей [9]. В последние годы изучены и описаны тонкие, в том числе биохимические, механизмы миогенной, метаболической, нервной регуляции микроциркуляции, проницаемости микрососудов, биомеханические аспекты регуляции, взаимодействие классических нейротрансмиттеров с многообразными котрансмиттерами в контроле тонуса микрососудов.

Термин «микроциркуляция» — это собирательное название мельчайших каналов сосудистой системы: артериол, капилляров, венул, а также лимфатических капилляров, и, по современным представлениям, охватывает события, происходящие в интерстициальных пространствах. Часто используют также термин «микрососудистое (микроциркуляторное) русло» (microvascular bed) [9].

В широком функциональном смысле микроциркуляция обеспечивает доставку крови (кислорода и нутриентов) к паренхимальным клеткам организма в соответствии с их метаболической активностью и удаление метаболических отходов.

Микроциркуляторное русло представлено мелкими артериями, проникающими в ткани и разветвляющимися на *артериолы*, которые в свою очередь формируют капиллярную сеть, дренируемую *венулами*.

С уменьшением диаметра сосудов число слоев гладкомышечных клеток прогрессивно уменьшается, и артериолы, имеющие только один непрерывный слой этих клеток, называют *терминальными*. Более мелкие боковые ветви терминальных артериол, в стенке которых имеются прерывистые сократительные мышечные элементы, именуют *метартериолами*. Дистальная часть метартериолы, лишенная мышц и получающая притоки из прилегающей капиллярной сети, называется *предпочтительным каналом* (preferential channel or thoroughfare channel). Эти микрососудистые структуры рассматривают как микроскопические шунты. Последнюю глад-

комышечную клетку (или группу клеток) на терминальной артериоле, которая и определяет кровоток через капилляры, а также число открытых капилляров, рассматривают как *прекапиллярный сфинктер*. Прекапиллярные сфинктеры обладают сократительной активностью миогенной природы и почти полностью лишены прямого контроля со стороны автономной нервной системы. Местные факторы играют ведущую роль в регуляции их сократительной активности [9].

Артериовенозные *анастомозы*, или *шунты*, обеспечивают прямое сообщение между артериолами и венулами, благодаря которому артериальная кровь поступает в систему венозного кровообращения, минуя обменные сосуды.

Кровеносные *капилляры* — мельчайшие ответвления артериол с внутренним диаметром 5–10 мкм, их стенка состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, базальной мембраны и некоторого числа перицитов. Именно в капиллярах происходит основной обмен веществ между кровью и тканями.

По ультраструктуре выделяют три основных типа капилляров: непрерывные, фенестрированные и прерывистые.

Непрерывные капилляры — наиболее распространенный тип, характеризующийся непрерывностью эндотелия и базальной мембраны.

Фенестрированные капилляры имеют эндотелиальные клетки, содержащие отверстия, или поры (фенестры), со средним диаметром около 60–80 нм. Поры обычно закрыты диафрагмой и могут открываться, образуя каналы через эндотелиальные клетки. Фенестры существенно увеличивают проницаемость стенок капилляров, облегчая тем самым трансэндотелиальный обмен.

Прерывистые капилляры (синусоиды) имеют широкий просвет, большие щели (зазоры) между эндотелиальными клетками или крупные поры в самих эндотелиальных клетках. Базальная мембрана в них также прерывистая или вовсе отсутствует. Большие отверстия позволяют проходить через них из кровеносного русла крупным молекулам и даже эритроцитам.

Эндотелиальная выстилка капилляров продолжается далее как эндотелиальная трубка во всех типах венул, в которых все эндотелиальные клетки имеют сплошную цитоплазму с разным числом цитоплазматических везикул.

Основных подтипов венул пять:

1) венозные капилляры: диаметр 5–8 мкм, единичные перициты вокруг эндотелия и базальной мембраны, стенка лишена гладких мышц;

2) посткапиллярные вены: диаметр 8–30 мкм, имеют большое число перицитов и фибробласты;

3) собирательные вены: диаметр 30–50 мкм, с плотным слоем перицитов и фибробластов;

4) мышечные вены: диаметр 50–150 мкм, с одним или двумя слоями гладкомышечных клеток;

5) мелкие собирательные вены: диаметр 150–300 мкм, в стенке несколько слоев гладкомышечных клеток с включением пучков коллагеновых и эластических волокон [9].

Характерные свойства венул — высокая проницаемость для крупных молекул, а также их высокая чувствительность к некоторым вазоактивным веществам.

Артериолы являются главным регулятором локального кровотока и общего сосудистого сопротивления. Терминальные артериолы и прекапиллярные сфинктеры определяют число открытых (перфузируемых) капилляров и, следовательно, общую площадь капиллярной поверхности, участвующую в обмене веществ. Вены дренируют капиллярное русло, а также выполняют емкостную функцию. В венах происходит обмен жидкости и макромолекул с интерстициальной тканью.

Определяя баланс пре- и посткапиллярного сопротивления, артериолы и вены способны изменять среднее капиллярное гидростатическое давление и, следовательно, регулировать транскапиллярный обмен [9].

С позиций тканевой теории канцерогенеза [Черезов А. Е., 1997] основные события, определяющие пролиферативные процессы и соответственно возникновение и прогрессирование злокачественного процесса, происходят на надклеточном микроциркуляторном уровне. В норме микроциркуляторно-тканевые взаимодействия определяются характеристиками транскапиллярного обмена.

С функциональной точки зрения оптимально для осуществления обменных процессов устроены капилляры с их большой площадью поверхности и тонкой стенкой, они и являются главным местом обмена нутриентов, гормонов и продуктов метаболизма.

В течение длительного периода времени господствовало представление, согласно которому капилляры — это статичные однообразные полупроницаемые трубки, которые служат пассивным барьером, разграничивающим кровь и ткани. В последние годы накапливается все

больше данных, опровергающих это упрощенное представление и демонстрирующих способность капилляров:

- регулировать проницаемость в ответ на сигналы из окружающих тканей в соответствии с потребностями данного органа в нутриентах;

- посылать сигналы вверх по течению крови к артериолам, чтобы регулировать кровоснабжение обменных сосудов;

- воздействовать на тонус прекапиллярных сфинктеров и тем самым изменять плотность капиллярной сети (число перфузируемых капилляров) в соответствии с метаболическими потребностями снабжаемой кровью ткани [9].

Эндотелий микрососудов и сам по себе является динамичной системой, способной проявлять физиологическую активность, включая захват, синтез и метаболизм многих веществ.

Существует несколько путей транскапиллярного обмена. Важнейшим фактором, контролирующим микрососудистый обмен, является структура капиллярной стенки. В прерывистых и фенестрированных капиллярах обмен осуществляется в основном через разрывы между эндотелиальными клетками (эндотелиальные щели) и фенестры соответственно.

Диаметр эндотелиальных щелей колеблется от 100 до 1000 нм. Фенестры могут быть закрыты одиночной или двойной диафрагмой и, являясь лабильной структурой, способны быстро формировать открытые каналы через эндотелиальные клетки. Фенестры разного размера по структуре эквивалентны популяции малых и больших пор и являются путями для обмена воды, солей и макромолекул.

При непрерывном строении капиллярной стенки в эндотелиоцитах имеются плазмалеммальные везикулы и трансэндотелиальные каналы. Везикулы составляют до 25% объема эндотелиальных клеток, но их плотность значительно различается в разных органах, будучи наибольшей в капиллярах миокарда и наименьшей в капиллярах мозга.

Транспортные пути в этих капиллярах включают:

- эксклюзивные водные пути через эндотелиальные клетки;

- везикулярный транспорт через эндотелиальные клетки;

- трансэндотелиальные каналы;

- межклеточные контакты.

Два последних пути образованы популяцией малых пор диаметром 4–5 нм и больших пор

диаметром 20–30 нм. Площадь пор составляет 0,4% от общей площади поверхности капилляров. Вода и гидрофильные растворы проникают через стенку микрососудов одним и тем же путем (через поры). Небольшая фракция (в пределах 10%) воды обменивается через эксклюзивные трансэндотелиальные водные каналы (идентифицированные как мембранные белки, обозначаемые *аквапорин-1*), но водные растворы через эти каналы не проходят.

Высокодиффузионные жиры и жирорастворимые молекулы, включая газы, проходят через мембрану эндотелиальных клеток путем свободной диффузии. Везикулы эндотелиальных клеток диффундируют через цитозоль (за счет термальной кинетической энергии) между поверхностями клетки и сливаются с плазматической мембраной на внутренней или наружной стороне эндотелиальной клетки, где изливается содержимое везикул, содержащее либо плазму, либо интерстициальную жидкость. Площадь такого слияния может достигать 40 нм в диаметре, следовательно, везикулы могут функционировать как крупные поры, обеспечивая транспорт макромолекул. Повторное слияние и разделение везикул на внутренней и наружной поверхностях мембран может привести к периодическому формированию трансэндотелиальных каналов [9]. Эти каналы, представляющие собой сеть малых и больших пор, служат путями диффузионного и конвекционного транспорта воды, гидрофильных растворов и макромолекул.

Эндотелиальные клетки соединены между собой плотными контактами. На этом уровне мембраны смежных клеток не сливаются, а разделены промежутками шириной 4–8 нм. В этих зонах могут формироваться межклеточные щели шириной около 20 нм (близко к размеру крупных пор). Транскапиллярный транспорт через межклеточные щели проходит через разрывы между нитями в плотных контактах. Молекулярный фильтр в этих контактах представляет собой волокнистый матрикс, связанный с гликокаликсом эндотелиальных клеток, распространяющимся в эндотелиальную щель.

Поскольку транскапиллярный обмен является преимущественно пассивным процессом, его интенсивность зависит от транскапиллярных градиентов гидростатического давления и концентрации веществ, которые и являются движущей силой для этих потоков, а источниками энергии — работа сердца, метаболическое потребление нутриентов и продукция метаболитов [9].

Непрерывный поток крови по микрососудистому руслу поддерживает градиенты концентрации растворов и гидростатического давления между кровью и тканями. Эти градиенты создают потенциальную энергию, которая рассеивается в процессе обмена из-за фрикционного сопротивления на путях пассивного микрососудистого транспорта.

Можно выделить три категории транспорта:

- везикулярный транспорт;
- диффузия;
- фильтрация и осмос.

Следует отметить, что по микроциркуляторному руслу осуществляется также конвективный транспорт веществ (с потоком жидкости).

Диффузия представляет собой суммарный поток молекул из областей их высокой концентрации в область низкой концентрации из-за беспорядочных кинетических движений отдельных молекул. Скорость диффузии пропорциональна разнице концентраций веществ на внутренней и наружной поверхностях стенки капилляров, общей площади обменной поверхности капилляров и их проницаемости. На скорость диффузии влияют также размер молекул, их жиро- или водорастворимость, электрический заряд, гидростатическое давление и другие факторы.

С увеличением молекулярной массы молекул скорость и объём диффузии уменьшаются. Чем ближе размер молекул к размеру пор, тем больше ограничивается их диффузия.

Липофильные вещества способны диффундировать через всю площадь эндотелиальной поверхности, включая мембраны эндотелиальных клеток и наполненные водой каналы. Для диффузии гидрофильных веществ (глюкоза, аминокислоты, белки и т. д.) требуется наличие водных пор.

Растворы с суммарным положительным зарядом проникают через микрососудистую стенку легче, чем схожие (по размеру частиц) растворы с отрицательным зарядом, поскольку эндотелиальные клетки имеют отрицательный заряд как на внутренней, так и на наружной стороне мембраны.

При увеличении гидростатического давления в микрососудах диффузия веществ из крови в ткань усиливается. Все факторы, влияющие на проницаемость микрососудов, например увеличение метаболизма тканей в физиологии или увеличение количества воспалительных медиаторов при патологии, также влияют на скорость диффузии [6, 9].

Фильтрация (абсорбция) и осмос — главные детерминанты баланса жидкости в органах и тканях. Старлинг в 1896 г. впервые предположил, что транскапиллярное движение жидкости является пассивным процессом, энергия для которого обеспечивается разницей гидростатического и коллоидно-осмотического давления между кровью и тканями. Справедливость этой концепции сохраняется до сих пор. Согласно гипотезе Старлинга, объём жидкости, проходящей через стенки капилляра (g_k), зависит от коэффициента фильтрации (K_f) и разности давлений:

$$g_k = K_f (P_{пл} - P_T - \pi_{пл} - \pi_T),$$

где $P_{пл}$ — гидростатическое давление плазмы; P_T — гидростатическое давление интерстициальной жидкости; $\pi_{пл}$ — онкотическое давление плазмы; π_T — онкотическое давление тканевой жидкости.

Согласно расчётам Старлинга, проницаемость стенок сосудов неодинакова. Венозный отдел капилляров более проницаем для процессов транскапиллярного обмена, чем артериальный. Так, проницаемость венозного отдела капилляров на 60% выше проницаемости артериального отдела. Площадь поверхности стенок в венозном отделе микроциркуляторного русла в 5 раз больше, чем в артериальном [6, 9].

Хотя одни капилляры по всей своей длине способны только к фильтрации жидкости, другие — только к абсорбции, считается, что в среднем фильтрация осуществляется на артериальном конце капилляра, где трансмуральное гидростатическое давление превышает трансмуральное коллоидно-осмотическое давление, а абсорбция — на венозном, где соотношение этих сил обратное. Таким образом, фильтруемая жидкость частично возвращается в кровь посредством абсорбции на венозном конце капилляра, а частично — через лимфатическую систему.

Многочисленные факторы, влияющие на какой-либо из параметров уравнения Старлинга, могут участвовать как в физиологических механизмах регуляции баланса жидкости в организме, так и в нарушениях этого равновесия.

Ярким свидетельством справедливости тканевой теории канцерогенеза и возможности управляемой дифференцировки злокачественной ткани вплоть до исчезновения признаков злокачественности являются разработанные С.В. Дзасоховым (1997) методы лечения солидных злокачественных опухолей. В основе методик лечения местно-распространённых опухолевых процессов лежит изменение антеградного

направления кровотока в опухоли на ретроградный с помощью оперативного вмешательства, что приводит к изменению направления микроциркуляции в тканях, которое было названо сосудистым реверсом. Как показали эти исследования, при увеличении интенсивности тканевой фильтрации в 10 раз происходит трансформация злокачественной опухоли в костную ткань, а при ее увеличении в 20 раз опухоль рассасывается [6].

Еще одним уровнем регуляции тканевого гомеостаза и процесса дифференцировки клеток являются тип клеточного дыхания и особенности энергетического обмена клеток. В работах Warburg (1923–1926) показано, что началу опухолевого роста соответствует замещение дыхания кислородом в нормальных клетках на ферментацию глюкозы, прогрессирующее по мере развития опухолевого процесса. Установлено нарастание интенсивности гликолиза по мере омоложения клеточного состава опухоли (дифференцировки), что аналогично смене типа дыхания по мере развития (дифференцировки) клеток и тканей эмбриона. Смена типа дыхания является одним из важнейших патогенетических механизмов канцерогенеза [7, 10].

Для злокачественных новообразований характерно развитие хронической тканевой гипоксии, возникающей вследствие воздействия опухоли и продуктов ее жизнедеятельности на организм пациента и усугубляющейся острой тканевой гипоксией, обусловленной токсическим действием цитостатиков на здоровые ткани [11–17].

В процессе опухолевого роста происходит нарастающее снижение парциального давления кислорода (pO_2) в опухолевой ткани: от невысокого уровня гипоксии на периферии опухоли до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где pO_2 нулевое [6, 10, 11, 13, 15, 18, 19]. При этом во всех тканях организма в значительном объеме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что приводит к изменению гомеостаза и снижению окислительно-восстановительного потенциала в тканях. Патогенетически снижение pO_2 в тканях опухоленосителя происходит за счет того, что опухоль и продукты ее жизнедеятельности разобщают процессы окислительного фосфорилирования, а также вследствие того, что опухоль изолирует себя от организма как на макроциркуляторном, так и на микроциркуляторном уровне [4, 5, 7, 11, 15, 17].

В последние годы большое значение с точки зрения фундаментальных основ канцерогенеза

приобрели исследования экспрессии гена *фактора роста эндотелия сосудов* (VEGF) [20], который известен как наиболее сильный и ключевой регулятор физиологического ангиогенеза, а также ангиогенеза в ходе эмбриогенеза [21]. Установлено, что гиперэкспрессия VEGF ассоциирована с активным опухолевым ростом, в частности при прогрессировании опухолевого процесса, однако корреляции между уровнем VEGF и клинико-морфологическими характеристиками опухолей не выявлено [22]. Однако достоверно установлено, что при колоректальном раке и раке яичников прогноз для пациентов с высоким уровнем VEGF хуже, чем для пациентов с низким уровнем генной экспрессии VEGF [21, 22].

В ряде работ показано, что бевацизумаб (гуманизированное моноклональное антитело, подавляющее VEGF) эффективен при раке толстой кишки, молочной железы, лёгкого и яичников [20, 22]. В процессе фундаментальных исследований установлено, что бевацизумаб блокирует ангиогенез в опухоли. Благодаря антиангиогенному эффекту бевацизумаб способствует апоптозу клеток опухоли, снижению давления интерстициальной жидкости в опухоли, уменьшению отёка тканей как в самой опухоли, так и в прилежащих к ней участках здоровой ткани. Вследствие этих эффектов увеличивается оксигенация опухоли и повышается биодоступность цитостатиков, что приводит к повышению эффективности противоопухолевого лечения [20].

Эти наблюдения и выводы укладываются в постулаты микроциркуляторно-тканевой теории. Очевидно, что в процессе канцерогенеза имеется ещё один механизм, обеспечивающий снижение pO_2 в опухоли, — формирование собственного микроциркуляторного русла опухоли. Патогенетическая этапность в этом звене канцерогенеза следующая: опухоль экспрессирует большое количество VEGF, вследствие чего формируется опухолевое микроциркуляторное русло, патогенетическая роль которого — создание гидродинамического барьера, блокирующего оксигенацию между вторичным микроциркуляторным руслом прилежащих к опухоли здоровых тканей и вторичным микроциркуляторным руслом собственно опухолевой ткани. В процессе формирования опухолевого микроциркуляторного русла развивается нарастающий отёк интерстициального пространства опухоли, происходит прогрессирование тканевой гипоксии и ацидоза в опухолевой ткани.

На биохимическом уровне гипоксия формируется посредством увеличения *антиокислительной активности* (АОА) опухолевой ткани, прямо пропорциональной массе злокачественной опухоли. АОА — это способность биологического субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные процессы. Свободные радикалы в тканях организма возникают как в ходе различных ферментативных реакций, так и в результате непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении, — это липиды, в связи с чем возник термин «*перекисное окисление липидов*» (ПОЛ) [15, 17].

Продукты ПОЛ подавляют пролиферативные процессы и расщепляют поврежденные клетки и клеточные структуры, в том числе клетки и клеточные структуры злокачественных опухолей. В ткани злокачественной опухоли уровень окислительных свободнорадикальных реакций крайне низкий. Из этого можно сделать вывод о том, что перекисные свободные радикалы являются репрессорами клеточного деления. Доказано, что опухолевая ткань имеет мощную антиоксидантную систему (фосфолипиды, холестерин, токоферолы), которая блокирует действие репрессоров клеточного деления. При этом АОА опухолевой ткани выше АОА здоровых клеток, и при тканевой гипоксии наличие гипероксической среды в цитоплазме здоровых клеток, прилежащих к опухолевой ткани, оказывает на них повреждающее воздействие, тогда как клетки опухоли успешно подавляют свободнорадикальные процессы [15, 23].

Таким образом, гипоксия является необходимым условием для возникновения, существования, роста опухолевой ткани и диссеминации опухоли в организме.

Дополнительным фактором, усугубляющим гипоксию у пациентов в процессе противоопухолевого лечения, является химиотерапия. Цитостатики после введения в организм инициируют стадийные изменения АОА липидов опухоли и липидов здоровых тканей, приводящие к снижению АОА липидов. При этом выраженность противоопухолевого эффекта цитостатика прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов опухоли, а выраженность токсического воздействия химиотерапевтического лечения на организм больного прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов здоровых тканей [4, 11, 15].

Таким образом, с одной стороны, снижение АОА липидов опухоли приводит к торможению

деления опухолевых клеток, вплоть до его блокирования (цитостатический эффект), с другой — снижение АОА здоровых тканей способствует кратковременному ускорению свободнорадикальных окислительных реакций и увеличению расхода кислорода в тканях. В результате угнетения АОА липидов здоровых тканей возникает возрастающий дефицит кислорода, что в условиях артериальной гипоксемии приводит к прогрессирующему нарастанию тканевой гипоксии у пациента, получающего противоопухолевое лечение, и усугубляет токсический эффект цитостатической терапии [15, 24].

Собственные данные автора, полученные при обследовании 753 пациенток в процессе первичного и противорецидивного лечения рака эндометрия, шейки матки и яичников, позволяют сделать обоснованный вывод о том, что кислородотерапия является способом, позволяющим как повысить эффективность противоопухолевого лечения, так и улучшить его переносимость [25–37]. Данный вывод укладывается в концепцию тканевой теории канцерогенеза с учётом патогенетической роли тканевой гипоксии и морфофункциональных изменений микроциркуляторного русла, возникающих и прогрессирующих при развитии в ткани злокачественной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объединяя на новой основе молекулярно-генетическую и тканевую теории, целесообразно сформулировать основные принципы интегральной *микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза*.

1. Пусковым механизмом канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза вследствие воздействия на ткань механического, физического, химического, биологического или иммунного повреждающего фактора, обладающего канцерогенным профилем воздействия.

2. Изменения генома опухолевой клетки являются вторичными и возникают вследствие нарушения пролиферации под влиянием канцерогенного профиля воздействия внешнего фактора.

3. Интегрированным фактором, который определяет согласованную, синергичную и однонаправленную клиническую картину развития злокачественного процесса на основе дедифференцировки (эмбрионализации) клеток, является надклеточное (тканевое) нарушение регуляции клеточной пролиферации.

4. Тканевая гипоксия — не только одно из важнейших условий возникновения, существования и прогрессирования злокачественной опухоли, но и один из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.

5. Вторичная микроциркуляция, возникающая в тканях опухоли и опухоленосителя, изменения антиокислительной активности, смена типа дыхания злокачественной клетки и ткани обеспечивают принципиально необходимые для канцерогенеза условия: изоляцию опухоли от организма опухоленосителя и тканевую гипоксию.

6. Изоляция опухоли имеет несколько иерархических уровней:

- рецепторный (вследствие ускоренной, «обвальной» пролиферации происходят дедифференцировка новообразованных клеток, утрата ими рецепторного аппарата и как следствие — потеря взаимосвязи с факторами роста и кейлонами);
- биохимический (на уровне антиокислительной активности опухолевой ткани);
- энергетический (замена клеточного и тканевого дыхания на анаэробный);
- микроциркуляторно-гидродинамический (гиперэкспрессия VEGF, формирование вторичного микроциркуляторного русла опухоли и прилежащих к ней нормальных тканей и как следствие — формирование гидродинамического барьера).

7. При условии индукции дифференцировки на микроциркуляторно-тканевом (надклеточном) уровне злокачественные клетки могут потерять злокачественность.

Следовательно, можно считать, что увеличение интенсивности тканевой фильтрации на уровне микроциркуляторного русла и повышение парциального давления кислорода в крови и тканях являются патогенетически обоснованными способами восстановления тканевого гомеостаза, приводящими к дифференцировке злокачественных клеток, вызывающими усиление противоопухолевого эффекта стандартного лечения и способствующими уменьшению токсичности цитостатической терапии.

Иными словами, с точки зрения микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза микроциркуляторное русло является новой мишенью для противоопухолевой терапии.

Представляются перспективными поиск и изучение способов воздействия на микроциркуляторное русло с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Черезов А.Е. Общая теория рака. Тканевый подход. М: Изд-во МГУ; 1997. 252 с.
- Mattern J., Stammer G., Koomagi R., Wallwiener D., Kaufmann M., Volm M. Spontaneous apoptosis in ovarian cancer: an unfavorable prognostic factor. *Int J Oncol* 1998 Feb; 12(2):351-4.
- Должанский О.В., Васютин Р.Ю., Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С. Особенности деградации РНК злокачественных опухолей яичников. *Вестн новых мед технологий* 2010; XVII(3); 128-9.
- Mujcic H., Rzymiski T., Rouschop K.M., Koritzinsky M., Milani M., Harris A.L., Wouters B.G. Hypoxic activation of the unfolded protein response (UPR) induces expression of the metastasis-associated gene LAMP3. *Radiother Oncol* 2009 Sep; 92(3):450-9.
- Raab S.S., Grzybicki D.M. Cytologic-histologic correlation. *Cancer Cytopathol* 2011; 119:293-309.
- Дзасохов С. В., Хадарцев А. А. К обоснованию способа реверсивного кровотока. *Вестн новых мед технологий* 1997; IV(3); 109-10.
- Mueller-Klieser W., Schaefer C., Walenta S., Rofstad E.K., Fenton B.M., Sutherland R.M. Assessment of tumor energy and oxygenation status by bioluminescence, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and cryospectrophotometry. *Cancer Res* 1990 Mar 15; 50(6):1681-5.
- Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М. и др. Медико-биологическая теория и практика / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ — Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография»; 2011. 232 с.
- Поленов С.А. Основы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2008; 7, № 1(25):5-19.
- Xu L., Xie K., Mukaida N., Matsushima K., Fidler I.J. Hypoxia-induced elevation in interleukin-8 expression by human ovarian carcinoma cells. *Cancer Res* 1999 Nov 15; 59(22):5822-9.
- Баглей Е.А., Сидорик Е.П. Антиоксиданты и свободные радикалы липидов при опухолевом процессе. *Вопр онкол* 1970; 16(10); 95-107.
- Горбачевич Л.И., Тимофеев Н.Н. О внутриартериальном применении растворов перекиси водорода в эксперименте и клинике. *Вестн хир* 1972; 108 (2):119-23.
- Дзасохов А.С. Патогенетическое обоснование применения оксигенотерапии в онкологии. *Вестн новых мед технологий* 2011; XVIII(4):196.
- Козырева С.М., Козырев К.М. Результаты комплексного лечения больных раком яичников с применением аутогемохимиотерапии. *Вестн новых мед технологий* 2012; XIX(1):68-71.
- Лебедева В.А. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных распространённым раком яичников в динамике полихимиотерапии: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2002.
- Busk M., Walenta S., Mueller-Klieser W., Steiniche T., et al. Inhibition of tumor lactate oxidation: consequences for the tumor microenvironment. *Radiother Oncol* 2011; 99:404-11.
- Griffin J.L., Shockcor J.P. Metabolic profiles of cancer cells. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul; 4(7):551-61.
- Yang Z.F., Poon R.T., To J., Ho D.W., Fan S.T. The potential role of hypoxia inducible factor 1-alpha in tumor progression after hypoxia and chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2004 Aug 1; 64(15):5496-503.
- Yetkin F.Z., Mendelssohn D. Hypoxia imaging in brain tumors. *Neuroimag Clin N Am* 2002 Nov; 12(4):537-52.
- Hata K., Watanabe Y., et al. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy. *Anticancer Res* 2011 Feb;31(2):731-7.
- Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76.
- Hata K., Nakayama K., et al. Expression of the angiopoietin-1, angiopoietin-2, Tie-2 and vascular endothelial growth factor gene in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93:215-22.
- Owen M.R., Byrne H.M., Lewis C.E. Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites. *J Theor Biol* 2004 Feb 21; 226(4):377-91.
- Petre P. M., Baciewicz F.A.Jr., Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Jan; 125(1):85-95.
- Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Сравнительная характеристика вспомогательной роли гипербарической оксигенации и нормобарической оксигенации в лечении тошноты и рвоты при цитостатической терапии рака яичников. Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6807>. (дата обращения 01.06.2012).
- Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Полная регрессия рака шейки матки IV стадии при комплексном лечении на фоне гипербарической оксигенации (клинический случай) // Сб. тезисов II конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. М.; 2012. С. 26.
- Дзасохов А.С., Савкова Р.Ф., Геращенко М.А. Эффективность цитостатической терапии рецидива рака эндометрия на фоне оксигенотерапии // Сб. тезисов II конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. М.; 2012; С.27.
- Савкова Р.Ф., Константинова М.М., Юдина Л.Ф., Олькин Б.И., Дзасохов А.С. Современные методы коррекции анемии у больных, страдающих раком яичников, в процессе противоопухолевого лечения. *Вестн новых мед технологий* 2008; XV(1):138-9.
- Савкова Р. Ф., Юдина Л. Ф., Геращенко М. А., Дзасохов А. С. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки. *Вестн новых мед технологий* 2008; XV(3):41.
- Савкова Р. Ф., Юдина Л. Ф., Геращенко М. А., Дзасохов А. С. Объективизация и лечение болевого синдрома при цитостатической терапии рециди-

А. С. Дзасохов. Современные представления о микроциркуляторно-тканевом гомеостазе в свете общей теории канцерогенеза

- вов рака шейки матки на фоне гипербарической оксигенации. Вестн новых мед технологий 2010; XVII(1):62-3.
31. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Герашенко М. А., Дзасохов А.С. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении рака шейки матки. Научный электронный архив Академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6796> (дата обращения 31.05.2012).
 32. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Герашенко М.А. Динамика регрессии метастазов в лёгкие при цитостатической терапии рецидивов рака эндометрия на фоне гипербарической оксигенации. Научный электронный архив Академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6797> (дата обращения 31.05.2012).
 33. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Герашенко М.А. Корреляция эффекта химиотерапии и размеров метастазов в лёгкие при цитостатической терапии рецидивов рака яичников. Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6805> (дата обращения 01.06.2012).
 34. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Герашенко М.А. Сравнительная характеристика методов оксигенотерапии у больных, получающих цитостатическую терапию при комбинированном лечении рака яичников. Научный электронный архив Академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6808>. (дата обращения 01.06.2012).
 35. Савкова Р.Ф., Ротобельская Л.Е., Юдина Л.Ф., Герашенко М.А., Дзасохов А.С. Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2012; 3-4:160-4.
 36. Хадарцев А.А., Герашенко М.А., Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии. I Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека» (Санкт-Петербург, 8-9 апреля 2010 г.). СПб 2010; 393-5.
 37. Хадарцев А.А., Герашенко М.А., Дзасохов А.С. Опыт применения методов кислородотерапии в онкогинекологии // Сб. тезисов I конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. М.; 2011; 77-8.

Пропедевтика лучевых методов исследования желчного пузыря

В. А. Петухов, Д. А. Чуриков

Цель лекции. Представить возможности различных методов исследования в диагностике заболеваний гепатобилиарной системы.

Основные положения. В лекции рассмотрены возможности и ограничения *ультразвукового исследования* (УЗИ) в диагностике заболеваний *желчного пузыря* (ЖП), *ультразвуковая семиотика* заболеваний ЖП, возможности радионуклидных методов – стандартной *гепатобилисцинтиграфии* (ГБСГ), ГБСГ с аминокислотным холекинетическим тестом и ГБСГ с бускопан®-тестом; дано краткое описание рентгенологических методов исследования ЖП и внепечёночных желчных протоков.

Заключение. Ведущим методом диагностики патологии ЖП является УЗИ, основные достоинства которого – неинвазивность, возможность быстрого и «портативного» проведения исследования, отсутствие действия ионизирующей радиации и необходимости внутривенного введения контрастных веществ, независимость от физиологического состояния желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Радионуклидные методы, применяемые для оценки функционального состояния гепатобилиарной системы, в ряде случаев безальтернативны из-за строгой специфичности включения РФП в различные метаболические процессы. Применение бускопан®-теста позволяет уменьшить продолжительность диагностики и упрощает выполнение процедуры.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, желчнокаменная болезнь, ультразвуковое исследование, гепатобилисцинтиграфия.

Кафедра факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» Минздрава России
ГУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Москва

Петухов Виталий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ. Контактная информация: rw54@yandex.ru

Чуриков Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики ГУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Propedeutics of radiological methods of gallbladder investigation

V. A. Petukhov, D. A. Churikov

The aim of lecture. To present options of hepatobiliary disease diagnostics.

Summary. Article shows potentials and limitations of *ultrasound investigation* (US) in diagnostics of diseases of the gallbladder, ultrasound semiotics of gallbladder diseases is discussed; options of radionuclide methods, i.e. standard *hepatobiliary scintigraphy* (HBSG), HBSG with aminoacid cholekinetic test and buscopan® test HBSG; brief description of roentgenologic methods of investigation of the gallbladder and extrahepatic bile ducts is given.

Conclusion. US is the leading method of gallbladder diagnostics, which main advantage is noninvasive nature, potential of rapid and «mobile» investigation, absence of ionizing radiation and need in intravenous injection of contrast media, absence of relation to functional state of gastro-intestinal tract and hepatobiliary system. Radionuclide methods in some cases are single option tests for estimation of hepatobiliary function because of strict specificity of incorporation of radiopharmaceuticals in various metabolic processes. Buscopan® test allows to reduce terms of diagnostics and simplifies procedure performance.

Key words: hepatobiliary system, gallstone disease, ultrasound investigation, hepatobiliary scintigraphy.

Ведущим методом диагностики патологических изменений *желчного пузыря* (ЖП) является *ультразвуковое исследование* (УЗИ). Несомненные достоинства этого метода — неинвазивность, возможность быстрого и «портативного» проведения исследования, отсутствие действия ионизирующей радиации и необходимости внутривенного введения контрастных веществ, независимость от физиологического состояния желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [1–3].

Особенности синтопии ЖП — прилежание его задней стенки в области тела и дна к правым отделам толстой кишки и луковице *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) — обуславливают необходимость подготовки пациентов к УЗИ с целью уменьшения пневматизации соответствующих отделов пищеварительного тракта. Для этого необходимо как минимум 6-часовое голодание накануне проведения диагностической манипуляции, а оптимальным считается проведение исследования натощак после ночного сна. Такие условия требуются и для наиболее детальной визуализации строения стенки ЖП и его содержимого, поскольку он представляет собой полый орган, заполненный желчью и способный сокращаться в ответ на гуморальную стимуляцию при приеме пищи, что приводит к уменьшению его размеров, значительному утолщению стенок и невозможности детализировать внутрипросветные изменения [2, 3].

Анатомическое строение ЖП несложное: в нем выделяют узкую шейку, соединяющуюся с пузырным протоком, тело, имеющее практически параллельные стенки, и куполообразное дно. В месте соединения шейки и пузырного протока в стенке часто образуется карман (или дивертикул) Гартмана, в котором могут скапливаться конкременты, блокирующие выход желчи из ЖП [3–5] (рис. 1).

Для проведения УЗИ ЖП датчик сканнера (как правило, частотой 3,5 МГц) располагают в правом подреберье обследуемого — месте анатомической проекции пузыря. Улучшить визуализацию органа можно, уложив пациента на левый бок, что позволяет оттеснить петли кишечника влево, с этой же целью исследование проводят во время задержки дыхания при глубоком вдохе. Визуализация ЖП через межреберья наиболее постоянна, но наименее информативна, поэтому ее используют в основном в urgentных ситуациях при обследовании неподготовленных пациентов. Для более точной оценки характера внутрипузырных изменений (наличие мелких конкрементов, выявление их подвижности) возможно проведение исследования в вертикальном положении больного или с наклоном туловища кпереди [2, 3, 5].

В диагностике *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) ультразвуковое сканирование по праву занимает ведущие позиции. Чувствительность УЗИ при выявлении желчных конкрементов, которые



Рис. 1. Эхограмма желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь: конкремент в кармане Гартмана (показан стрелкой).



Рис. 3. Эхограмма желчного пузыря. Сладж в желчном пузыре (показан стрелкой).



Рис. 2. Эхограмма желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь: конкремент в полости желчного пузыря (показан стрелкой).



Рис. 4. Эхограмма желчного пузыря. Острый калькулёзный холецистит. 1 – «вколоченный» камень; 2 – утолщенная стенка желчного пузыря.

выглядят как гиперэхогенные структуры с акустической тенью, превышает 95% [1, 5] (рис. 2).

В подавляющем большинстве случаев конкременты подвижны, но могут быть фиксированы к стенке или неподвижно располагаться в шейке пузыря. Другими инородными телами, имитирующими холелитиаз, могут быть сгустки крови или гноя, паразиты. Полипы ЖП неподвижны или ограниченно подвижны в случае наличия у них ножки, всегда связаны со стенкой и, как правило, не дают акустической тени, размер их обычно не превышает 5 мм. Как правило, на фоне длительного отсутствия сокращений ЖП возможна визуализация расслоения желчи на два компонента с четкой границей раздела, один из которых анэхогенный и занимает верхние по отношению к горизонтальной плоскости отделы ЖП, другой – более плотный, располагающийся снизу. Это явление, называемое застоём желчи, или сладжем, возникает вследствие присутствия в ней кристаллов холестерина и билирубината кальция и их способности обратимо формировать крупные агрегаты (рис. 3).

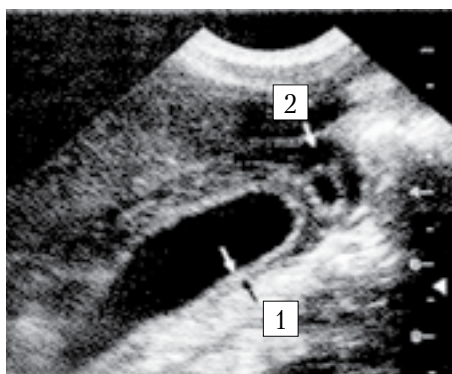


Рис. 5. Эхограмма желчного пузыря. Острый деструктивный холецистит. 1 – утолщенная стенка желчного пузыря; 2 – перипузырный абсцесс.

Наиболее часто возникающее осложнение ЖКБ – острый холецистит, причиной которого практически всегда является нарушение оттока желчи из ЖП. Основными ультразвуковыми признаками этой патологии служат (рис. 4):

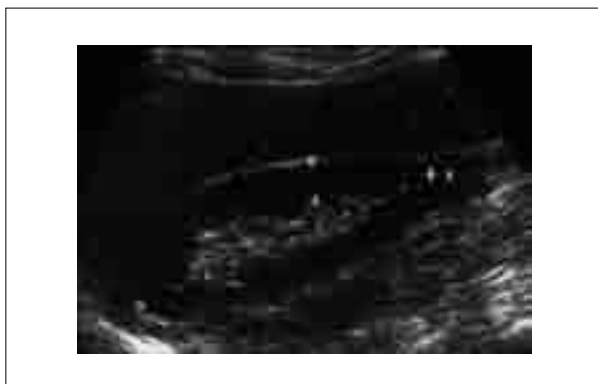


Рис. 6. Эхограмма желчного пузыря. Эмфизематозный холецистит: газ в просвете желчного пузыря.



Рис. 7. Эхограмма желчного пузыря. Холедохолитиаз: камень в общем желчном протоке (показан стрелкой).



Рис. 8. Эхограммы желчного пузыря. Синдром Мирицци: конкремент в желчном пузыре (справа) и расширенный общий желчный проток (слева).

- наличие конкрементов в просвете пузыря (наиболее характерно обнаружение «включенного» конкремента в шейке);
- утолщение стенки пузыря (более 3 мм), появление неоднородности ее структуры, расслоения;

- увеличение поперечного размера ЖП (более 4 см); выявление наибольшей болезненности в месте его ультразвуковой проекции (ультразвуковой симптом Мерфи), которая может не определяться при гангренозном холецистите [3, 5].

Сочетание указанных симптомов со скоплением жидкости около ЖП, особенно при наличии дефекта стенки, свидетельствует об ее перфорации и, возможно, о формировании перипузырного абсцесса (рис. 5). Обнаружение ультразвуковых признаков скопления газа в просвете ЖП на фоне других признаков его острого воспаления указывает на такую тяжелейшую патологию, как эмфизематозный холецистит, вызываемый газообразующей анаэробной микрофлорой (рис. 6) [3, 5].

Другое осложнение ЖКБ, проявляющееся нарушением пассажа желчи, — холедохолитиаз. Нарушение оттока желчи по общему желчному протоку вызывает его расширение (более 7 мм), а также увеличение просвета внутрипеченочных желчных протоков (более 40% от диаметра прилежащей ветви воротной вены; рис. 7). Бесспорным доказательством наличия холедохолитиаза служит обнаружение конкрементов, которые чаще всего локализуются в дистальной части общего желчного протока, но могут быть визуализированы лишь в 70–80% случаев [1, 4, 5].

Расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков отмечается и при таком осложнении ЖКБ, как синдром Мирицци, который проявляется обструкцией общего желчного протока в результате объемного эффекта воспалительной реакции тканей на камень, расположенный в шейке ЖП или пузырном протоке при низком впадении его в общий желчный проток (рис. 8) [11].

Нередко образованию конкрементов в ЖП сопутствуют доброкачественные изменения его



Рис. 9. Эхограмма желчного пузыря. Калькулёзный холестероз желчного пузыря: отложения холестерина в стенке (показаны стрелками).

стенок, одна из основных причин которых — нарушение обмена холестерина. Эти изменения называют гиперпластической холецистопатией. Один из ее вариантов — холестериновая дистрофия — проявляется такими ультразвуковыми признаками, как наличие в стенке ЖП гиперэхогенных отложений размером не более 1 мм, не дающих акустической тени, но сопровождающихся эффектом реверберации (пузырь отдаленно напоминает клубнику), которые являются отложениями холестерина (рис. 9). Более выраженные изменения стенки, называемые аденомиоматозом, проявляются в ее утолщении, образовании интрамуральных диверти-

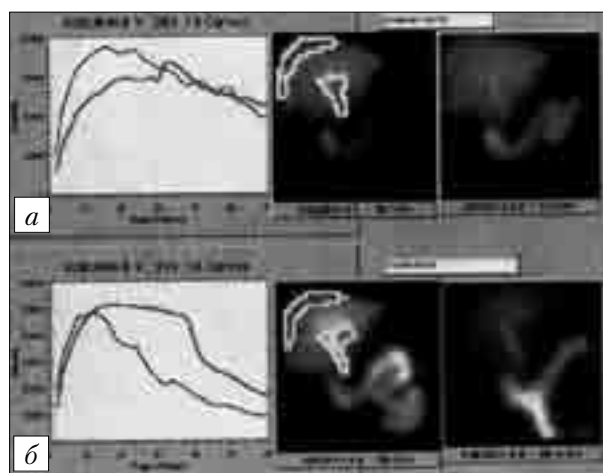


Рис. 10. Гепатобилисцинтиграфия стандартная (а) и с холекинетической нагрузкой (б). а — задержка РФП в печени и внепеченочных желчных протоках, замедленное поступление его в двенадцатиперстную кишку; б — нормализация транспорта РФП из печени, ускорение прохождения РФП по желчным протокам и достаточное поступление его в двенадцатиперстную кишку.

кулов (синусы Ашоффа–Рокитанского), содержащих гиперэхогенные отложения холестерина с эффектом реверберации («хвост кометы») и микролиты, дающие акустическую тень. При гиперпластической холецистопатии может быть поражен как весь пузырь, так и часть его стенки [2, 5].

Известно, что удаление ЖП по поводу ЖКБ не избавляет больных от метаболических нарушений, в том числе от гепатоцитарной дисхолии, сохраняющейся и после операции [6]. Выпадение физиологической роли ЖП, а именно концентрации желчи в печени в межпищеварительный период и выброса ее в ДПК во время еды, сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройством пищеварения [6, 7].

Изменение химического состава и объема желчи, ее хаотическое поступление в ДПК после холецистэктомии (ХЭ) вызывают нарушения переваривания и всасывания жира и других веществ липидной природы, уменьшение бактерицидности содержимого ДПК, что приводит к ее микробному обсеменению и нарушению моторики, развитию синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике (особенно в подвздошной кишке), расстройству печеночно-кишечной циркуляции и снижению синтеза желчных кислот в печени [6]. Вследствие этого развивается синдром нарушенного пищеварения, симптомы которого часто ошибочно трактуют как постхолецистэктомический синдром, ассоциируемый хирургами в первую очередь с нераспознанными до операции или не устраненными во время ХЭ механическими препятствиями оттоку желчи (оставленные или вновь образовавшиеся камни в общем желчном протоке, стеноз фатерова соска и т. д.) [6].

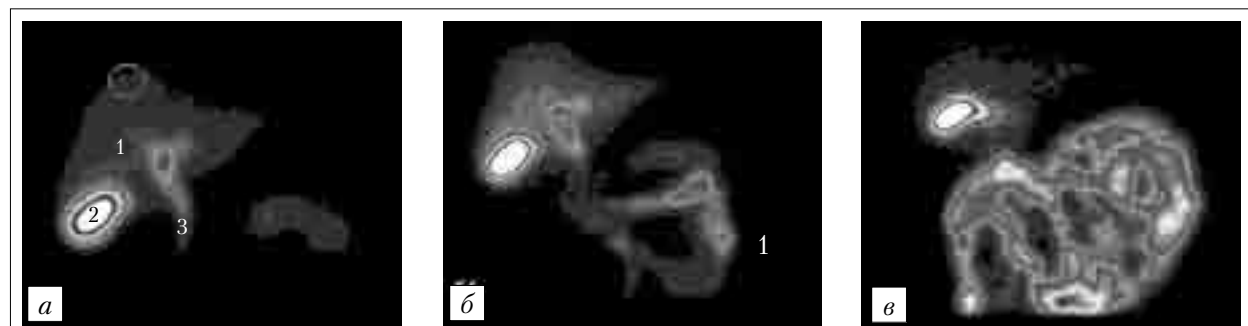


Рис. 11. Гепатобилисцинтиграфия с бускопан®-тестом при желчнокаменной болезни. а — через 40 мин исследования визуализируются печень (1), желчный пузырь (2), общий желчный проток (3); б — 56-я минута исследования после желчегонного завтрака: незначительная часть РФП поступила в двенадцатиперстную кишку (1); в — через 20 мин после приема 20 мг бускопана®: большая часть РФП в кишечнике.

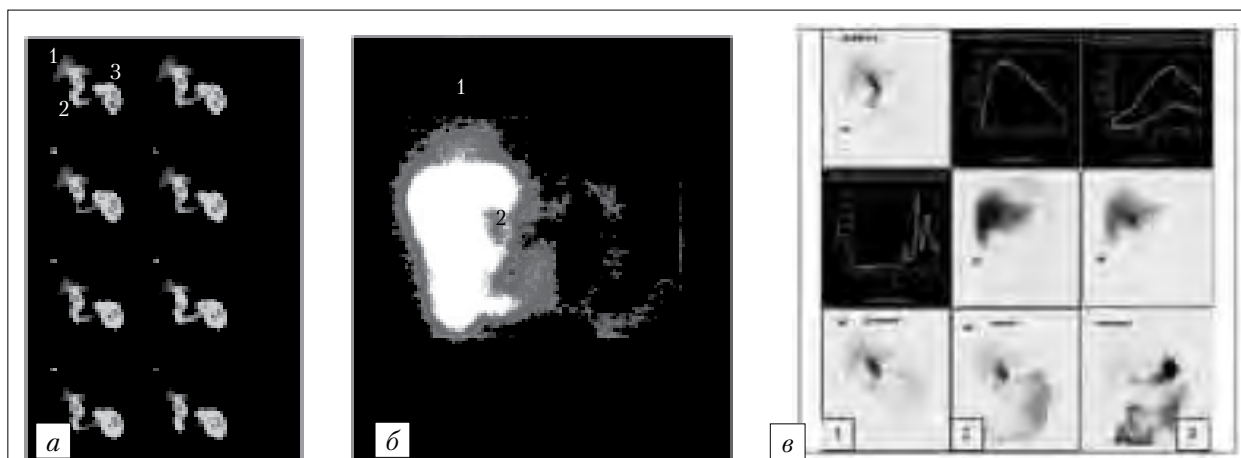


Рис. 12. Гепатобилисцинтиграфия с бускопан®-тестом после холецистэктомии. *a* – через 40 мин исследования визуализируются печень (1), общий желчный проток (2) и незначительная часть РФП в двенадцатиперстной кишке (3); *б* – через 20 мин после приема 20 мг гиосцина бутилбромиды следы РФП в печени (1), большая часть РФП в кишечнике (2). *в* –

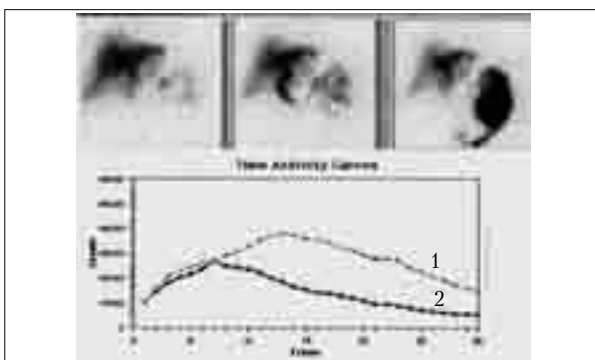


Рис. 13. Сцинтиграммы желчных путей. Задержка РФП во внутрипеченочных протоках (кривая 1 – $T_{1/2} = 54$ мин) при своевременном опорожнении общего желчного протока (кривая 2 – $T_{1/2} = 34$ мин).

При подготовке к ХЭ большое внимание уделяют выявлению механических препятствий оттоку желчи в ДПК. Совершенно по-другому проводят дооперационную верификацию *внепеченочных билиарных дисфункций* (ВБД). Отсутствие косвенных признаков нарушений функции сфинктера Одди в виде расширения общего желчного протока, выявляемого при УЗИ, повышения активности печеночных ферментов, возникновения болевых приступов и т. д. не исключает дисфункций фатерова соска, формирующихся задолго до госпитализации пациента. По нашим данным, у 45% пациентов с ЖКБ при радионуклидной *гепатобилисцинтиграфии* (ГБСГ) устанавливают функциональные нарушения транспорта *радиофармацевтического пре-*

парата (РФП) из общего желчного протока в ДПК, для устранения которых не требуется проведения ретроградной панкреатохолангиографии и эндоскопической коррекции.

В ряде случаев радионуклидные методы безальтернативны из-за специфичности включения РФП в различные метаболические процессы. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при любой ее патологии, в том числе при ЖКБ, изучают с помощью стандартной ГБСГ, которая позволяет объективно оценить наиболее важные с позиций функционирования пищеварительно-транспортного конвейера процессы: желчесинтетическую и желчеэксcretорную функции печени, а также транспорт желчи в ДПК. Метод основан на регистрации пассажа короткоживущих радионуклидов ^{99m}Tc -бромезида по билиарному тракту.

Исследование проводят натощак в положении пациента лежа после введения 3 мКи ^{99m}Tc -бромезида внутривенно. Длительность процедуры 60 мин. В качестве желчегонного завтрака пациенты съедают желтки куриных яиц или выпивают 200 мл 10% сливок через 30 мин от начала исследования.

Нормальными показателями при ГБСГ считают:

- время полувыведения ($T_{1/2}$) РФП из печени менее 35 мин;
- время полувыведения РФП из общего желчного протока менее 50 мин;
- время поступления РФП в ДПК менее 40 мин;
- более высокая активность РФП в ДПК по

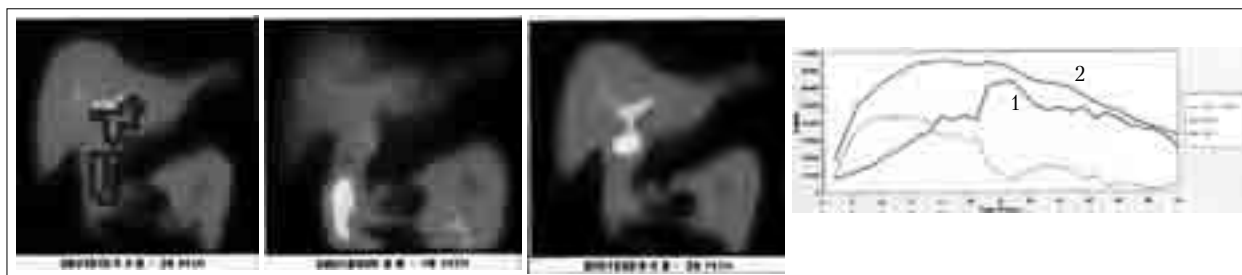


Рис. 14. Сцинтиграммы желчных путей. Парадоксальная дискинезия сфинктеров Одди и Мирицци (кривая 1 – опорожнение общего желчного протока, кривая 2 – опорожнение внутрипеченочных протоков).

сравнению с таковой в общем желчном протоке к концу исследования, что свидетельствует об адекватном поступлении РФП в кишечник.

Общепринятая стандартная методика радиоизотопного исследования с желчегонным завтраком не всегда позволяет конкретизировать характер функциональных нарушений оттока желчи. Это объясняется тем, что пищевая нагрузка оказывает действие посредством активации поступления в кровотоки *холецистокинина* (ХК) при раздражении I-клеток ДПК и интрамурального нервного сплетения [8]. Активность пищеварительных ферментов и чувствительность сфинктерного аппарата желчевыводящих путей к интестинальным гормонам переменны и на практике трудноопределимы [9]. Тонус интрамуральных нервных волокон зависит от физиологической активности органов верхних отделов пищеварительного тракта [10].

В связи с этим при радионуклидной диагностике ВБД часто внутривенно вводят гормон ХК, но релаксирующий эффект этого препарата зависит от состояния центральной нервной системы, гормонального фона пациента и снижается при холестерозе ЖП, поскольку локализация рецепторов к ХК совпадает с местами отложений эфиров холестерина в стенке ЖП и желчных протоках, что затрудняет точное определение дозы вводимого гормона [8, 10].

Для уточнения характера нарушений оттока желчи по общему желчному протоку в Клинике факультетской хирургии им. С. И. Спасокукоцкого РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе Первой Градской больницы выполняют *ГБСГ с аминокислотным холекинетическим тестом* (ГБСГ-АХТ) и *ГБСГ с бускопан®-тестом* (патент РФ № 2166333).

ГБСГ с аминокислотным холекинетическим тестом. Исследование проводят натощак. Через 30 мин после введения РФП и начала исследования в периферическую вену вводят раствор



Рис. 15. Обзорная рентгенограмма брюшной полости. Видна «цепочка» рентгенопозитивных фестончатых объектов в правом подреберье (показана стрелкой).

аминокислоты «Вамин-14» или «Фреамин», не содержащий глюкозу и электролиты. Последнее условие мы считаем весьма важным, так как возникающая при инфузии глюкозы гипергликемия полностью или частично ингибирует секрецию ХК [8]. Дозу препарата определяли из расчета 1,5–2 мл на 1 кг массы тела (80–130 мл). Продолжительность инфузии составляет 5–7 мин, поскольку введение раствора аминокислот более 10 мин (независимо от дозы) не приводит к увеличению выброса эндогенного ХК, а, наоборот, снижает инкрецию гормона [9]. Выраженность ВБД и причину замедленной экскреции РФП гепатоцитами оценивают на основании различий показателей, установленных при стандартной ГБСГ и ГБСГ-АХТ (рис. 10).

ГБСГ с использованием гиосцина бутилбромид (бускопан®). Гиосцина бутилбромид является производным третичного аммониевого соединения гиосцина – алкалоида, присутствующего в растении рода *Duboisia*, который подвергают химической переработке с помощью добавления бутиловой группы для полу-



Рис. 16. Рентгенограмма желчного пузыря, полученная при пероральной холецистографии. Видны четкие контуры желчного пузыря и несколько конкрементов (показаны стрелками).

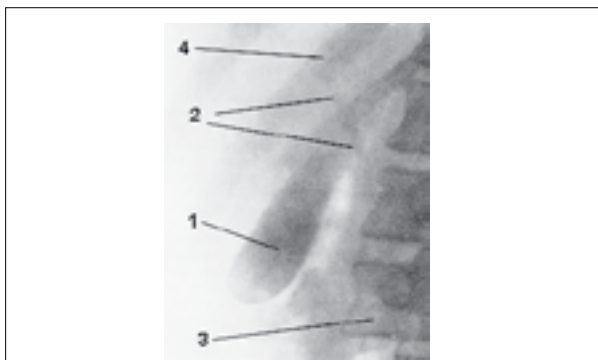


Рис. 17. Рентгенограмма желчного пузыря, полученная при внутривенной холецистохолангиографии.
1 – тень желчного пузыря; 2 – слабая тень общего желчного протока; 3 – позвоночник; 4 – ребра.

чения четвертичной аммониевой структуры. В результате этой модификации образуются соединения, обладающие антихолинергическими свойствами, сравнимыми со свойствами гиосцина, однако в отличие от гиосцина четвертичные аммониевые соединения, такие как гиосцина бутилбромид, ограничивают системное поглощение и значительно уменьшают число побочных реакций. Гиосцина бутилбромид – антихолинергический препарат с высокой степенью сродства к мускариновым рецепторам, расположенным на клетках гладких мышц желудочно-кишечного тракта, который дает спазмолитический эффект. Кроме того, препарат связывается с никотиновыми рецепторами, что определяет эффект блокировки нервных



Рис. 18. КТ желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь: холестеринный конкремент (показан стрелкой).



Рис. 19. КТ желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь: кальциево-билирубиновые конкременты (показаны стрелкой).

узлов, и тем самым обуславливает его антисекреторное действие.

Техника выполнения исследования мало отличается от таковой ГБСГ-АХТ. По окончании стандартной ГБСГ пациент вместо инфузии раствора аминокислот принимает внутрь 20 мг гиосцина бутилбромида. Через 20 мин проводят повторную запись и обработку данных (рис. 11). **Таким образом, применение бускопан®-теста позволяет уменьшить продолжительность диагностики и упрощает выполнение процедуры.**

Наиболее высокая эффективность ГБСГ с бускопан®-тестом отмечена при обследовании пациентов после ХЭ (рис. 12).

Ведущие факторы, вызывающие нарушения функции печени после ХЭ, – наличие и продолжительность дискинезии сфинктерного аппарата желчных путей. Чаще всего причиной задержки РФП в общем желчном протоке у пациентов

служит парадоксальный спазм сфинктера Одди. Функциональные нарушения оттока желчи обусловлены холестерозом желчных путей, в частности сфинктера Одди (рис. 13, 14).

Рентгенологические методы исследования ЖП и внепечёночных желчных протоков в настоящее время практически не применяют, поэтому приводим их краткое описание в качестве исторической справки.

Обзорную рентгенографию брюшной полости проводят намного реже, чем УЗИ, из-за лучевой нагрузки, но тем не менее она является достаточно информативным методом диагностики ЖКБ. На рентгенограмме можно увидеть месторасположение и количество рентгенопозитивных камней, содержащих соли кальция (рис. 15).

Пероральную холецистографию выполняют при подозрении на рентгенонегативные (холестериновые) камни. Метод основан на всасывании контрастного вещества в желудочно-кишечном тракте и выведении его с желчью (рис. 16).

При нарушении всасывания в кишечнике, снижении выделительной функции печени, закупорке пузырного протока камнем и других

нарушениях результаты пероральной холецистографии могут быть отрицательными, т.е. на рентгенограмме не определяется тень ЖП.

Внутривенную холецистохолангиографию применяют при отрицательном результате пероральной холецистографии. С помощью данной методики удается контрастировать ЖП в 80–90% случаев (рис. 17).

Недостатки классических рентгенологических исследований ЖП с успехом восполняют *компьютерная томография* (КТ) и *магнитно-резонансная томография* (МРТ). При калькулезном холестерозе конкременты визуализируются в виде теней однородной структуры (холестериновые камни; рис. 18) или неоднородных теней, обусловленных чередованием компонентов смешанных камней — холестериновое ядро с кальциево-билирубиновой оболочкой (рис. 19).

На основании результатов КТ и МРТ можно заподозрить ЖКБ у пациентов, обследуемых по поводу другой патологии органов брюшной полости, так как описание изображения ЖП является обязательной составляющей протокола этих исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Митьков В.В. (ред.). Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 1. М.: Видар-М; 2003. 720 с.
2. Brant W.E., Helms C.A. Fundamentals of Diagnostic Radiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. P. 836-41.
3. Kurtz A.B., Middleton W.D. Ultrasound: the requisites. 1st ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996. 497 p.
4. Parulekar S.G. Transabdominal sonography of bile ducts. Ultrasound Q 2002; (18)3:187-202.
5. Rumack C.M., Wilson S.R., Charboneau J.W. (eds). Diagnostic Ultrasound. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. P. 172-95.
6. Савельев В.С., Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: БОРГЕС; 2010. 258 с.
7. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря. М.: ВЕДИ; 2002. 176 с.
8. Высоцкая Р.А. Простагландины и гастроинтестинальные гормоны при хронических заболеваниях печени: Дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1992. 340 с.
9. Houda R., Tooli J., Dodds W.J. Effect of enteric hormones on sphincter of Oddi and gastrointestinal myoelectric activity in fasted conscious opossums. Gastroenterology 1983; 84:1-9.
10. Wechsler J.G. Bedeutung der Gallenblase in der Regulation des duodenogastralen Refluxes. Z Gastroenterol 1987 Aug. 25; Suppl 3:15-21.

Исследования

Регуляторные механизмы сердца и боль в спине до и после радиочастотной денервации межпозвонковых суставов

В.Н. Ардашев¹, И. Сун¹, Ю.И. Воронков¹, С.К. Макиров²

¹ Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН.
² Центральная клиническая больница РАН.

Ардашев

Вячеслав Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинко-физиологических исследований ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ. Контактная информация: ard-47@mail.ru

Сун Илсе – аспирант ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН. Контактная информация: iillssee@mail.ru

Воронков

Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинко-физиологических исследований и экспертизы ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН. Контактная информация: ndeg19@gmail.com

Макиров

Серик Калиулович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением травматолого-ортопедии (вертебрологии) Центральной клинической больницы РАН

Цель исследования. Изучить влияние дегенеративных заболеваний позвоночника на состояние регуляторных механизмов сердца.

Материал и методы. Изучены клиническая картина и вариабельность сердечного ритма у 27 пациентов с распространенным спондилоартрозом шейного или поясничного отдела позвоночника, 13 больным с выраженным болевым синдромом выполнена *радиочастотная денервация* (РЧД) межпозвонковых суставов. Исследование проведено до и после операции.

Результаты. После РЧД межпозвонковых суставов у большинства пациентов отмечены купирование болевого синдрома и уменьшение показателей по шкале оценки интенсивности боли с 5,63 балла до 2,00 баллов. Однако на фоне повышения активности регуляторной системы выявлена достоверная активация симпатической нервной системы (увеличение стресс-индекса с 128,06 до 200,43 ед.).

Выводы. РЧД межпозвонковых суставов – высокоэффективный метод лечения боли в спине, позволяющий улучшить состояние регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы. При симпатикотонии, выявляемой у ряда больных в ближайшем послеоперационном периоде, необходима ее медикаментозная коррекция.

Ключевые слова: боль в спине, радиочастотная денервация межпозвонковых суставов, вариабельность сердечного ритма.

Regulatory mechanisms of the heart and back pain before radiofrequency denervation of intervertebral joints

V.N. Ardashev, I. Sun, Yu.I. Voronkov, S.K. Makirov

Aim of investigation. To study the effect of degenerate vertebral diseases on heart regulatory mechanisms.

Material and methods. Clinical presentation and heart rhythm variability were studied in 27 patients with diffuse spondylarthrosis of cervical or lumbar region of vertebral column, 13 patients with severe pain underwent *radiofrequency denervation* (RFD) of intervertebral joints. Investigation was carried out prior to operation.

Results. After RFD intervertebral joints in the majority of patients pain relief and reduction of scores on pain intensity scale from 5,63 points to 2,00 points were marked. However, at elevation of regulatory system activity significant activation of sympathetic nervous system (increase of stress - index from 128,06 to 200,43 point) was revealed.

Conclusions. RFD intervertebral joints – highly effective method of back pain treatment, allowing to improve cardio-vascular regulatory mechanisms. Sympatheticotonia present in some patients in early postoperative period requires pharmacological treatment.

Key words: back pain, radiofrequency denervation of intervertebral joints, heart rhythm variability.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине – актуальная и социально значимая проблема современного здравоохранения. Установлено, что в течение жизни один или несколько эпизодов боли в спине испытывают более 90% населения земного шара. По данным разных авторов, в России на дегенеративные заболевания позвоночника, которые в большинстве случаев клинически проявляются болевым синдромом, приходится до 76% всех случаев и 72% дней временной нетрудоспособности в амбулаторно-поликлинической сети, а в неврологических стационарах 56 и 48% соответственно [1, 2].

У части больных радикулярная боль нередко сопровождается опасный кардиальный синдром – возникновение болей в области сердца, осложнений артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, а иногда является пусковым механизмом его развития, но чаще всего вызывает рефлекторную вазоспастическую стенокардию, различные нарушения ритма и проводимости сердца. Изложенное выше позволяет утверждать, что боль в позвоночнике – важная общемедицинская проблема.

Радиочастотная денервация (РЧД) межпозвонковых суставов впервые описана J. Goldthwait в 1911 г. В 20-е годы прошлого века Vitorio Putti привлек всеобщее внимание своими работами, посвященными изучению этиологии и патогенеза ишиалгии. Им было объективно доказано влияние дегенеративных изменений в межпозвонковых суставах на формирование болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника [5]. С 1973 г. С. Shealy начал применять РЧД для денервации межпозвонковых суставов, используя радиочастотный генератор «Radionics». Результаты его работы опубликованы в статьях «Чрескожная радиочастотная денервация межпозвонковых суставов» [6] и «Метод лечения боли в спине» [7]. В рандомизированных контролируемых исследованиях были получены данные о значительном преимуществе РЧД меж-

позвонковых суставов над блокадами при боли в спине, обусловленной фасеточным болевым синдромом, длительностью более года [8, 9]. По данным разных авторов, методика эффективна в 80% случаев. Каких-либо осложнений оперативного вмешательства не отмечено.

В настоящее время недостаточно объективных методик, позволяющих оценить тяжесть болевого синдрома и степень нарушения регулирующей функции *вегетативной нервной системы* (ВНС), с тем чтобы в последующем более эффективно применять аналгезию. Одним из неспецифических методов определения уровня адаптивных реакций организма человека на основе данных о состоянии сердечно-сосудистой системы является исследование *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) – современная методология и технология оценки состояния регуляторных систем организма, прежде всего функционального состояния различных отделов ВНС.

Цель настоящей работы – изучение влияния дегенеративных заболеваний позвоночника на сердечно-сосудистую систему, оценка эффективности мер по их профилактике и лечению, в частности использования радиочастотной денервации при лечении пациентов, у которых наблюдается боль в шейном и поясничном отделах позвоночника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с сентября 2013 г. по июль 2014 г. в отделении вертебрологии ЦКБ РАН. В нем приняли участие 27 пациентов с распространенным спондилоартрозом шейного или поясничного отдела позвоночника, средняя продолжительность которого составила около 5 лет. В исследовании оценивали эффективность лечения 13 пациентов (9 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 21 года до 69 лет (сред-

ний возраст 51,1 года) с использованием РЧД (основная группа). При определении показаний к проведению РЧД учитывали результаты нейровизуализации (рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) и диагностической блокады межпозвонковых суставов в области пораженного сегмента, а также смежных – выше- и нижележащих. Регресс боли после выполнения блокады служил обоснованием целесообразности проведения РЧД. В отделении вертебрологии ЦКБ РАН используют радиочастотный генератор «Stryker Interventional spine MultiGen RF Console».

Клинические показатели больных до лечения сравнивали с аналогичными показателями, полученными в контрольной группе, в которую были включены 14 человек (8 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 27 до 74 лет, не имевшие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В клинической картине у пациентов с заболеваниями позвоночника выявлены симптомы, характерные для дегенеративного поражения межпозвонковых суставов: локализация боли – плечелопаточная (шейный отдел позвоночника, 7 человек) и пояснично-крестцовая (6 больных) области. Клинически оценивали связь боли с разгибанием и ротацией в шейном и поясничном отделах позвоночника, уменьшение интенсивности боли при разгрузке позвоночника (использование опоры, в положении сидя, при наклоне туловища), отсутствие корешковых болей и симптомов натяжения.

Процедуру выполняли в операционной (проф. С.К. Макиров [8]). В положении больного лежа на животе под местной анестезией 0,5% раствором новокаина (10 мл) под контролем электронно-оптического преобразователя производили пункцию в параартикулярной области в зоне прохождения нервов, идущих к суставной капсуле, при выполнении РЧД на поясничном уровне и в плечелопаточной области в зоне триггерных точек при выполнении вмешательства на шейном уровне. Положение иглы контролировали в двух проекциях.

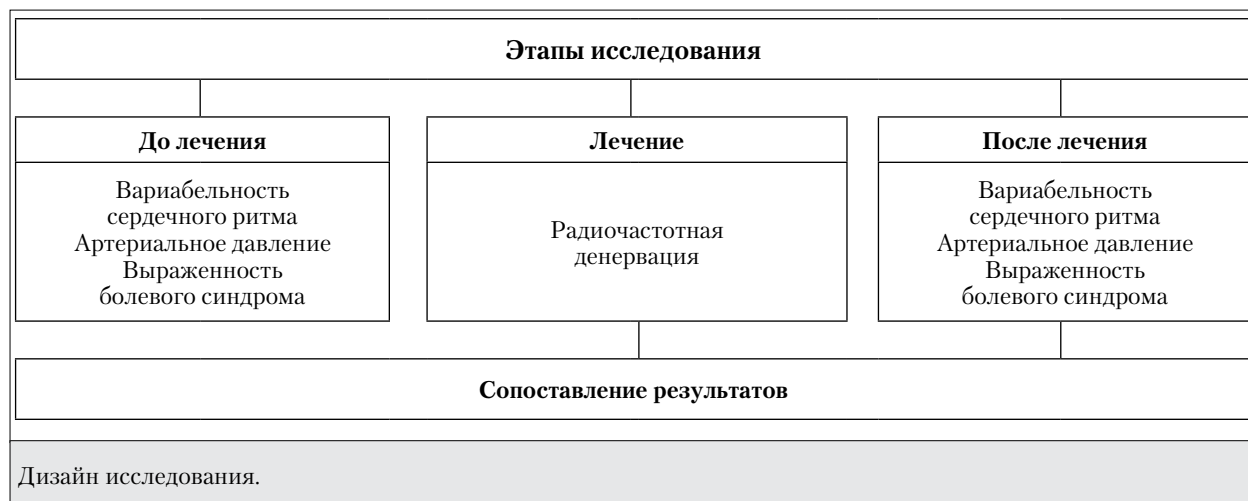
Для идентификации корректного положения иглы проводили электростимуляцию с частотой 50 Гц. Пациент должен был испытывать ощущение покалывания в области соответствующего фасеточного сустава в диапазоне между 0,4 и 0,6 В. Затем частоту снижали до 2 Гц и наблюдали за сокращениями мышц конечностей, отсутствие которых свидетельствовало о корректном

положении электрода. С целью анестезии в намеченную зону выполнения деструкции вводили 0,5 % раствор новокаина (не более 2 мл) и осуществляли собственно РЧД. Кончик иглы нагревался до 80°C. Во всех случаях длительность РЧД составляла 90 с на каждую установленную иглу. По завершении операции иглы извлекали.

До и после РЧД каждого больного расспрашивали о локализации боли и её интенсивности. Выраженность болевого синдрома оценивали по *цифровой рейтинговой шкале* (ЦРШ) в баллах: от 0 – боль отсутствует до 10 – боль, которую невозможно терпеть.

Проводили также оценку ВСП и результатов *дисперсионного картирования электрокардиограммы* (ДК ЭКГ) с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиовизор-06с». Исследование осуществляли в те же сроки, что и оценку выраженности болевого синдрома, – до выполнения процедуры РЧД и на 2–5-е сутки после процедуры, в стандартных условиях. Для оценки ВСП использовали 5-минутные записи интервалов R–R синусового ритма. При временном анализе ВСП применяли *стандартное отклонение всех интервалов N–N от средней длительности* (SDN-N), процент N–N₅₀ от общего количества последовательных пар интервалов, различавшихся более чем на 50 мс, зарегистрированных за весь период записи (pN–N₅₀), *стресс-индекс* (SI) и *квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных интервалов N–N* (RMSSD, мс). При спектральном анализе ВСП оценивали *суммарную мощность спектра* (TP, мс²), *низкочастотную* (LF: диапазон 0,04–0,15 Гц) и *высокочастотную* (HF: диапазон 0,15–0,40 Гц) *мощности спектра*, а также их соотношение (LF/HF). Для анализа использовали только кардиосигналы синусового происхождения, экстрасистолы интерполировали, артефакты удаляли [9].

Статистический анализ проводили с помощью программы PASW (SPSS) Statistics 18 для Windows 7. Оценку статистической значимости различий между группами осуществляли с помощью Mann–Whitney test, между последовательными значениями – с помощью Wilcoxon signed rank test. Статистическую значимость устанавливали при p<0,05. Дизайн исследования представлен на рисунке.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего следует отметить высокую эффективность РЧД согласно результатам оценки выраженности болевого синдрома по ЦРШ. Установлено, что до процедуры интенсивность болевых ощущений составляла 5,63 балла, а через 1 сут – 2,00 балла ($p^1 = 0,01$). У больных контрольной группы болевые ощущения в позвоночнике отсутствовали.

При анализе результатов ДК ЭКГ, ВСД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) до и после процедуры выявлены достоверные изменения.

В таблице представлена сравнительная оценка результатов ДК ЭКГ и ВСР у больных и здоровых обследованных. При анализе результатов ДК ЭКГ достоверных различий показателей «Миокард» и «Ритм» в группах не установлено. Согласно данным, полученным при оценке ВСР, показатель активности регуляторных систем (ПАРС) был достоверно выше у больных до операции и у здоровых пациентов ($p^1 = 0,02$ и $p^2 = 0,01$). Абсолютная величина ПАРС определяется индексом от 1 до 10 баллов: показатель от 1 балла до 3 баллов свидетельствует о хорошем состоянии регуляторных систем, от 4 до 6 – об удовлетворительном, от 7 до 10 – об угрозе срыва адаптации. Достоверное уменьшение абсолютной величины ПАРС на 1,42 балла – свидетельство нормализации регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы. Показатели RMSSD и SDNN, характеризующие парасимпатическую активность, у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника относительно выше, чем у здоровых, и снижались после операции. Стресс-индекс достоверно увеличился

у больных после хирургического лечения, что указывает на активацию симпатической составляющей вегетативного баланса.

При спектральном анализе ВСР установлено, что мощность спектра VLF у больных после операции достоверно повышалась и была близка к значению показателя у здоровых ($p^1 = 0,02$ и $p^2 = 0,03$). Показатель VLF большинство физиологов связывают с активацией высших вегетативных центров головного мозга. Достоверное снижение этого показателя у больных до операции и нормализацию его после нее объясняют участием высших вегетативных центров в возникновении болевого синдрома при заболеваниях позвоночника.

Согласно результатам временного анализа ВСР, после операции выявлено снижение парасимпатической активности: RMSSD – с 40,38 до 31,72 мс ($p^1 = 0,02$), SDN-N – с 45,25 до 38,85 мс. Симпатическая активность снизилась: SI – с 128,06 до 200,43 ед. ($p^1 = 0,02$). Средняя величина TP уменьшилась с 1789,78 до 1507,24 мс² и имела достоверное отличие ($p^1 = 0,01$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации симпатической иннервации сердца после РЧД области межпозвоночных суставов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симпатикотония, выявленная нами у больных с дегенеративными заболеваниями позвоночника на 2–3-й день после операции, дает основание утверждать, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходима ее медикаментозная кор-

Результаты дисперсионного картирования и оценки вариабельности сердечного ритма у обследованных пациентов

Показатель	Больные (n=13)		Здоровые (n=14) (3-я группа)	Достоверность	
	до РЧД (1-я группа)	после РЧД (2-я группа)		p ¹ (1–2)	p ² (1–3)
Выраженность болевого синдрома, ед.	5,6	2,0	–	0,01	–
Показатель «Миокард», %	15,6	16,4	15,2	–	–
Показатель «Ритм», %	27,77	36,46	30,9	–	–
ПАРС, ед.	4,75	3,33	2,79	0,02	0,01
ЧСС, уд/мин	65,3	67,5	66,7	–	–
RMSSD, мс	40,38	31,72	35,66	0,02	–
SDNN, мс	45,25	38,85	41,76	0,00	–
SI	128,06	200,43	129,2	0,02	–
TP, мс ²	1789,78	1507,24	1930,61	0,01	–
HF, %	45,75	43,61	39,64	–	–
LF, %	38,25	31,54	34,39	–	–
VLFF, %	15,98	24,87	25,99	0,02	0,03
LF/HF	1,12	0,94	0,91	–	–
САД, мм рт. ст.	124	122	121	–	–
ДАД, мм рт. ст.	79	75	76	–	–

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

рекция. Собственный опыт свидетельствует, что применение бета-блокаторов в умеренных дозах при выраженной симпатикотонии оказывает благоприятное воздействие.

Интегральная оценка состояния сердечно-сосудистой системы на основании ПАРС у больных, перенесших РЧД, свидетельствует о

достоверном улучшении у них состояния регуляторных систем. РЧД межпозвонковых суставов – высокоэффективный метод лечения боли в спине, позволяющий улучшить состояние регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коновалов А.Н., Прошутинский С.Д., Назаренко А.Г., Королишин В.А. Радиочастотная денервация межпозвонковых суставов при лечении болевого фасеточного синдрома. *Вопр нейрохир* 2011; 2:51-5.
2. Назаренко Г.И., Черкашов А.М. Лечение спондилоартроза и дискоза шейного отдела позвоночника методом радиочастотной денервации. *Хирургия позвоночника* 2004; 4:57-62.
3. Goldthwait J.R. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of lumbago, sciatica and paraplegia. *Boston Med Surg J* 1911; 164:365.
4. Shealy C.N. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. *J Neurosurg* 1975; 43:448-51.
5. Shealy C.N. Facet denervation in the management of back and sciatic pain. *Clin Orthop* 1976; 115:157-64.
6. Hall J.A., Manning D.C. Anesthetic blocks in the management of spinal pain. In: *Spine: State of the Art Reviews*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995; 705-21.
7. Adams M.A., Hutton W.C. The effect of posture on the role of the apophysial joints in resisting intervertebral compressive forces. *J Bone Jt Surg* 1980; 62-B(3):358-62.
8. Кавалерский Г.М., Макиров С.К., Слияков Л.Ю., Черняев А.В., Бобров Д.С. Малоинвазивные методики заднего поясничного спондилодеза. *Вестник новых мед технологий (Тула)* 2009; 16(1):88-90.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2001; 3:108-27.

Роль эндотоксинемии в развитии неалкогольного стеатогепатита

Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Г.Г. Бабашева, З.В. Нигиян

Цель исследования. Определить роль эндотоксинемии в развитии *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ), а также изучить влияние уровня *эндотоксина* (ЭТ) на напряженность антиэндотоксинового иммунитета и развитие эндотелиальной дисфункции.

Материал и методы. Обследованы 158 больных: I группу (n=89) составили пациенты со стеатозом печени, II группу (n=69) – больные с НАСГ. Содержание ЭТ в сыворотке крови определяли хромогенным методом Hbt LAL, а уровень *липополисахаридсвязывающего белка* (ЛПСБ) и *эндотелина-1* (Э-1) в крови – с помощью *иммуноферментного анализа* (ИФА).

Результаты. В I группе уровни ЭТ и ЛПСБ не превышали нормальные значения. У больных II группы выявлены более высокие показатели ЭТ и ЛПСБ в крови, чем у здоровых и пациентов I группы. При НАСГ наблюдалась прямая зависимость между уровнем ЭТ и содержанием ЛПСБ, триглицеридов, инсулина, трансаминаз в крови. У пациентов II группы также было отмечено увеличение содержания Э-1 в крови, прямо коррелирующее с уровнем ЭТ.

Выводы. У больных НАСГ были повышены уровни ЭТ, Э-1 и ЛПСБ в крови, при стеатозе печени эти показатели не отличались от установленных в контрольной группе. Результаты исследования свидетельствуют о клинической значимости эндотоксинемии в развитии воспалительного процесса в печени при НАЖБП и влиянии уровня ЭТ на развитие эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, эндотоксин, липополисахаридсвязывающий белок, эндотелин-1.

Endotoxemia in non-alcoholic steatohepatitis development

N.I. Geyvandova, A.V. Yagoda, G.G. Babasheva, Z.V. Nigiyan

Aim of investigation. To determine the role of endotoxemia in development of *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), and to study the effect of endotoxin (ET) level on potency of antiendotoxin immunity and endothelial dysfunction development.

Material and methods. Overall 158 patients were investigated: I group included patients with liver steatosis (n=89), II group (n=69) – patients with NASH. Level of ET in blood serum was detected by Hbt LAL chromogenic method, and level of *lipopolysaccharide-binding protein* (LPSBP) and *endothelin-1* (E-1) in blood – by *enzyme-linked immunoassay* (ELISA).

Results. In the I group levels of ET and LPSBP did not exceed upper limit of normal. In the patients of II group higher scores of ET and LPSBP in blood, than in healthy patients and

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гейвандова

Наталья Иогановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет». Контактная информация: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ngeyvandova@yandex.ru

Ягода

Александр Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет». Контактная информация: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; alexander.yagoda@gmail.com

Бабашева

Гаянэ Гамлетовна – ассистент кафедры поликлинической терапии, соискатель кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет». Контактная информация: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; babasheva.gayana@yandex.ru

Нигиян

Заринэ Викторовна – аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет». Контактная информация: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; zarine_nigiyan@mail.ru

patients of the I group were revealed. At NASH direct correlation between ET level and contents of LPSBP, triglycerides, insulin and transaminases in blood was observed. At patients of the II group increase of E-1 blood level, directly correlating with ET level has been marked as well.

Conclusions. In NASH patients levels of ET, E-1 and LPSBP in blood have been increased, at hepatic steatosis these scores did not differ from that of control group. Study results testify clinical value of endotoxemia in development of inflammatory process in the liver at NAFLD and effect of ET level on endothelial dysfunction development.

Key words: steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, endotoxin, lipopolysaccharide-binding protein, endothelin-1.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из актуальных междисциплинарных проблем внутренней медицины. Особое внимание исследователей привлекает процесс эволюции стеатоза печени в стеатогепатит: механизмы развития *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) активно изучают, однако до конца понять проблему пока не удается.

На современном этапе развития гепатологии наиболее гармоничной в плане объяснения причин развития НАЖБП является гипотеза «множественных параллельных ударов» («multiple parallel hits»), согласно которой НАЖБП – это следствие взаимодействия многих факторов: избыточного образования свободных жирных кислот, инсулинорезистентности, оксидантного стресса, митохондриальной дисфункции, дисбаланса адипоцитокинов. Обсуждается также возможность участия в патогенезе НАСГ микрофлоры кишечника (микробиоты), которую в последнее время рассматривают с позиций метаболического органа [1–3]. Данные, полученные в международных крупномасштабных исследованиях, позволяют характеризовать микробиоту как активное звено патогенеза некоторых метаболических заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа и ожирения [4–6]. Роль микробиоты в качестве регулятора процессов обмена, а также фактора, участвующего в развитии таких сложных процессов, как инсулинорезистентность и иммунное воспаление, активно изучают, но однозначных результатов пока не получено. Изменение профиля кишечной микрофлоры может стимулировать отложение жира в печени и способствовать развитию НАСГ с помощью ряда механизмов: улучшения энергетического выхода из пищи, регуляции проницаемости кишечника, неспецифического воспаления и иммунного баланса, модуляции метаболизма холина и желчных кислот, увеличения производства бактериями эндогенного этанола [7, 8].

Через систему воротной вены проходит около 70% крови, участвующей в кровоснабжении кишечника, поэтому именно печень становится первой мишенью антигенов кишечной микрофлоры и побочных бактериальных продуктов [7]. *Эндотоксин* (ЭТ), или *липополисахарид* (ЛПС), является основным компонентом клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. Попадая в печень, ЭТ взаимодействует с эндотелиальными клетками синусоидов, что приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции. Так, давно известна способность ЭТ вызывать усиление экспрессии mRNA *эндотелина-1* (Э-1) в ткани печени за счет индуцирования выработки Э-1 купферовскими, эндотелиальными и синусоидальными клетками [9]. Вместе с тем изменение кишечной микробиоты и транслокация бактерий способны стимулировать иммунный ответ, повышать синтез провоспалительных цитокинов, способствовать прогрессированию фиброза [10, 11].

Умеренно выраженная системная эндотоксинемия может присутствовать в общем кровотоке практически здоровых людей, поддерживая все звенья иммунной системы в состоянии физиологического статуса. При избыточном поступлении ЭТ в кровоток и недостаточности антиэндотоксिनотического иммунитета может развиваться эндотоксинотическая агрессия [12–15].

Одним из компонентов антиэндотоксिनотического иммунитета является *ЛПС-связывающий белок* (ЛПСБ), охарактеризованный R.G. Ulevitch [16] как белок острой фазы. Основная часть ЛПСБ образуется в гепатоцитах, меньшая – в эпителиальных клетках кожи, легких, кишечника и миоцитах легочных артерий и сердца [17, 18]. ЛПСБ в высокой концентрации способен ингибировать воспалительную реакцию, индуцированную ЛПС [16, 19].

Таким образом, повышенный уровень ЭТ, обусловленные им патологические реакции в печени, а также нарушение параметров антиэн-

дотоксинового иммунитета могут играть важную роль в прогрессировании НАСГ.

Цель настоящего исследования – определить роль эндотоксинемии в развитии неалкогольного стеатогепатита, а также изучить влияние уровня ЭТ на напряженность антиэндотоксинового иммунитета и развитие эндотелиальной дисфункции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 158 больных с НАЖБП (88 мужчин и 70 женщин) в возрасте $48,7 \pm 0,9$ года. У всех пациентов была увеличена масса тела, средний *индекс массы тела* (ИМТ) – $33,54 \pm 0,78$. В исследование не включали больных, у которых имелись какие-либо маркеры инфицирования гепатитами В и С.

Пациенты были разделены на две группы: I группу составили 89 больных со стеатозом печени, II группу – 69 пациентов с НАСГ. Группы были сопоставимы по полу и возрасту больных. В группе НАСГ активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) составила $72,78 \pm 4,83$ Ед/л, тогда как у пациентов со стеатозом печени – $26,07 \pm 1,18$ Ед/л. Уровень инсулина натощак при НАСГ был выше, чем при стеатозе ($16,14 \pm 0,74$ и $13,99 \pm 0,67$ мкМЕ/мл соответственно; $p=0,005$). НОМА-индекс во II группе также оказался выше ($4,22 \pm 0,28$), чем у больных I группы ($3,81 \pm 0,35$; $p=0,01$). У больных НАСГ уровень холестерина по сравнению с пациентами со стеатозом печени был выше ($6,03 \pm 0,13$ и $5,79 \pm 0,16$ ммоль/л соответственно; $p=0,04$), тогда как уровень остальных липидов в обеих группах больных оказался сопоставимым.

Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, сопоставимые с исследуемыми пациентами по возрасту и полу.

Уровень ЭТ в сыворотке крови определяли хромогенным методом Hbt LAL («Hucult Biotech», Нидерланды). В качестве одного из параметров антиэндотоксинового иммунитета изучали содержание ЛПСБ в крови с помощью ИФА («Hucult Biotech», Нидерланды). Для изучения возможного влияния ЭТ на эндотелиальную функцию определяли содержание Э-1 в крови с использованием ИФА («Biomedica-Gruppe», Германия).

Полученные данные были статистически обработаны с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel 2007» и надстройки «Attestat for Excel 12.0.5». Поскольку распределение данных было ненормальным, для сравнения групп

использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, достоверными считали различия при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа был применен критерий Спирмэна. Диагностическую ценность показателя ЭТ определяли по его чувствительности и специфичности, выраженных в процентах. Для оценки предикторной роли уровня ЭТ вычисляли *отношение шансов* (ОШ) с определением 95% доверительного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень ЭТ в крови больных с НАЖБП – $0,19 (0,02; 1,08)$ Ед/мл – не отличался от соответствующего показателя у здоровых ($p=0,069$). Однако были выявлены различия в уровнях эндотоксинемии у больных стеатозом и НАСГ (табл. 1). При стеатозе содержание ЭТ в крови не отличалось от такового в контрольной группе ($p=0,267$), в то же время у пациентов с НАСГ уровень ЭТ в крови с высокой степенью достоверности отличался от аналогичного показателя у здоровых и больных стеатозом. Полученные данные свидетельствуют о важной роли повышенного уровня ЭТ в развитии воспалительного процесса в печени, что было ранее установлено у взрослых и детей, больных НАСГ [20, 21]. Предлагалось использовать повышенный уровень ЭТ как ранний неинвазивный индикатор повреждения печени [20]. Значение ЭТ в эволюции стеатоза в НАСГ убедительно продемонстрировано в экспериментах на крысах с индуцированной НАЖБП, у которых к 8-й неделе наблюдения отмечалось повышение уровня сывороточного ЭТ на фоне развившегося стеатоза печени, а к 12-й неделе – эволюция простого стеатоза в НАСГ [22].

По нашим данным, зависимости уровня эндотоксинемии от возраста и пола пациентов не выявлено. Сравнительно более высокий уровень ЭТ наблюдался у больных с ожирением III степени по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ < 30 ($p=0,013$). Следует отметить, что в проведенном нами исследовании ожирение III степени чаще диагностировали у пациентов с НАСГ.

Корреляционный анализ связей между уровнями триглицеридов и холестерина, с одной стороны, и содержанием ЭТ, с другой, показал отсутствие связей при стеатозе печени. Однако в группе больных НАСГ была установлена положительная корреляция умеренной силы между уровнями триглицеридов и ЭТ ($r_s=0,346$;

Таблица 1. Содержание эндотоксина, липополисахаридсвязывающего белка и эндотелина-1 в крови больных с неалкогольной жировой болезнью печени, Me (Q1; Q3)

Группа обследованных	ЭТ, Ед/мл	ЛПСБ, мкг/мл	ЭТ-1, фмоль/мл
Здоровые (n=21)	0,14 (0,016; 0,215)	5,93 (5,39; 6,69)	0,4 (0,35; 0,45)
Больные стеатозом печени (n=89)	0,18 (0,018; 0,825)	6,32 (5,59; 7,03)	0,49 (0,4; 0,7)
Больные НАСГ (n=69)	0,442 (0,17; 1,175) *,**	6,86 (6,49; 7,64) *,**	0,55 (0,5; 0,7) *,**
p	* 0,0001 по сравнению со здоровыми. ** 0,001 по сравнению с больными стеатозом печени.	* 0,001 по сравнению со здоровыми. ** 0,0081 по сравнению с больными стеатозом печени.	* 0,0003 по сравнению со здоровыми. ** 0,03 по сравнению с больными стеатозом печени.

$p=0,003$). Аналогичная зависимость между уровнями холестерина и ЭТ у больных НАСГ оказалась недостоверной ($r_s=0,233$; $p=0,053$). При этом достоверных взаимосвязей уровней ЭТ и *липопротеидов низкой* (ЛПНП) или *высокой* (ЛПВП) *плотности* в обеих группах больных с НАЖБП выявить не удалось.

При изучении инсулинорезистентности как одного из ключевых патогенетических механизмов НАЖБП была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнями в крови инсулина и ЭТ у больных НАСГ ($r_s=0,302$; $p=0,011$), в то время как такая взаимосвязь у больных стеатозом печени не выявлена. Взаимосвязь повышенных уровней ЭТ и компонентов метаболического синдрома удачно характеризуется термином «метаболическая эндотоксинемия», предложенным P.D. Cani и соавт. [23], которые установили значимое повышение уровня ЭТ при экспериментально индуцированном ожирении.

При изучении взаимосвязи ЭТ и уровня цитолитических ферментов в группе пациентов со стеатозом печени установлено отсутствие зависимости активности АлАТ от содержания ЭТ, а в группе больных НАСГ – наличие умеренной положительной корреляционной зависимости (табл. 2), что представляется логичным, поскольку ЭТ априори способен вызывать поражение паренхимы, индуцируя синтез провоспалительных цитокинов [24–26]. При этом в обеих группах пациентов выявлена достоверная положительная корреляция активности *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) и уровня ЭТ, что подтверждает мнение, согласно которому хроническая эндотоксинемия может вести себя как «гепатотоксин», участвующий в стимуляции воспаления, прогрессировании фиброза печени и формировании резистентности к инсулину [24, 25].

Содержание в крови одного из компонентов антиэндотоксинового иммунитета – ЛПСБ – у больных НАСГ было увеличено и превышало его уровень у пациентов со стеатозом печени, который был в пределах нормальных значений (см. табл. 1). У больных НАСГ выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем эндотоксинемии и содержанием ЛПСБ в крови ($r_s=0,28$; $p=0,025$), в то время как у пациентов со стеатозом печени и здоровых людей подобной зависимости не наблюдалось. A.G. Ruiz и соавт. [25], предлагая оценивать уровень эндотоксинемии при НАСГ по содержанию ЛПСБ в крови, доказали связь данного протеина с содержанием в крови одного из главных провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа.

Существует мнение, что ЛПСБ играет защитную роль, способствуя удалению ЭТ из организма: среди больных циррозом печени выживали преимущественно те, у которых был высокий уровень ЛПСБ [27]. Наблюдение за людьми среднего и старшего возраста в течение 6 лет показало наличие связи уровня ЛПСБ в крови с частотой возникновения метаболического синдрома и наличием ожирения: уровень ЛПСБ в крови был повышен у тучных людей, коррелировал с ИМТ, а бариатрические операции приводили к уменьшению его содержания в крови [28, 29]. Таким образом, определение уровня ЛПСБ в крови параллельно с изучением эндотоксинемии наряду с оценкой антиэндотоксинового иммунитета можно использовать для выявления метаболических нарушений.

Содержание Э-1 в крови всех больных с НАЖБП было увеличено (см. табл. 1), однако если средние значения Э-1 у пациентов со стеатозом печени не отличались от таковых в контрольной группе, то у пациентов с НАСГ уста-

Таблица 2. Взаимосвязь активности аминотрансфераз и уровня эндотоксина в крови больных неалкогольной жировой болезнью печени

Группа обследованных	r_s	
	ЭТ – АлАТ	ЭТ – АсАТ
Больные стеатозом печени (n=89)	0,194 p=0,068	0,221* p=0,036
Больные НАСГ (n=69)	0,386* p=0,001	0,267* p=0,026

* Достоверность коэффициента корреляции Спирмэна.

новлены высокие показатели содержания Э-1 в плазме крови, превышавшие его содержание как в контрольной группе, так и у больных стеатозом печени. О том, что уровень Э-1 в сыворотке крови у больных НАСГ превышает таковой у пациентов со стеатозом печени, сообщали и другие исследователи, обнаруживая наличие корреляции между активностью АлАТ, тяжестью фиброза и уровнем Э-1 [30].

Учитывая тот факт, что одним из важных факторов, способных вызвать эндотелиальную дисфункцию, является ЭТ, мы провели соответствующий анализ и обнаружили у больных II группы достоверную связь между уровнями ЭТ и Э-1 ($r_s=0,294$; $p=0,033$), что свидетельствует о возможной роли ЭТ в развитии эндотелиальной дисфункции. В I группе подобной зависимости выявить не удалось. Возможность трансформации стеатоза в НАСГ, а в дальнейшем в фиброз и цирроз печени тесно взаимосвязана с активностью Э-1 – вазоактивного пептида, действующего как паракринный и аутокринный фактор, обуславливающий активацию звёздчатых клеток, способный увеличивать сопротивление портальному кровотоку [31].

Таким образом, анализ полученных данных показал, что развитие воспалительного процесса на фоне жировой дистрофии печени (эволюция в НАСГ) ассоциировалось с увеличением содержания ЭТ в крови. Клинически важным явилось также обнаружение связи повышения уровня ЭТ с ростом показателей антиэндотоксинового иммунитета и эндотелиальной дисфункции. Однако практическую значимость, как мы полагаем, может иметь определение «опасных» значений содержания ЭТ в крови. С помощью

ROC-анализа было определено пороговое значение ЭТ, которое ассоциировалось с наличием НАСГ (0,93 Ед/мл). Данный уровень ЭТ в крови характеризовался достаточно высокой диагностической значимостью, в том числе чувствительностью ($Se=89,8\%$) и специфичностью ($Sp=71,9\%$), в оценке НАСГ. При выявлении уровня ЭТ в крови, равного или превышавшего 0,93 ЕД/мл, вероятность наличия НАСГ у больных НАЖБП высока – ОШ составило 22,67 (9,14–56,21). Таким образом, определение содержания ЭТ в крови может быть использовано для ранней диагностики НАСГ.

ВЫВОДЫ

1. У больных НАСГ уровни ЭТ и Э-1 в крови превышали аналогичные показатели у больных стеатозом печени. Наиболее высокие значения ЭТ наблюдались у пациентов с ожирением III степени. В группе больных НАСГ определена прямая зависимость между уровнями ЭТ и Э-1 в крови, а также между выраженностью эндотоксинемии и уровнями триглицеридов и инсулина.

2. Наличие взаимосвязи уровня ЭТ и активности АлАТ при НАСГ, а также уровня ЭТ и активности АсАТ у больных стеатозом и НАСГ определяет прежде всего гепатотоксические эффекты эндотоксинемии как важнейшего фактора стимуляции воспаления и фиброза печени.

3. Установлены повышение сывороточного уровня ЛПСБ и наличие прямой взаимосвязи уровней ЭТ и ЛПСБ, характеризующие напряженность антиэндотоксинового иммунитета у больных НАСГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52:1836-46.

2. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9(3):299-314.

3. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Александрович Г.А. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений. *Мед вестник Северного Кавказа* 2011;1:9-12.
4. Weinstock G.M. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* 2012; 489:250-6.
5. Harris K., Kassis A., Major G., Chou C.J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012; 2012:879151. doi: 10.1155/2012/879151
6. Serino M., Luche E., Gres S., et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012; 61:543-53.
7. Compare D., Coccoli P., Rocco A., et al. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:471-6.
8. Backhed F., Ding H., Wang T., et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:15718-23.
9. Liu B., Zhou J., Chen H., et al. Expression and cellular location of endothelin-1 mRNA in rat liver following endotoxemia. *Chin Med J (Engl)* 1997 Dec;110(12):932-5.
10. Pradere J.P., Troeger J.S., Dapito D.H., Mencin A.A., Schwabe R. F. Toll-like receptor 4 and hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2010; 30:232-44.
11. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Волошина О.А. Значение факторов неспецифического иммунитета LBP и sCD14 при циррозе печени. *Фундаментальные исследования* 2013; 12:235-8.
12. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2008; 18(4): 4–13.
13. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность, как звенья одной цепи. *Бюлл ВНИЦ РАМН* 2005; 1:15-8.
14. Medzhitov R., Janeway C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* 2000; 173:89-97.
15. Garcia-Tsao G. Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005; 42:585-92.
16. Tobias P.S., Soldau K., Ulevitch R. J. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J Exp Med* 1986; 164:777-93.
17. Su G.L., Freeswick P.D., Geller D.A., et al. Molecular cloning, characterization, and tissue distribution of rat lipopolysaccharide binding protein. Evidence for extrahepatic expression. *J Immunol* 1994; 153:743-52.
18. Dentener M.A., Vreugdenhil A.C., Hoet P.H., et al. Production of the acute-phase protein lipopolysaccharide-binding protein by respiratory type II epithelial cells: implications for local defense to bacterial endotoxins. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2000; 23:146-53.
19. Lamping N. R., Dettmer N. W., Schroder D., et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest* 1998; 101:2065-71.
20. Harte A.L., da Silva N.F., Creely S.J., et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm* 2010; 30:7-15.
21. Alisi A., Manco M., Devito R., Piemonte F., Nobili V. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:645-9.
22. Su L., Wang J.H., Cong X., et al. Intestinal immune barrier integrity in rats with nonalcoholic hepatic steatosis and steatohepatitis. *Chin Med J* 2012; 125(2): 306-11.
23. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56:1761-72.
24. Verdam F.J., Rensen S.S., Driessen A., Greve J.W., Buurman W.A. Novel evidence for chronic exposure to endotoxin in human nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:149-52.
25. Ruiz A.G., Casafont F., Crespo J., et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007 Oct; 17(10):1374-80.
26. Bode C., Bode J.C. Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease : effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol ? *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29 (11):166S-171S.
27. Chen Y.Y., Lien J.M., Peng Y.S., Chen Y.C., et al. Lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with severe sepsis. *J Chin Med Assoc* 2014 Feb;77(2):68-74.
28. Liu X., Lu L., Yao P., et al. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese. *Diabetologia* 2014 Sep; 57(9):1834-41.
29. Yang P.J., Lee W.J., Tseng P.H., Lee P.H., Lin M.T., Yang W.S. Bariatric surgery decreased the serum level of an endotoxin-associated marker: lipopolysaccharide-binding protein. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10(6):1182-7.
30. Degertekin B., Ozenirler S., Elbeg S., Akyol G. The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2007; 52(10): 2622-8.
31. Pinzani M., Milani S., De Franco R., et al. Endothelin 1 Is Overexpressed in Human Cirrhotic Liver and Exerts Multiple Effects on Activated Hepatic Stellate Cells *Gastroenterology* 1996; 110:534-48.

Опыт длительного лечения пациентов с холелитиазом Урсосаном

В.В. Цуканов¹, Е.В. Онучина², А.В. Васютин¹, Ю.Л. Тонких¹

Цель исследования. Изучить эффективность растворения камней в желчном пузыре с помощью препарата «Урсосан» на основании результатов 5-летнего проспективного исследования.

Материал и методы. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы на две группы: больные (n=38, средний возраст 67,2 года), составившие группу А, в течение 5 лет получали Урсосан в дозе 10 мг/кг в день, пациенты (n=34, средний возраст 66,6 года), вошедшие в группу В, периодически принимали спазмолитики. В группе А исследование завершили 32 пациента, в группе В – 29.

Результаты. Через 5 лет конкременты выявлены у 10,3% пациентов в группе А и у всех больных в группе В (p<0,001). У пациентов в группе А зарегистрировано отчетливое снижение частоты возникновения болей в правом подреберье и улучшение сократительной функции желчного пузыря в сравнении с пациентами из группы В.

Выводы. Сделано заключение о высокой эффективности Урсосана при лечении больных с желчнокаменной болезнью (первоначальный диаметр камней до 5 мм).

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, лечение, урсодезоксихолевая кислота.

Experience of long-term treatment of patients with cholelithiasis Ursosan

V.V. Tsukanov, Ye.V. Onuchina, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Aim of investigation. To study efficacy of «Ursosan» in dissolution of gallbladder stones according to 5-year prospective study results.

Material and methods. The patients were randomized in two groups: group A patients (n=38) received ursosan 10 mg/kg/day for 5 years, group B patients (n=34) occasionally received antispasmodic medications. Overall 32 group A patients (mean age 66,9 years) and 29 group B patients (mean age 67,2 years) completed the study protocol.

Results. In 5 years stones were revealed in 10,3% of group A and in all of group B patients (p<0,001). In group A patients clear decrease of right hypochondriac pain rate was registered along with improvement of gallbladder contractility in comparison to group B.

Conclusions. Ursosan is highly effective at treatment of gallstone disease (initial stone diameter under 5 mm).

Key words: cholelithiasis, treatment, ursodeoxycholic acid, gallstone disease.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

²ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Иркутск, Россия

Цуканов

Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г, НИИ медицинских проблем Севера

Онучина

Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и кардиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Контактная информация: alek-a@mail.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г, НИИ медицинских проблем Севера

Васютин

Александр Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: alexander@kraslan.ru

Тонких

Юлия Леонгардовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

Контактная информация: tjulia@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одна из важных проблем современного здравоохранения во всем мире – значительное увеличение количества людей с избыточной массой тела [1, 2] и ассоциированными с ожирением, так называемыми метаболическими заболеваниями, в число которых входит и *желчнокаменная болезнь* (ЖКБ) [3, 4]. Увеличивающаяся продолжительность жизни населения и мультифакториальность патологии привели к повышению социально-экономической значимости проблемы ЖКБ в современном мире [5], в связи с чем предпринимаются огромные усилия по изучению ее патогенеза и совершенствованию методов лечения [6, 7]. Тем не менее больших достижений в лечении ЖКБ до настоящего времени не наблюдается, что обуславливает актуальность новых исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено 5-летнее проспективное рандомизированное исследование с целью оценки эффективности лечения больных с ЖКБ пожилого возраста препаратом «Урсосан». На первом этапе в исследование были включены 72 больных (31 мужчина и 41 женщина, средний возраст 66,9 года), которые были рандомизированы на две группы: в группу А вошли 38 человек (16 мужчин и 22 женщин, средний возраст 67,2 года), в группу В – 34 пациента (15 мужчин и 19 женщин, средний возраст 66,6 года). Через 5 лет завершили исследование 32 пациента в группе А (12 мужчин и 20 женщин) и 29 лиц в группе В (11 мужчин и 18 женщин). Причинами выбывания из исследования были социально-экономические факторы, 4 пациента умерли. Расчет всех показателей проводили, исходя из количества людей, закончивших лечение через 5 лет. Средний индекс массы тела при включении в исследование у пациентов в группе А составлял $29,4 \pm 3,2$, в группе В – $28 \pm 3,1$.

В исследование включали только пациентов, у которых были выявлены одиночные камни в желчном пузыре. Средний диаметр камней в начале исследования составил $4,8 \pm 0,5$ мм в группе А и $4,9 \pm 0,6$ мм в группе В. Снижение сократительной функции желчного пузыря (объем желчного пузыря через 30 мин после желчегонного завтрака менее $\frac{1}{3}$ от его первоначального объема) диагностировали у 68,8% пациентов в группе А и у 69,0% в группе В. Критериями исключения служили сахарный диабет, заболе-

вания щитовидной железы, хронический гепатит и цирроз печени, хронические органические заболевания кишечника.

Все пациенты группы А в течение 5 лет постоянно получали препарат *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) «Урсосан» в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в сутки. Пациентам группы В периодически назначали курсы лечения спазмолитиками, препараты УДХК они не принимали. Клинический контроль за самочувствием пациентов включал клинический осмотр с занесением результатов в стандартные анкеты, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением содержания билирубина, аспартат- и аланинаминотрансфераз, АЛТ, щелочной фосфатазы, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, трансабдоминальное ультразвуковое исследование печени и желчных путей перед включением в исследование, 2 раза в год в течение 5 лет и после окончания работы.

Обследование пациентов осуществляли после подписания ими добровольного информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Оценку результатов исследований проводили согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическую обработку выполняли на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica» (версия 8,0). Вычисляли среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (s), среднюю ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий средних определяли в доверительном интервале (ДИ) более 95% с помощью критерия t Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовали вычисление отношения шансов (ОШ) и ДИ для ОШ. Достоверным считали уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 5 лет лечения в группе А камни выявлены у 10,3% пациентов (ОШ=446,71; ДИ 22,04-9055,98; $p < 0,001$), в группе В частота обнаружения желчных камней не изменилась, т.е. конкременты диагностированы у всех пациентов. Полученная нами 90% эффективность растворения желчных камней с начальным диаметром

меньше 5 мм идентична установленной другими исследователями [7].

Большой интерес представляет динамика литогенеза в сравниваемых группах. В группе А через 5 лет наблюдения диаметр камней был меньше 5 мм, тогда как в группе В он увеличился почти в 5 раз (рис. 1). Кроме того, у половины пациентов группы В выявлены множественные камни в желчном пузыре, тогда как в группе А они не обнаружены ни у одного больного (рис. 2). В связи с этим заслуживает внимания способность Урсосана не только растворять имеющиеся конкременты, но и предотвращать их образование. В группе В количество и размеры камней значительно увеличились, в группе А этот процесс был заблокирован УДХК.

Известно, что основным показанием к растворению камней с помощью УДХК является бессимптомное течение холелитиаза. Вместе с тем в настоящее время обсуждается способность УДХК уменьшать воспалительные изменения в желчном пузыре [8]. Положительный ответ на этот вопрос позволит назначать УДХК больным с симптоматической ЖКБ. В проведенном нами исследовании установлено, что к концу 5-летней терапии Урсосаном отчетливо снизилась частота возникновения болей в правом подреберье, тогда как в группе В она увеличилась в 3 раза (рис. 3). Представляется интересным тот факт, что у пациентов, получавших Урсосан, выявлено улучшение двигательной функции желчного пузыря, тогда как в группе В оно не отмечено ни у одного больного (рис. 4). За весь период наблюдения в группе А холецистэктомия не потребовалась ни одному пациенту, в то время как в группе В оперативное вмешательство было выполнено 20% больных (ОШ=0,06; ДИ 0,00–1,04; $p=0,02$), что подтверждает противовоспалительное действие Урсосана.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, проведенного японскими учеными, которые наблюдали 527 больных с ЖКБ в течение 18 лет. Половина пациентов получали УДХК в дозе 600 мг/сут. К концу периода наблюдения боли в правом подреберье наблюдались у 62% больных, получавших УДХК, и у 92% нелеченых пациентов ($p<0,001$) [9]. Итальянские ученые в плацебо-контролируемом исследовании установили, что применение УДХК при лечении пациентов с хроническим калькулезным холециститом способствует улучшению сократительной функции желчного пузыря благодаря снижению выработ-

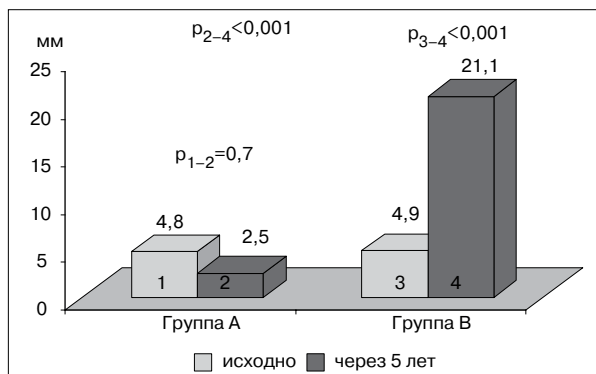


Рис. 1. Средний диаметр камней в желчном пузыре через 5 лет лечения Урсосаном.

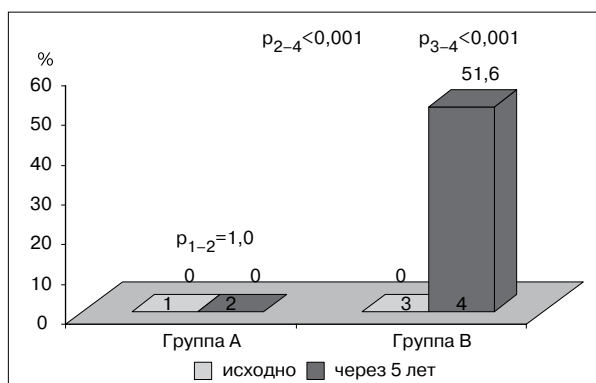


Рис. 2. Частота выявления множественных камней в желчном пузыре через 5 лет лечения Урсосаном.

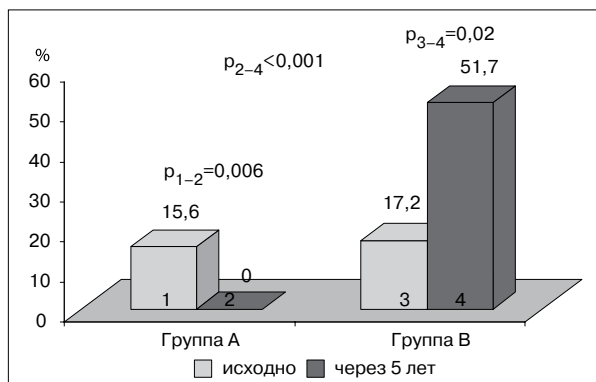
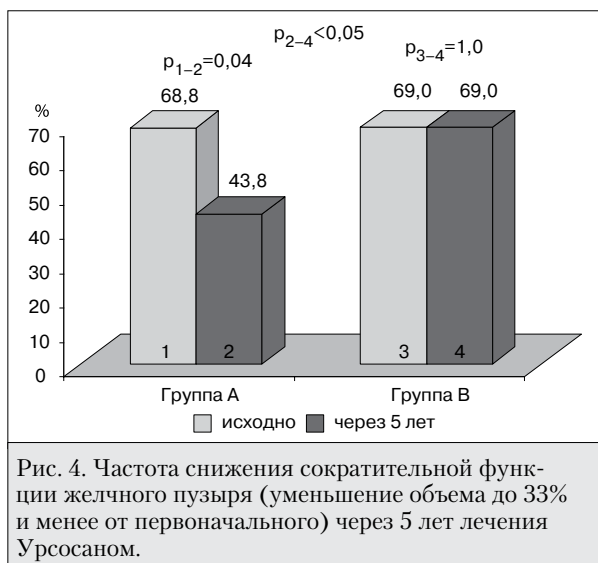


Рис. 3. Частота возникновения болей в правом подреберье через 5 лет лечения Урсосаном.

ки продуктов оксидативного стресса и уменьшению воспалительного инфильтрата в мышечной стенке пузыря [10]. Эти данные подтверждают гипотезу, согласно которой формирование литогенной желчи сопровождается нарушением баланса между гидрофобными желчными кислотами и механизмами, защищающими желчный пузырь от повреждения. Гидрофобные желчные



кислоты стимулируют формирование свободных радикалов, что приводит к развитию воспаления и в конечном итоге холецистита. Урсосан снижает литогенность желчи и «нейтрализует» гидрофобные желчные кислоты, в результате чего восстанавливается баланс между агрессивными билиарными факторами и механизмами защиты желчного пузыря [8]. Несомненно, противовоспалительный эффект препаратов УДХК при лечении больных с симптоматической ЖКБ

заслуживает пристального внимания и служит основанием для их широкого применения [11].

Профиль побочных явлений не отличался в группах А и В. Переносимость Урсосана в течение 5 лет непрерывного приема была хорошей. Ни одному из пациентов в группе А по ходу трайла не понадобилось снизить дозу УДХК или прекратить терапию из-за побочных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 5-летнем проспективном исследовании нам удалось добиться 90% эффективности растворения камней в желчном пузыре с первоначальным диаметром до 5 мм в результате применения Урсосана в дозе 10 мг/кг в сутки при лечении больных с ЖКБ пожилого возраста. Представляется весьма важной способность Урсосана не только растворять имеющиеся камни, но и предотвращать образование новых конкрементов. У пациентов с симптоматической ЖКБ противовоспалительная активность Урсосана является важным аспектом его действия, о чем свидетельствует снижение частоты возникновения болей, увеличение сократительной функции желчного пузыря и уменьшение потребности в холецистэктомиях к концу периода наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // Врач 2010; 9:2-6.
2. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Самсонов А.А., Васютин А.В., Никушкина И.Н. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. Фарматека 2011; 12:12-5.
3. Holm L., Børker Nielsen P., Sandøe P., Juul Nielsen M.E. Obesity as a Showcase for Transdisciplinary Research. *Obes Facts* 2013; 6(2):121-3.
4. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догadin С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Тер арх* 2005; 2:15-8.
5. Van Erpecum K.J. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35(4):281-7.
6. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin N Am* 2010; 39(2):171-83.
7. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *Wld J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3(2):7-20.
8. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *Wld J Gastroenterol* 2013; 19(31):5029-34.
9. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* 1999; 30(1):6-13.
10. Guarino M.P., Cong P., Cicala M. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56(6):815-20.
11. Guarino M.P., Carotti S., Morini S. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut* 2008; 57(12):1740-1.

Клинические, функциональные и рентгенологические исходы раннего ревматоидного артрита

(Результаты 5-летнего наблюдения)

Ю.А. Ермакова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова

Цель исследования. Изучить динамику активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений в течение 5 лет наблюдения, а также их взаимосвязь у больных ранним *ревматоидным артритом* (РА).

Материал и методы. В исследование были включены 200 пациентов с ранним РА, участвовавших в программе «РАДИКАЛ» (*Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение*) в период с 2003 по 2007 г., 86,5% из которых женщины, медиана возраста больных 49 [40; 58] лет. Длительность заболевания на момент включения составляла 2 года и меньше. Диагноз РА был установлен на основании критериев ACR (1987 г.). *Ревматоидный фактор* (РФ) обнаружен у 67,5% больных, *антитела к циклическому цитруллинированному пептиду* (АЦЦП) – у 57%. Пациенты получали традиционные базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты (24%). Мониторинг осуществляли по принципу тщательного контроля. Оценка основных клинических и лабораторных параметров, индексов DAS28, HAQ, определение функционального класса, рентгенографию кистей и стоп проводили ежегодно.

Результаты. В течение 5 лет у больных наблюдалась стабилизация уровня активности РА и функционального статуса. Медиана индекса DAS28 на момент включения составляла 5,1 [4,49; 5,85], через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет – 3,05 [2,25; 4,43], 3,04 [2,07; 4,23], 2,55 [1,86; 3,74], 2,48 [1,78; 3,77], 3,12 [1,86; 4,32] соответственно, медиана индекса HAQ – 1,125 [0,625; 1,75], 0,5 [0,125; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,75 [0,125; 1,125], медиана общего счета эрозий (модифицированный индекс Шарпа) – 0 [0; 0], 0 [0; 1], 0 [0; 4], 1 [0; 8], 3 [0; 12], 6 [0; 14].

Выводы. Несмотря на стабильное течение болезни, необратимые структурные изменения в суставах продолжали развиваться. Однако при детальной оценке эрозивного компонента было установлено, что у большинства пациентов они были слабовыраженными, а значения индекса HAQ в течение первых 4 лет наблюдения сопоставимы с популяционными, что может свидетельствовать о достаточно благоприятном функциональном прогнозе.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, исходы.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Ермакова
Юлия Алексеевна –
Контактная информация:
ermakova-mail@mail.ru

Clinical, functional and radiological outcomes of early rheumatoid arthritis at 5-year observation

Yu.A. Ermakova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, N.V. Demidova

Objective – to assess trends in disease activity, functional status and radiographic changes, and their relationships in patients with early *rheumatoid arthritis* (RA).

Material and methods. The investigation enrolled 200 patients with early RA included in the RADICAL (Early Arthritis: Diagnosis, Outcomes, Criteria, Active Treatment) program in the period 2003 to 2007. The duration of the disease at inclusion was ≤ 2 years. RA diagnosis fulfilled the 1987 *American College of Rheumatology* (ACR) criteria. (67,5% RF(+); 57% ACCP(+), 86,5% female, age of 49 [40; 58]). The patients received traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents (24%). Monitoring was made according to the tight control principle. Determination of main clinical and laboratory parameters, DAS28, HAQ disability index (DI) and functional class, as well as hands and feet X-ray were done every year.

Results. There was stabilization of RA activity and functional status over 5 years. Baseline median DAS28 was 5,1 [4,49; 5,85]. In the period from 1 to 5 years – 3,05 [2,25; 4,43], 3,04 [2,07; 4,23], 2,55 [1,86; 3,74], 2,48 [1,78; 3,77], 3,12 [1,86; 4,32], respectively. The same trend applies to HAQ. Baseline median HAQ DI was 1,125 [0,625; 1,75]. After 1, 2, 3, 4 and 5 years – 0,5 [0,125; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0] and 0,75 [0,125; 1,125], respectively. Baseline median of Sharp/van der Heijde erosions score was 0 [0; 0]. After 1, 2, 3, 4 and 5 years it grew to 0 [0; 1], 0 [0; 4], 1 [0; 8], 3 [0; 12], 6 [0; 14], respectively.

Conclusion. During the first 5 years was noted stabilization of the RA. DAS28 and HAQ decrease. RA radiological progression was found, however the most of patients showed only minor deterioration of structural damage.

Key words: early rheumatoid arthritis, outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

Современный подход к лечению *ревматоидного артрита* (РА) основывается на его главной цели – достижении максимально низкой активности заболевания или ремиссии [1]. Ее реализация невозможна без правильного представления о взаимосвязи основных клинических, функциональных и рентгенологических параметров при этом заболевании, сформировать которое можно лишь при длительном объективном наблюдении.

По мнению ряда исследователей, имеется безусловная взаимосвязь активности РА с темпами и выраженностью структурного и функционального прогрессирования [2–8], при этом корреляция между активностью заболевания и развитием функциональных нарушений наиболее выражена в первые годы после возникновения болезни. Именно в этот период при сохранении активности заболевания есть риск выраженного необратимого структурного повреждения суставов,

что в дальнейшем может привести к снижению качества жизни больных даже при уменьшении активности РА.

Так, D. van der Heijde и соавт. [9], основываясь на результатах крупного исследования ТЕМРО (*Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes*), пришли к выводу, что у пациентов, у которых при рентгенологическом исследовании выявлено выраженное повреждение (модифицированный индекс Шарпа), отмечается худший функциональный статус. В этом исследовании приняли участие 686 пациентов, которые были разбиты на 4 группы в зависимости от степени рентгенологически выявленного прогрессирования: 1-я группа – отсутствие прогрессии (< 0); 2-я – минимальная прогрессия (0–1); 3-я – умеренная прогрессия (1–5); 4-я группа – значительная прогрессия (> 5). По прошествии 2 лет максимальные значения индекса HAQ зафиксированы в группе больных с наи-

более выраженной рентгенологической прогрессией в отличие пациентов 1-й группы, у которых значения индекса HAQ были более низкими.

Оценка рентгенологического прогрессирования и его влияния на функциональный статус больных ранним РА в длительной перспективе (максимальный период наблюдения 20 лет) была представлена D.L. Scott и соавт. [10] в крупном аналитическом обзоре, в который вошли 1303 статьи и 60 докладов. По данным большинства исследований, на ранних стадиях болезни между структурными изменениями и индексом HAQ не выявляется корреляционной зависимости. Коэффициент корреляции становится стойко положительным через 5–8 лет наблюдения (0,30–0,50), и эта тенденция сохраняется в дальнейшем (0,70). Авторами также отмечено, что рентгенологическое и функциональное прогрессирование наблюдается в течение всего периода болезни, однако с годами оно становится более медленным.

В настоящее время общепризнано, что улучшение прогноза РА возможно лишь при тщательном контроле за его развитием [11–15], который позволяет своевременно выявлять проблемы, связанные с возможной недостаточной эффективностью терапии, развитием неблагоприятных реакций или осложнений болезни, и предпринимать соответствующие меры для их решения. Особую значимость это приобретает на ранней стадии заболевания, когда возможности влияния на течение РА наиболее велики [2, 16–20].

В России, несмотря на сохраняющийся интерес к проблеме раннего РА, имеется относительно немного работ отечественных авторов, основанных на многолетнем тщательном наблюдении за течением РА и включающих значительное число больных. Поэтому эта тема представляется актуальной и интересной.

Цель настоящего исследования – изучение динамики активности РА, функционального статуса больных и рентгенологических изменений, а также их взаимосвязи в крупной российской когорте больных ранним РА в рамках многолетней программы «РАДИКАЛ» (*Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение*).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное наблюдательное исследование, которое было проведено в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, вошли 200 больных,

включенных в программу «РАДИКАЛ» в период с 2003 по 2007 г. Проанализированы данные о пациентах, которым при первом обследовании в клинике был установлен диагноз РА и которые в дальнейшем находились под наблюдением в течение 5 лет и более. Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла 2 года и меньше. Первоначально были включены 448 больных, из них в процессе наблюдения по различным причинам (несоответствие критериям включения в настоящее исследование, убытие из региона, нерегулярные визиты к врачу-ревматологу, отказ продолжать участие в программе и т.д.) исключены 248 пациентов, в результате чего для статистического анализа доступны данные о 200 больных. Подробная характеристика когорты представлена в табл. 1.

В исследуемой группе преобладали позитивные по *ревматоидному фактору* (РФ) и *анти-телам к циклическому цитруллинированному пептиду* (АЦЦП) пациенты среднего возраста, преимущественно – женщины. На момент включения у 126 (63%) пациентов наблюдалась умеренная активность заболевания, у 66 (33%) – высокая, у 8 (4%) – низкая. У большинства пациентов РА соответствовал II *функциональному классу* (ФК). Согласно результатам рентгенографии, у 32 (16%) из 200 больных на момент включения уже имелись эрозии в суставах.

В течение 5 лет ежегодно проводили оценку активности заболевания (количество болезненных и припухших суставов, общая оценка состояния здоровья больного по ВАШ, СОЭ, индекс DAS28), функционального статуса (ФК, HAQ), степени рентгенологического прогрессирования (учитывали наличие эрозий, рентгенологическую стадию по Штейнбрюккеру, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии (по критериям ACR) [21].

Назначение противовоспалительных препаратов и их замену осуществляли согласно принципу тщательного контроля [11–15] и клиническим рекомендациям с учетом переносимости и терапевтического ответа каждые 3–6 мес, в случае необходимости коррекцию терапии проводили индивидуально на основании решения консилиума врачей. Терапию начинали с назначения *метотрексата* (МТ) в максимально переносимой дозе, которую по возможности повышали на 25–30 мг/нед с учетом переносимости. У больных, у которых имелись противопоказания к назначению МТ, первым препаратом был *лефлуноמיד* (ЛЕФ) или *сульфасалазин* (ССЗ). При

Таблица 1. Характеристика больных

Пол:	
женщины, абс. число (%)	173 (86,5)
мужчины, абс. число (%)	27 (13,5)
Возраст, годы, Ме [25; 75 перцентили]	49 [40; 58]
Длительность заболевания на момент включения, мес, Ме [25; 75 перцентили]	5 [3; 10]
РФ (+), %	67,5
АЦЦП (+), %	57
DAS28:	
M±σ	5,14±1,13
Ме [25; 75 перцентили]	5,12 [4,49; 5,85]
HAQ:	
M±σ	1,21±0,71
Ме [25; 75 перцентили]	1,125 [0,625; 1,75]
ФК, абс. число (%):	
I	57 (28,5)
II	139 (69,5)
III	4 (2)
IV	0 (0)
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), абс. число (%)	32 (16)
ОСЭ:	
Ме [25; 75 перцентили]	0 [0; 0]
M±σ	0 [0; 0]
ОСС:	
Ме [25; 75 перцентили]	14 [7; 24]
M±σ	16,77±13,57
СС Шарпа:	
Ме [25; 75 перцентили]	14 [7; 24]
M±σ	17,76±16,01
Рентгенологическая стадия (по Штейнбрökerу), абс. число (%):	
I	8 (4)
II	187 (93,5)
III	4 (2)
IV	1 (0,5)
Терапия, %:	
МТ	57
ЛЕФ	18,5
ССЗ	21,2
гидроксихлорохин	3,3
ГИБП	24
глюкокортикоиды	42

недостаточном ответе на терапию *синтетическими базисными противовоспалительными препаратами* (сБПВП) при сохранении высокой активности болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах принимали решение о назначении комбинации сБПВП и *генно-инженерного биологического препарата* (ГИБП), как правило *ингибитора фактора некроза опухоли альфа* (иФНОα). При более легком течении болезни назначали монотерапию другим сБПВП либо комбинированную терапию МТ и ССЗ, либо «тройную терапию» – МТ+ССЗ+гидроксихлорохин, после чего осуществляли тщательный контроль и в случае необходимости переход на комбинированную терапию с включением ГИБП. При недостаточном ответе на терапию первым иФНОα, как правило, его заменяли ГИБП с иным механизмом действия. В целом за период наблюдения все пациенты получали терапию сБПВП (см. табл. 1), 24% – ГИБП (11,5% – инфликсимабом, 6,5% – адалимумабом, 5,5% – ритуксимабом, 0,5% – тоцилизумабом), 42% – глюкокортикоидами.

Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistics 17.0. Оценку корреляционной взаимосвязи проводили путем определения коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент начала исследования у большинства (63%) пациентов зарегистрирована умеренная активность заболевания, у 33% – высокая.

Уже к концу 1-го года наблюдения удалось достичь существенного снижения активности РА, а более чем у половины больных – низкой активности или ремиссии (табл. 2). Спустя 3 и 4 года число таких пациентов составило 137 (68,5%) и 131 (65,5%) соответственно. К концу 5-летнего наблюдения частота обострений заболевания вновь возросла, о чем свидетельствует увеличение числа больных РА умеренной и высокой активности.

Таблица 2. Динамика активности РА за время наблюдения, абс. число (%)

Период наблюдения, год	Активность заболевания (DAS28–СОЭ)			
	0 (ремиссия)	I (низкая)	II (умеренная)	III (высокая)
Исходно	–	8 (4)	126 (63)	66 (33)
1-й	59 (29,5)	53 (26,5)	77 (38,5)	11 (5,5)
2-й	79 (39,5)	36 (18)	75 (37,5)	10 (5)
3-й	100 (50)	37 (18,5)	53 (26,5)	10 (5)
4-й	103 (51,5)	28 (14)	64 (32)	5 (2,5)
5-й	76 (38)	29 (14,5)	76 (38)	19 (9,5)

Таблица 3. Динамика индексов DAS28 и HAQ

Показатель	Период наблюдения, год					
	исходно	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
DAS28, Me [25; 75 перцентили]	5,1 [4,49; 5,85]	3,05 [2,25; 4,43]	3,04 [2,07; 4,23]	2,55 [1,86; 3,74]	2,48 [1,78; 3,77]	3,12 [1,86; 4,32]
HAQ, Me [25; 75 перцентили]	1,125 [0,625; 1,75]	0,5 [0,125; 1,0]	0,5 [0; 1,0]	0,5 [0; 1,0]	0,5 [0; 1,0]	0,75 [0,125; 1,125]
Коэффициент корреляции	0,61	0,57	0,75	0,75	0,79	0,77
Δ HAQ, Me [25; 75 перцентили]	–	–0,500 [–0,875; –0,125]	–0,500 [–1,000; –0,125]	–0,500 [–1,000; –0,125]	–0,500 [–1,000; –0,125]	–0,375 [–1,000; –0,125]

К концу 1-го года наблюдения зафиксировано значительное уменьшение индекса DAS28 ($p < 0,05$). В течение следующих 4 лет его значения оставались достаточно стабильными. Медиана DAS28 за 5 лет снизилась с 5,1 [4,49; 5,85] до 3,12 [1,86; 4,32] ($p < 0,05$). Такая же тенденция касалась индекса HAQ, медиана которого, составляя на момент включения 1,125 [0,625; 1,75], к концу 1-го года снизилась до популяционного уровня. Это улучшение сохранялось до конца 4-го года (табл. 3).

К концу наблюдения отмечены некоторое повышение активности и прогрессирование функциональных нарушений.

За период наблюдения была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь индексов DAS28 и HAQ, максимально выраженная спустя 4 года и 5 лет наблюдения, что может быть объективным свидетельством значительного влияния активности РА на функциональный статус больных. Это подтверждает и тот факт, что при наличии низкой активности РА или ремиссии у пациентов чаще регистрировали популяционные значения индекса HAQ, соответственно функциональный статус этих больных был существенно лучше (табл. 4).

Следует отметить, что за весь период наблюдения нами не было зарегистрировано ни одного случая изменений функционального статуса, соответствующих РА IV ФК. Спустя 5 лет число больных РА I ФК было равно 71 (35,5%), II ФК – 121 (60,5%), III ФК – 8 (4%).

Несмотря на умеренную выраженность клинических и функциональных нарушений, с течением времени эрозивный процесс в суставах продолжал распространяться. На момент включения эрозии в суставах выявлены у 16% пациентов, спустя 5 лет число таких больных составило 73% (рис. 1).

Однако при детальной оценке эрозивного компонента с использованием модифицированного индекса Шарпа было установлено, что у большинства пациентов структурные изменения были слабовыраженными (рис. 2). Так, медиана *общего счета эрозий* (ОСЭ), которая исходно была равна 0 [0-0], спустя 5 лет составила 6 [0-14] ($p < 0,05$).

В динамике *суммарного счета* (СС) Шарпа основную роль играл *общий счет сужения* (ОСС) суставных щелей в отличие от ОСЭ. В течение первых 3 лет наблюдения эрозивные изменения в суставах были единичными и незначительными.

Таблица 4. Влияние активности РА на функциональный статус

Период наблюдения, год	Активность РА	HAQ ≤0,5, %	p
Исходно	Низкая/ремиссия (n=8)	–	–
	Умеренная/высокая (n=192)	–	–
1-й	Низкая/ремиссия (n=112)	78,6	< 0,001
	Умеренная/высокая (n=88)	29,5	
2-й	Низкая/ремиссия (n=115)	76,5	< 0,001
	Умеренная/высокая (n=85)	21,2	
3-й	Низкая/ремиссия (n=137)	75,9	< 0,001
	Умеренная/высокая (n=63)	14,3	
4-й	Низкая/ремиссия (n=131)	78,5	< 0,001
	Умеренная/высокая (n=69)	14,5	
5-й	Низкая/ремиссия (n=105)	76,2	< 0,001
	Умеренная/высокая (n=95)	12,6	

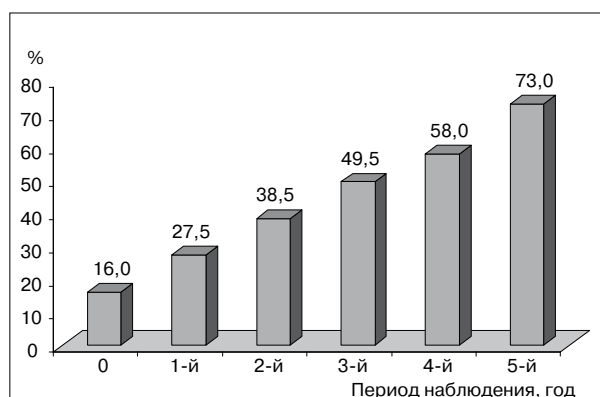


Рис. 1. Распространенность эрозивного процесса (n=200).

ми, а спустя 4 года и 5 лет они стали более заметными (p<0,05; табл. 5). Данные, представленные в табл. 5, также демонстрируют темпы рентгенологической прогрессии. В течение 5 лет рентгенологические изменения развивались достаточно равномерно и были умеренно выраженными.

При проведении корреляционного анализа в течение первых 2 лет наблюдения нами была выявлена слабopоложительная взаимосвязь основных количественных показателей рентгенологической динамики и индекса HAQ. Так, коэффициент корреляции между СС Шарпа, ОСС, ОСЭ и HAQ исходно и через 2 года был равен: 0,21 – 0,21, 0,20 – 0,24, 0,18 – 0,19. Спустя 3 года корреляционная зависимость стала более выраженной преимущественно между ОСЭ и HAQ (табл. 6). Этим может быть обусловлено некоторое прогрессирующее функциональных

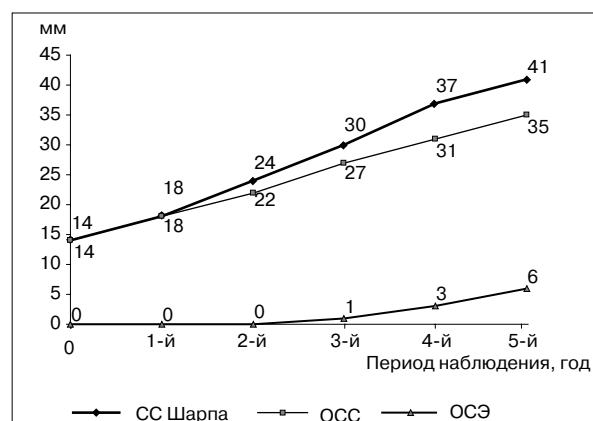


Рис. 2. Рентгенологическая динамика (модифицированный индекс Шарпа, Me).

нарушений, отмеченное по прошествии 5 лет наблюдения.

В зависимости от темпов рентгенологического прогрессирувания пациенты распределились следующим образом [9, 22]:

1-я группа (50,5%) – минимальная рентгенологическая прогрессия (увеличение СС Шарпа от 0 до 5 единиц в год и/или общая сумма единиц за 5 лет ≤ 25);

2-я группа (30%) – умеренная рентгенологическая прогрессия (от 5 до 10 единиц в год и/или ≤ 50 единиц за 5 лет);

3-я группа (19,5%) – выраженная прогрессия (>10 единиц в год и/или >50 единиц за 5 лет).

При проведении сравнительной оценки групп для определения прогноза относительно функционального статуса было установлено, что у больных, у которых рентгенологическая динамика

Таблица 5. Рентгенологическая динамика в течение 5 лет наблюдения, Ме [25; 75 перцентили]

Период наблюдения, год	ОСЭ	ΔОСЭ	ОСС	ΔОСС	СС Шарпа	ΔСС Шарпа
Исходно	0 [0; 0]	–	14 [7; 24]	–	14 [7; 24]	–
1-й	0 [0; 1]	0 [0; 0]	18 [11; 29]	3 [0; 6]	18 [11; 31]	3 [0; 6]
2-й	0 [0; 4]	0 [0; 1]	22 [14; 34]	3 [0; 7]	24 [15; 37]	3 [1; 9]
3-й	1 [0; 8]	0 [0; 2]	27 [19; 38]	3 [1; 6]	30 [20; 46]	4 [2; 8]
4-й	3 [0; 12]	0 [0; 3]	31 [22; 42]	3 [1; 6]	37 [22; 54]	4 [2; 8]
5-й	6 [0; 14]	1 [0; 4]	35 [25; 48]	3 [1; 6]	41 [28; 63]	5 [3; 9]

Таблица 6. Корреляционная зависимость между СС Шарпа, ОСС, ОСЭ и индексом НАQ (коэффициент Спирмена, $p < 0,01$)

Период наблюдения, год	СС Шарпа	ОСС	ОСЭ
Исходно	0,21	0,20	0,18
1-й	0,12	0,11	0,18
2-й	0,21	0,19	0,19
3-й	0,29	0,24	0,38
4-й	0,33	0,28	0,39
5-й	0,27	0,18	0,40

Таблица 7. Различия значений индекса НАQ в зависимости от темпов рентгенологической прогрессии

Период наблюдения, год	1-я группа (n=101)	2-я группа (n=60)	3-я группа (n=39)	p
Исходно	1,18±0,67	1,21±0,76	1,31±0,75	>0,05
1-й	0,56±0,34	0,59±0,39	0,83±0,56	<0,01
2-й	0,53±0,34	0,67±0,42	1,00±0,62	<0,001
3-й	0,41±0,27	0,57±0,42	0,96±0,65	<0,001
4-й	0,47±0,36	0,52±0,37	0,96±0,60	<0,001
5-й	0,63±0,46	0,74±0,49	1,19±0,69	<0,001

ка была максимально выраженной (>10 единиц в год и/или общая сумма единиц по модифицированному методу Шарпа за 5 лет >50), функциональный статус был самым плохим. Спустя 2, 3, 4 года и 5 лет в данной группе значения индекса НАQ были выше ($p < 0,001$; табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Спустя 1 год наблюдения нами были отмечены снижение уровня активности РА и дальнейшая

стабилизация его течения, у 29,5% больных была достигнута ремиссия (DAS28 <2,6). Наиболее высокую частоту ремиссий мы наблюдали через 3 и 4 года – 50 и 51,5% соответственно. На этих этапах было также максимальным число больных, у которых отмечены ремиссия и низкая активность РА, – 68,5 и 65,5%, после 5 лет их число уменьшилось до 38 и 52,5%. На этом фоне наблюдалось увеличение медианы индекса DAS28 с 2,48 [1,78; 3,77] до 3,12 [1,86; 4,32] ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют предположить, каковы возможные причины обострения

заболевания у некоторых больных. Ими могут быть менее тщательный контроль за ведением пациентов, полная отмена или неадекватное снижение доз лекарственных препаратов, меньшая заинтересованность больных в контакте с врачом в связи с улучшением состояния и др.

Согласно результатам проведенного нами исследования, у пациентов, у которых отмечены ремиссия и низкая активность РА, был лучший функциональный статус в течение всего срока наблюдения. Так, в данной группе с большей частотой регистрировали популяционные значения индекса HAQ ($\leq 0,5$), в то время как у большинства больных, у которых наблюдалась высокая активность РА, выявлены выраженные нарушения функционального статуса ($p < 0,001$).

К. Jayakumar, S. Norton и соавт. [23] при наблюдении за 704 пациентами с ранним РА (менее 2 лет), получавших сБПВП, также отметили у больных, у которых была достигнута длительная непрерывная ремиссия, меньшее количество структурных повреждений и лучшие функциональные исходы. После 3, 4 и 5 лет наблюдения ими было зарегистрировано 25, 26 и 22% случаев развития ремиссии (DAS28) соответственно, 11% пациентов, начиная с 3-го года наблюдения, находились в состоянии длительной непрерывной ремиссии. Среднее значение индекса HAQ у этих пациентов снизилось с 0,79 до 0,13 и было достоверно меньше, чем в группе больных, у которых после 5 лет наблюдения не удалось добиться ремиссии и среднее значение индекса HAQ увеличилось с 0,92 до 1,1 ($p < 0,001$).

I. Marcusse, L. Dirven и соавт. [24], основываясь на результатах 10-летнего наблюдения за пациентами с ранним РА в рамках крупнейшего исследования BeSt (*Behandel Strategienn*), высказали мнение, что с течением времени наступает стабилизация в развитии РА (табл. 8). Один из важных выводов, сделанных на основании данных, полученных в этом исследовании, заключался в том, что основные поражения суставов, отражающие нарушение функционального статуса пациентов, формируются именно в первые 5 лет течения заболевания, далее уже сформировавшиеся рентгенологические повреждения, а также функциональные нарушения практически не прогрессируют.

Следует отметить, что спустя 10 лет наблюдения средние значения DAS28 во всех четырех группах соответствовали состоянию ремиссии. Различия были выявлены в отношении функцио-

нального статуса пациентов: в группах 3 и 4 зарегистрированы более низкие значения индекса HAQ – $0,5 \pm 0,5$ и $0,5 \pm 0,6$ соответственно, в группах 1 и 2 данные значения составили $0,6 \pm 0,6$ и $0,7 \pm 0,6$ соответственно ($p = 0,121$). Статистически значимых различий между группами по темпам и степени рентгенологического прогрессирования не выявлено [24].

Согласно полученным нами данным, можно говорить о четкой корреляционной взаимосвязи активности заболевания и степени функциональных нарушений. Так, максимальное значение медианы индекса DAS28, равное 5,1 [4,49–5,85], было отмечено спустя 1 год наблюдения. Этому значению соответствовало максимальное значение медианы индекса HAQ, равное 1,125 [0,625–1,75]. Снижение активности болезни привело к стабилизации функциональных нарушений: в течение 4 последующих лет медиана индекса HAQ не увеличивалась, за исключением последнего года, в конце которого она составила 0,75 [0,125–1,125], а медиана DAS28 возросла до 3,12 [1,86–4,32].

N. Courvoisier, M. Dougados и соавт. [25] в своей работе также подчеркнули влияние активности РА на динамику индекса HAQ в течение 10 лет наблюдения. В исследование исходно был включен 191 пациент с ранним РА (длительность болезни менее 1 года), к концу исследования под наблюдением оставались 112 из них. Авторы отмечали положительную корреляционную взаимосвязь уровня активности РА по DAS и частоты развития функциональных нарушений (HAQ): $r = 0,56$ ($p < 0,0001$), $r = 0,56$ ($p < 0,0001$), $r = 0,58$ ($p < 0,0001$), $r = 0,16$ ($p = 0,0001$) исходно и спустя 3 года, 5 и 10 лет соответственно. Авторы показали, что в течение первых 10 лет болезни наблюдается медленное и умеренное прогрессирование функциональных нарушений. Исходно индекс HAQ составил в среднем 1,29, далее – 0,53, 0,57, 0,75 (через 3 года, 5 и 10 лет соответственно).

Несмотря на стабилизацию клинических признаков активности и функционального статуса, обращает на себя внимание прогрессирование эрозивного процесса: в начале наблюдения эрозии в суставах выявлены у 16% больных, а через 5 лет их число возросло до 73%.

Схожие данные получены В. Combe, А. Cantagrel и соавт. [26] при 5-летнем наблюдении за когортой больных ранним РА ($n = 191$). На момент включения пациентов в исследование эрозии в суставах имелись у 32% из них, спустя

Таблица 8. Результаты 10-летнего исследования BeSt [Marcusse I., Dirven L., 2014]

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Исходное число больных	126	121	133	128	–
Число больных через 10 лет	76	67	78	92	–
DAS28, среднее значение	1,7±0,7	1,7±0,8	1,5±0,8	1,6±0,8	0,333
HAQ, среднее значение	0,6±0,6	0,7±0,6	0,5±0,5	0,5±0,6	0,121
DAS28≤2,4, абс. число (%)	61 (85)	43 (71)	59 (84)	75 (84)	0,102
DAS<1,6, абс. число (%)	36 (50)	28 (46)	40 (57)	50 (56)	0,507
Безмедикаментозная ремиссия, абс. число (%)	11 (14)	11 (15)	12 (15)	13 (13)	0,604
ΔSHS, медиана (IQR)	2,0 [0,0–11,0]	2,5 [0,0–13,5]	3,0 [0,3–11,3]	1,5 [0,0–6,0]	0,390
ΔSHS >5, абс. число (%)	24 (38)	23 (42)	27 (42)	21 (27)	0,190
ΔSHS >10, абс. число (%)	16 (25)	16 (29)	18 (28)	12 (15)	0,196

3 года число таких больных составило 75,5%, через 5 лет – 77,6%. Исходно средние значения СС Шарпа, ОСЭ и ОСС составили 3,6±7,7, 1,7±4,5, 1,9±3,7, через 5 лет – 17,9±22,3, 6,9±9,5 и 11,0±15,4 соответственно. Однако, несмотря на изменения рентгенологической картины, у 90% пациентов отмечено улучшение функционального статуса. Исходно среднее значение индекса HAQ составило 1,3 (±0,7), к 5-му году наблюдения – 0,6 (±0,6).

Нам также удалось достичь существенного улучшения функционального статуса уже через 1 год наблюдения и сохранить его на популяционном уровне у большинства пациентов через 2, 3 и 4 года, что может соответствовать достаточно благоприятному функциональному прогнозу. Через 5 лет наблюдения отмечена некоторая прогрессия функциональных нарушений, медиана индекса HAQ возросла до 0,75 [0,125–1,125], что может быть обусловлено развитием к этому времени необратимых изменений в суставах. Это подтверждает выявленная нами положительная корреляционная взаимосвязь ОСЭ и индекса HAQ, которая усиливалась, начиная с 3-го года наблюдения (коэффициент корреляции 0,36–0,39; $p<0,05$).

М. J. Расо, Р. М. Welsing и соавт. [5] в результате 9-летнего наблюдения за больными ранним РА также установили, что в течение первых 6 лет более значимая корреляционная взаимосвязь наблюдалась между индексами DAS и HAQ, в то время как к 6-му году эрозивно-деструктивное поражение суставов (индекс Шарпа) привело к нарушению функционального статуса пациентов. Коэффициент корреляции (Пирсон) DAS–

HAQ исходно, спустя 3 года, 6 и 9 лет был равен 0,40, 0,40, 0,79, –0,02 соответственно, индекс Шарпа–HAQ – 0,15, 0,06, 0,75, 0,57.

В проведенном нами исследовании при сравнительной оценке темпов и степени рентгенологической прогрессии у обследованных установлено, что у больных с максимально выраженной рентгенологической динамикой спустя 5 лет был худший функциональный статус. Так, среднее значение индекса HAQ в данной группе составило 1,19±0,69, в группах с минимальной и умеренной прогрессией – 0,63±0,46 и 0,74±0,49 соответственно ($p<0,001$).

М. Chen, С. Bombardier и соавт. [22] в рамках исследования SONORA (*Study Of New-Onset Rheumatoid Arthritis*), в которое были включены 994 пациента с ранним РА (длительность менее 12 мес), разделили когорту на три группы в зависимости от характера рентгенологической прогрессии (индекс Шарпа): 1-я – отсутствие прогрессии (≤ 0); 2-я – незначительная прогрессия (0,1–3,4); 3-я – существенная прогрессия ($>3,4$). Ученые установили, что у пациентов 3-й группы спустя 2 года наблюдения выявлено более высокое среднее значение индекса HAQ – 0,93 (0,67) в отличие от группы, в которой не было отмечено отрицательной рентгенологической динамики и индекс HAQ был равен 0,74 (0,70). В целом же в общей когорте средние значения индекса HAQ исходно ($n=756$), через 1 год ($n=746$) и 2 года ($n=567$) составили 1,0 (0,73), 0,82 (0,71), 0,77 (0,72) соответственно. Значения индекса Шарпа в данных точках равнялись 5,49 (7,85), 6,38 (8,90) и 6,17 (8,65) соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Руководствуясь принципом тщательного контроля, в течение 1-го года лечения у большинства больных удастся добиться существенного снижения воспалительной активности РА и дальнейшей стабилизации его течения, сопровождающейся улучшением функционального статуса.

2. В течение всего срока наблюдения активность РА играет основную роль в формировании функциональных нарушений. Это подтверждает наличие стойкой положительной корреляционной взаимосвязи индексов DAS28 и HAQ.

3. Эрозивный процесс, несмотря на клиническое улучшение, продолжает распространяться. Однако при детальной оценке эрозивного компонента установлено, что у большинства пациентов структурные изменения имеют слабовыраженный характер, а значения индекса HAQ в течение первых 4 лет наблюдения сопоставимы с популяционными, что может свидетельствовать о благоприятном функциональном прогнозе. Влияние эрозивно-деструктивного процесса на развитие нарушений функционального статуса пациентов становится заметным к концу срока наблюдения, на фоне усиления корреляционной зависимости между индексами ОСЭ и HAQ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 Apr; 69(4):631-7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919.
- Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология* 2004; (1):8-14 [Karateev D.E. Basic trends and variability of rheumatoid arthritis evolution: long-term follow-up results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004; (1):8-14 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1375>.
- Nair S., Bijlsma J., Werf JHVD, et al. Disease activity as an important treatment target for rheumatoid arthritis direct and indirect effects on functional disability over the disease course and the influence of intensity of treatment. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(3):107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1840.
- Smolen J., Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthrit Res Ther* 2009; 11(1):204. DOI: 10.1186/ar2535. Epub 2009 Jan 30.
- Paco M.J., Welsing P.M., Anke M., van der Gestel A.M. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthrit Rheum* 2001; 44(9):2009-17. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L.
- Courvoisier N., Dougados M., Cantagrel A., et al. Disability and radiographic damage in the first 10 years of rheumatoid arthritis, a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(2):164.
- Van den Broek M., Driven L., Klarenbeek N.B., et al. Clinical and radiological outcomes of four disease activity driven treatment strategies: 8-year results of the BEST study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(3):106. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1837.
- Van der Kooij E., Klarenbeek N.B., Güler-Yüksel M., et al. A decrease in disease activity score (DAS) level is associated with a decrease in Health Assessment Questionnaire (HAQ) score, independent of follow-up duration, during 5 years of tightly controlled treatment: results from BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011 Jan; 70(1):168-71. DOI: 10.1136/ard.2010. Epub 2010 Nov 29.
- Van der Heijde D., Landewe R., van Vollenhoven R., et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1267-70.
- Scott D.L., Pugner K., Kaarela K., et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Feb; 39(2):122-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.122>.
- Bijlsma J.W., Weinblatt M.E. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007 Nov; 66(11):1409-10. DOI: 10.1002/acr.21984.
- Vermeer M., Kuper H.H., Moens H.J., et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthrit Care Res (Hoboken)* 2013 Aug; 65(8):1219-26. DOI: 10.1002/acr.21984.
- Grigor C., Carell H., Stirling A., et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004 Jul 17-23; 364(9430):263-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2).
- Schipper L.G., Vermeer M., Kuper H.H., et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis* 2012

- Jun; 71(6):845-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200274>. Epub 2011 Dec 30.
15. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Имамединова Г.Р. и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами. Научно-практическая ревматология 2010; (3):23-30 [Chichasova N.V., Kanevskaya M.Z., Imametdinova G.R., et al. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis in relation to the time after the initiation of basic anti-inflammatory drug therapy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2010;(3):23-30 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-439>.
 16. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Русск мед журн 2002;10(22):1009-10 [Nasonov E.L. Why early diagnostics and treatment of rheumatoid arthritis is necessary? Russkii meditsinskii zhurnal 2002;10(22):1009-10 (In Russ.)].
 17. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русск мед журн 2002; 10(6):294-301 [Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis from positions of evidential medicine: new recommendations. Russkii meditsinskii zhurnal 2002; 10(6):294-301 (In Russ.)].
 18. Каратеев Д.Е. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2003; (3):32-6 [Karateev D.E. Retrospective investigation of the results of long-term treatment with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2003; (3):32-6 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1357>.
 19. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? Br J Rheumatol 1995 Nov; 34(2):87-90.
 20. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M., et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002; 61(4):290-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.290>.
 21. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. 2009. С. 290-309.
 22. Chen M., Bombardier C., Li X., et al. Radiographic damage and radiographic progression are predictors for physical function: results from SONORA study. Ann Rheum Dis 2009; 68(3):223.
 23. Jayakumar K., Norton S., Dixey J., et al. Sustained clinical remission in RA: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. Rheumatology (Oxford) 2012 Jan; 51(1):169-75. DOI: 10.1093/rheumatology/ker250. Epub 2011 Nov 16.
 24. Marcusse I., Dirven L., Van der Broek M., et al. 10 years of treat-to-target therapy in RA patients (the BeSt study): clinical and radiographic outcomes. Ann Rheum Dis 2014; 73(2).
 25. Courvoisier N., Dougados M., Cantagrel A., et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthrit Res Ther 2008;10:106.
 26. Combe B., Cantagrel A., Goupille P., et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003 Nov; 30(11):2344-9.

Оценка качества жизни больных с протяженными стриктурами мочеточника специфической и неспецифической этиологии

О. Н. Зубань^{1,2}, С. Н. Скорняков¹, Л. В. Арканов¹, Б. И. Новиков¹

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург.
²ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье рассмотрены методы оценки «связанного со здоровьем качества жизни» (СЗКЖ; *health-related quality of life* – HRQL) – одного из новых критериев эффективности лечения различных заболеваний. Применение этих методов во фтизиоурологии до настоящего времени ограничено и полученные результаты представлены в единичных сообщениях.

Цель исследования. Повысить эффективность хирургического лечения больных туберкулезом почки с тотальным поражением мочеточника и качество их жизни.

Материал и методы. У 25 больных (14 мужчин, 11 женщин) изучены клиническое течение и результаты хирургического лечения протяженных или множественных стриктур мочеточника специфической (n=16) и неспецифической (n=9) этиологии. Для оценки СЗКЖ проведено анкетирование с помощью общего опросника SF-36/25 больных, перенесших кишечную пластику мочеточников, до операции и через 4–6 мес после нее.

Результаты. Для реконструкции у 23 больных (10 мужчин и 13 женщин) использовали подвздошную кишку, у 2 (2 мужчин) – червеобразный отросток. Отдаленные результаты лечения в сроки от 0,5 года до 3 лет изучены у 21 (84,0%) больного, осложнения выявлены у 3 (14,3%) больных: у 2 – пузырно-мочеточниковый рефлюкс и у 1 – прогрессирующая хроническая почечная недостаточность на фоне гиперхлоремического ацидоза. При оценке отдаленных результатов реконструктивных операций отмечено существенное улучшение СЗКЖ по всем показателям, особенно психического компонента здоровья – с $40,5 \pm 3,97$ до $50,4 \pm 2,9$ балла, жизненной активности – с $38,5 \pm 4,7$ до $53,8,0 \pm 3,2$ и ролевого функционирования – с $144,2 \pm 23,9$ до $189,7 \pm 23,5$ балла ($p < 0,05$).

Выводы. Кишечная пластика мочеточников при их протяженных сужениях туберкулезного и другого генеза является эффективным способом восстановления уродинамики в том случае, если невозможно использовать ткани органов мочевого тракта. Эти операции позволяют избавить пациентов от пожизненного наружного дренирования почек при сохранении их функции и существенном улучшении СЗКЖ больных.

Ключевые слова: качество жизни, стриктура мочеточника, илеопластика, аппендикопластика.

Quality of life of patients with extended strictures of ureter of specific and nonspecific etiology

O. N. Zuban, S. N. Skorniyakov, L. V. Arkanov, B. I. Novikov

Article presents methods of estimation of *health-related quality of life* (HRQL) as one of the new criteria of treatment efficacy in various diseases. Application of these methods in phtisiatric urology up to the present moment is limited and only sporadic publications depict received results.

Aim of investigation. To increase efficacy of surgical treatment of renal tuberculosis with total ureter involvement and to increase quality of life of these patients.

Material and methods. Clinical course and results of surgical treatment of 25 patients (14 men, 11 women) with extended or multiple ureter strictures of specific (n=16) and nonspecific (n=9) etiology were investigated. Overall 25 patients after intestinal ureter reconstruction were examined by general SF-36 questionnaire to study HRQL: prior to operation and in 4–6 months surgery.

Results. Ureter reconstruction was carried out by ileal graft in 23 patients (10 men and 13 women), in 2 (2 men) – by appendix. Remote treatment results were assessed within 0,5 to 3 years in 21 patients (84,0%), complications developed in 3 patients (14,3%): in 2 – vesicoureteral reflux and in 1 – progressing chronic renal failure on background of hyperchloremic acidosis. Considerable HRQL improvement by all parameters, especially by mental component of health – from 40,5±3,97 to 50,4±2,9 points, vitality – from 38,5±4,7 to 53,8,0±3,2 and role functioning – from 144,2±23,9 to 189,7±23,5 points (p<0,05) was marked at estimation of the remote results after reconstructive operations.

Conclusions. Intestinal reconstruction of ureters at extended strictures of tuberculous and other origin is effective way of restoration of urine flow in the case, when utilization of urinary tract tissues is impossible. These operations allow to free patients from lifelong external kidney drainage, preserving renal function and to improve HRQL substantially.

Key words: quality of life, stricture of ureter, ileoureteroplasty, appendicoureteroplasty.

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) — один из новых критериев эффективности лечения различных заболеваний, получивших в последнее время широкое распространение в странах с высоким уровнем развития медицины. КЖ — это интегральная характеристика физического, психического, эмоционального состояния и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [1, 2]. Для практических целей сформулировано понятие «*связанное со здоровьем качество жизни*» (СЗКЖ; *health-related quality of life* — HRQL). СЗКЖ охватывает опыт человека в широких пределах, включая ежедневные потребности, индивидуальные реакции на болезнь и действия, связанные с профессиональной деятельностью и личным благополучием [3, 4]. Традиционное медицинское заключение, сделанное врачом, и оценка КЖ, данная самим больным, составляют наиболее

полную и объективную характеристику состояния его здоровья [5–10]. В ряде случаев показано прогностическое значение КЖ, а сведения, полученные до лечения, могут дать врачу ценную информацию о возможном исходе заболевания при использовании данного метода терапии и таким образом помочь при выборе правильной стратегии лечения [2, 3]. Изучение СЗКЖ позволяет оценить влияние заболевания и лечения на все составляющие здоровья — физическое и психическое состояние, социальное функционирование [11–16].

Традиционно эффективность хирургических методов лечения оценивают в основном по таким показателям, как летальность, продолжительность пребывания в стационаре, послеоперационные осложнения, частота и выраженность различных расстройств жизнедеятельности организма, определяемых по результатам лабораторных и инструментальных исследований [7]. При

этом не учитывают, что для пациентов важнее реальное улучшение самочувствия и степень удовлетворенности жизнью в психоэмоциональном и социальном аспектах [3, 9, 10, 15, 17, 18]. Анализ так называемых субъективных показателей, включающих данные о симптомах болезней, отношении больного к своему самочувствию и функциональным возможностям, детально разработан, а их измерительные свойства четко обозначены [19, 20]. Именно поэтому под адекватностью медицинской помощи понимают необходимость достижения приемлемого для больного КЖ [WHOQOL Group, 1993].

Оценка КЖ — это новое малоизученное перспективное направление клинической медицины, дающее возможность более точно определить изменения в состоянии здоровья больных, выработать и научно обосновать наиболее рациональные подходы к их лечению и последующей реабилитации, а также изучить эффективность комплексного лечения на основе индивидуальной оценки самого пациента [1, 3, 6, 7, 18, 21–24].

В специальной литературе представлено большое количество методик оценки КЖ, среди которых общепринятыми являются опросники. «Инструменты» для оценки СЗКЖ могут быть общими и специальными, которые используют только при определенной болезни [25–27].

В настоящее время применяют более 400 общих и специальных опросников. Из наиболее распространенных общих опросников следует отметить разработанные в 70-е годы — «Quality of Well-Being (QWB) Index», «Sickness Impact Profile» (SIP), в 80-е — «Nottingham Health Profile» (NHP), «Quality of Life (QLI) Index» и в 90-е годы — «Short-Form Health Survey» (SF-36).

Наиболее распространенный опросник для оценки СЗКЖ — SF-36, который расценивают как «золотой стандарт» [14–16, 28]. Он представляет собой самостоятельно заполняемый пациентом опросник, состоящий из 11 разделов и включающий 36 пунктов, с помощью которого осуществляют количественную оценку СЗКЖ по многовопросным шкалам. Опросник SF-36 позволяет оценить удовлетворенность больного своим физическим и психическим состоянием, социальным функционированием, а также отражает самооценку степени выраженности болевого синдрома. Результаты тестирования представляют в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка соответствует более высокому КЖ.

Заполнение SF-36 занимает около 10 мин [14, 16, 22, 29].

Опросник SF-36 [14] был создан для того, чтобы оценивать общее здоровье, т.е. те его составляющие, которые не являются специфичными для определенных возрастных групп, заболеваний или программ лечения. Методика предназначена для изучения всех компонентов КЖ. В 1988 г. создана «экспериментальная» версия опросника, в 1990 г. — его «стандартная» форма, в 1998 г. — русскоязычная версия.

В настоящее время насчитывается более 40 тыс. публикаций по оценке КЖ в различных разделах медицины. В последние годы возрос интерес к изучению КЖ в хирургии [7, 8, 11, 17, 30, 31].

Изучению КЖ пациентов с урологическими заболеваниями посвящено более 10 тыс. публикаций, разработано более 70 методик для его оценки. Общепринятыми «инструментами», используемыми с этой целью, служат опросники, заполняемые больными до, во время и после лечения [9]. Наиболее изучено КЖ оперированных больных с онкоурологической патологией, в частности раком предстательной железы [29, 32–34].

А.А. Камалов и соавт. [33] для оценки КЖ больных после радикальной простатэктомии использовали шкалы МИЭФ, МКФ, госпитальную шкалу тревоги и депрессии. Полученные ими данные свидетельствовали о не всегда эффективном, с точки зрения пациента, лечении заболевания. Очевидно, что продолжительная выживаемость после онкоурологических операций может сочетаться с низким КЖ [35]. Для некоторых больных такой дисбаланс может иметь критическое значение при выборе метода лечения, нередко они приносят выживаемость в жертву КЖ [10]. В современных условиях влияние КЖ на принятие решения относительно метода лечения настолько велико, что многие исследователи считают клинические исследования хирургических заболеваний мочеполовой системы неполными без оценки КЖ [25].

А.И. Горелов и соавт. (2006) сравнили КЖ 30 пациентов, оперированных по поводу стриктур пиелоретерального сегмента с использованием традиционного и лапароскопического методов, путем оценки физического и психического компонентов здоровья. Для сравнения КЖ применен опросник «SF-36 Health Status Survey». Согласно полученным данным, намного менее значительные повреждения тканей при исполь-

зовании лапароскопического доступа по сравнению с таковыми в случае применения открытого доступа способствуют повышению КЖ.

А. Ю. Цуканов (2005) для оценки СЗКЖ больных с варикоцеле, оперированных с помощью эндоскопического доступа, использовал опросник CIVIQ. Результаты исследования свидетельствовали о высокой эффективности метода согласно субъективной оценке пациентов.

Во фтизиатрии изучение КЖ используют редко. Немногочисленные публикации на эту тему подтверждают целесообразность его включения в комплекс обследования больных туберкулезом лёгких для оценки результатов консервативного и хирургического лечения. V. K. Dhingra и S. Rajpal [36] провели сравнительный анализ показателей КЖ 59 пациентов, оперированных по поводу туберкулом и полостных образований в легких. КЖ оценивали с помощью опросника SF-36. Исследование продемонстрировало значимое улучшение всех составляющих КЖ больных туберкулезом легких при своевременном выполнении оперативного вмешательства в сочетании с химиотерапией. При оценке КЖ больных туберкулезом лёгких в различных стадиях активности в течение 3,5 лет отмечено улучшение параметров СЗКЖ на фоне антибактериальной терапии. При посттуберкулёзных нарушениях функции лёгких применен опросник «Severe Respiratory Insufficiency» (SRI), продемонстрировавший высокую специфичность и корреляцию полученных данных с результатами оценки КЖ с помощью опросника SF-36 [27].

В исследовании, проведенном D. Chamla (2005), с помощью опросника SF-36 изучено СЗКЖ 102 больных туберкулезом лёгких. Установлено, что все показатели КЖ до начала противотуберкулёзной терапии были снижены и постепенно возрастали на фоне лечения. Оценка СЗКЖ при туберкулезе лёгких рекомендована как дополнение к традиционным клиническим исследованиям. Отмечено, что КЖ всех мужчин, больных туберкулезом лёгких, может

быть оценено как низкое, отклонения более выражены при хроническом процессе [37, 38].

А. Е. Грабарник (2006) исследовал КЖ при оценке результатов лечения сопутствующей гинекологической патологии у больных туберкулезом лёгких с использованием модифицированной шкалы «Nottingham Health Profile» (NHP). Удельный вес женщин с низкими показателями КЖ вследствие снижения активности и выраженности эмоциональных реакций среди больных туберкулезом органов дыхания составил 31,0%, при сочетании его с патологией половых органов — 42,9%. Проведённое лечение способствовало значительному повышению КЖ почти у 90% женщин, больных туберкулезом органов дыхания и половых органов.

Проблеме исследования КЖ больных внелегочным туберкулезом посвящены единичные публикации [28, 31, 36, 39, 40]. Во фтизиоурологии применен адаптированный вариант международной шкалы оценки симптомов патологии нижних мочевых путей и связанного с этими симптомами КЖ [39, 40]. В доступной литературе имеются единичные сведения об изучении СЗКЖ больных нефротуберкулезом [41].

Изучение СЗКЖ с успехом применяют в различных областях медицины как один из достоверных методов оценки эффективности проводимого лечения. Использование этих методик во фтизиоурологии до настоящего времени ограничено и отражено в единичных сообщениях. Поиск новых тактических и технических решений в лечении больных с протяженными стриктурами мочеточника является предметом данного исследования.

Цель исследования — повышение эффективности хирургического лечения туберкулеза почки в сочетании с тотальным поражением мочеточника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования стали результаты хирургического лечения 25 больных с протя-

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Число больных, абс./%	Из них в возрасте (годы)				
		менее 30	31–40	41–50	51–60	более 60
Мужчины	14/56,0	1	2	4	4	3
Женщины	11/44,0	1	3	2	3	2
Всего ...	25/100,0	2/8,0	5/20,0	6/24,0	7/28,0	5/20,0

Таблица 2. Распределение больных по стадиям ХПН

Стадия ХПН	Число больных, абс./%
I	5/38,4
II	4/23,1
III	3/30,8
IV	1/7,7
Всего...	13/100,0

женными или множественными стриктурами мочеточника специфической (n=16) и неспецифической (n=9) этиологии, оперированных в урологических клиниках Уральского и Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, а также в ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы в 2005–2012 гг. Критерием включения в исследование служило наличие специфического поражения мочевыделительной системы и/или тотального поражения мочеточника специфической и неспецифической этиологии.

Среди больных с такими поражениями было 14 (56,0%) мужчин и 11 (44,0%) женщин в возрасте от 22 лет до 71 года (средний возраст 51,2±0,6 года). Данные о распределении больных по полу и возрасту приведены в табл. 1. Межгрупповых различий по полу и возрасту наблюдавшихся пациентов не выявлено (p>0,05).

Для анализа состояния почек и мочеточников использовано понятие «почечно-мочеточниковая единица», которая соответствует одной функционирующей почке и одному мочеточнику. Более чем у половины (51,1%) больных диагноз туберкулеза мочевых органов установлен на основании положительных результатов посевов мочи, гнойного отделяемого свищей, эякулята и операционного материала на микобактерии туберкулеза, у остальных нефротуберкулез верифицирован с помощью морфологического исследования интраоперационного материала и пробной терапии.

У всех больных на момент включения в исследование зарегистрирована активная фаза туберкулеза мочевой системы. Признаками активности считали наличие бацилловыделения и стерильной пиурии. Хирургическое лечение осуществляли только при отсутствии этих проявлений, что обычно достигалось проведением интенсивной противотуберкулезной терапии

в течение 1–2 мес после декомпрессии заблокированной почки.

Большинство больных оперированы при наличии сопутствующих, часто сочетанных заболеваний, среди которых доминировали болезни сердечно-сосудистой системы. Нередко (у половины больных) интеркуррентным заболеванием был хронический пиелонефрит.

У 13 (52,0%) больных специфическое поражение почек, нарушение уродинамики верхних мочевых путей (ВМП) и наличие сопутствующего пиелонефрита привели к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). ХПН классифицирована по 4 стадиям [Лопаткин Н. А., 1978]: латентная (I), компенсированная (II), интермиттирующая (III) и терминальная (IV). Критериями установления той или иной стадии ХПН служили уровень креатинина в крови, показатели клубочковой фильтрации и клинические проявления. Данные о распределении больных по стадиям ХПН до хирургического лечения отражены в табл. 2. Согласно этим данным, более чем у 1/3 пациентов была ХПН в латентной стадии, у 23,1% — в компенсированной, у 30,8% — в интермиттирующей, у 7,7% отмечена терминальная стадия нарушения функционирования почек.

Всем больным были проведены клинические, лабораторные, радионуклидные, рентгенологические, ультразвуковые, инструментальные и эндоскопические исследования. Один раз в 3–5 дней (по показаниям чаще) выполняли клинические анализы крови и мочи, подсчет форменных элементов в 1 мл мочи по методу Де-Альмейда — Нечипоренко. Неоднократно проводили бактериологическое исследование мочи на неспецифическую микрофлору, у 7 (28,0%) пациентов выделена патогенная неспецифическая микрофлора. По данным литературы, чаще всего возбудителями неспецифической мочевой инфекции при туберкулезе мочевой системы являются кишечная палочка, протей и стафилококк.

Оценку функционального состояния почек осуществляли на основании результатов комплекса исследований, включавшего определение концентрационной способности почек (проба Зимницкого), величины клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды (проба Реберга–Тареева), уровней креатинина (метод Поппера) и мочевины (исследование с диацетилмонооксидом) в сыворотке крови, осмолярности крови и мочи, клиренса осмотически активных веществ. Рассчитывали также уровни калия

и натрия (плазменная фотометрия), кальция (комплексометрический метод).

Всем больным проведены рентгенологические исследования: обзорная и экскреторная урография, нисходящая, восходящая и микционная цистография, обзорная рентгенография легких на аппарате «Medio 50 CP-N» фирмы «Philips» (Германия). Компьютерную томографию выполняли по строгим показаниям. Она позволяла с высокой точностью диагностировать заболевание, выявить пораженные регионарные лимфатические узлы, расширение мочеточника и собирательной системы почки.

Трансуретральное эндоскопическое исследование МП с использованием эндоскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) выполнено всем больным на заключительном этапе диагностики, оно стало составной частью диагностики туберкулеза мочевого пузыря и мочеточников. При подозрении на новообразование и/или туберкулезное поражение выполняли многофокусную биопсию пораженных участков мочевого пузыря [39, 40].

Для оценки нарушений функционирования почек использовали классификацию ХПН, предложенную академиком Н. А. Лопаткиным и профессором И. Н. Кучинским (1978), которая приведена ранее. Функции ВМП и почек больных оценивали по трехбалльной системе [42]: хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для реконструкции мочеточников у 23 больных (10 мужчин и 13 женщин) использовали подвздошную кишку, у 2 (мужчины) — червеобразный отросток. Замещение сегментом кишки одного мочеточника произведено у 21 больного, двух — у 4 пациентов. У 12 больных патологический процесс локализовался в тазовом отделе мочеточника, 10 из них потребовалась замена дистальной части одного мочеточника и 2 — двух мочеточников. Двум пациентам выполнена аппендикопластика средней трети мочеточника, одному из них в сочетании с замещением поясничного отдела лоскутом МП по Боари. Тотальное замещение мочеточника сегментом подвздошной кишки произведено у 13 пациентов: одностороннее — у 11, двустороннее — у 2.

В общем у 25 больных частично или полностью замещено кишечными сегментами 29 мочеточников. Более половины (16–55,2%) больных оперированы в связи с туберкулезным пора-

жением, значительно реже кишечную пластику производили по поводу повреждения мочеточника при выполнении предшествующих оперативных вмешательств (4–14,0%), нейромышечной дисплазии мочеточников (1), лучевых стриктур и облитераций ВМП (2), болезни Ормонда (2). Ятрогенные повреждения мочеточника возникли вследствие иссечения натечного абсцесса (у 1 больного), выполнения уретеролитотомии в средней трети (у 1), операции Боари (у 1), экстирпации матки (у 1).

Ранние осложнения после оперативного вмешательства зарегистрированы у 2 (8,0%) больных: у одного (4,0%) — некроз трансплантата и у одного (4,0%) — несостоятельность межкишечного анастомоза. В первом случае потребовались удаление кишечного трансплантата и наружное дренирование почки, во втором — ревизия органов брюшной полости, межкишечный реанастомоз и интубация кишечника зондом Эббота. После некроза трансплантата удалось восстановить естественный пассаж мочи, выполнив повторную уретероилеопластику, во втором случае — устранить перитонит и парез кишечника.

Отдаленные результаты лечения в сроки от полугода до 3 лет изучены у 21 (84,0%) пациента, при этом осложнения выявлены у 3 (14,3%) больных: у 2 — пузырно-мочеточниковый рефлюкс и у одного — прогрессирующая ХПН на фоне гиперхлоремического ацидоза, который был связан с тотальным замещением обоих мочеточников и мочевого пузыря в сочетании с одновременной цистоуретеропластикой.

При использовании подвздошной кишки для замещения МП в результате резорбции электролитов может развиваться гиперхлоремический метаболический ацидоз, который наиболее часто наблюдается при ХПН. В связи с этим нами изучены средние показатели кислотно-основного состояния и электролитного баланса крови в раннем послеоперационном периоде у 25 больных и через 6–12 мес у 21 больного. В течение первого месяца после энтероуретеропластики средний уровень калия составил $3,8 \pm 0,1$ ммоль/л, хлора — $107,2 \pm 2,3$ ммоль/л, дефицит оснований (BE) — $1,43 \pm 1,8$. Через 6–12 мес после операции эти показатели оставались стабильными: уровень калия $3,7 \pm 0,2$ ммоль/л, хлора $106,8 \pm 1,9$ ммоль/л, BE $2,15 \pm 1,9$.

Таким образом, использование для замещения мочеточника подвздошной кишки (отрезок длиной не более 40 см) не приводило к тяжелым

Таблица 3. Качество жизни больных нефротуберкулезом до и после операции (баллы)

Характеристики КЖ	До операции	После операции
Физическое функционирование	67,7±5,4	73,5±4,9
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием	144,2±23,9	189,7±23,5*
Интенсивность боли	36,9±5,2	61,1±4,4*
Общее состояние здоровья	35,5±5,1	49,2±3,1*
Жизненная активность	38,5±4,7	53,8±3,2*
Социальное функционирование	41,2±6,0	66,2±4,1*
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	156,9±23,9	209,9±18,0*
Психическое здоровье	40,5±3,97	50,4±2,9*

* Изменение изучаемого показателя достоверно ($p < 0,05$).

метаболическим и электролитным нарушениям. Благодаря широкому пузырно-кишечному анастомозу моча не застаивается в кишечном трансплантате, длительность контакта мочи с кишечным эпителием уменьшается. В таких условиях опасность резорбции мочи и, следовательно, развития метаболического ацидоза минимальна.

Для изучения КЖ 23 больных, перенесших кишечные реконструкции мочеточников, проведено их анкетирование с помощью общего опросника SF-36 до операции и через 4–6 мес после нее. Установлено, что до операции у пациентов с протяженными стриктурами мочеточников выявлены низкие показатели КЖ. При оценке отдаленных результатов лечения отмечено существенное улучшение КЖ по всем показателям, особенно психического компонента здоровья — с 40,5±3,97 до 50,4±2,9, жизненной активности — с 38,5±4,7 до 53,8±3,2 и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, — со 144,2±23,9 до 189,7±23,5 больных ($p < 0,05$; табл. 3).

Таким образом, кишечная пластика мочеточников при их протяженных сужениях туберкулезного и другого генеза является эффективным способом восстановления уродинамики при невозможности использовать ткани органов мочевой системы. Такие операции позволяют избежать пожизненного наружного дренирования почек, сохранив при этом их функции и существенно улучшив СЗКЖ пациентов. У них исходно выявляют низкие показатели СЗКЖ, которые в отдаленном периоде после кишечной реконструкции мочеточников значительно улучшаются, особенно существенно психический компонент здоровья, жизненная активность и ролевое функционирование, происходит стойкое снижение интенсивности болевого синдрома ($p < 0,05$).

В целом доказано, что при тотальном поражении мочеточника туберкулезом требуются его замещение кишечной трубкой при сохранном функционировании почки и выполнение нефроретерэктомии при его отсутствии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: ЭЛБИ; 1999. 140 с.
- Новик А. А. От концепции исследования качества жизни к теории принятия решения в клинической медицине. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни 2006; 7-8:20-36.
- Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издат. дом «Нева» — М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир; 2002. 320 с.
- Пушкарь Д. Ю., Дьяков В. В., Берников А. Н. Качество жизни — новая парадигма медицины. Фарматека 2005; 11:15-6.
- Коц Я. И., Либис Р. А. Качество жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 1993; 5:66-77.
- Шевченко Ю. Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении. Мед газета 2000; 53:6-7.
- Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Савенкова Н. Н. Перитонит: качество жизни пациентов после хирургического лечения. Хирургия 2004; 12:56-9.
- Шевченко Ю. Л. Информационная система исследования качества жизни в медицине / Ю. Л. Шевченко, А. А. Новик, Ю. Н. Федотов, Т. И. Ионова, А. В. Киштович. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни 2005; 5-6:4-9.
- Кильдебекова Р. Н., Ишметов Ю. Ш., Дмитриев А. В., Ишметов В. Ш. Качество жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, страдающих нефрогенной арте-

- риальной гипертензией, получающих гемодиализную терапию. Рос кардиол журн 2002; 5(37):60-5.
10. Jones P. W. Health status, quality of Life and compliance. *Eur Respir Rev* 1998; 56:243-6.
 11. Ветшев С. П., Крылов Н. Н., Шпаченко Ф. А. Изучение качества жизни пациентов после хирургического лечения. *Хирургия* 2000; 1:64-7.
 12. Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Петрова Н. Н., Варшавский С. Ю., Перепеч Н. Б. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2001; 1(4):148-51.
 13. Ware J. E. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. 2nd ed. Boston; 1977.
 14. Ware J. E., Sherburne C. D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-83.
 15. Ware J. E., et al. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. MA: Boston: Nimrod Press; 1993.
 16. Ware J. E., Kosinski M., Keller S. K. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1994.
 17. Кира Е. Ф., Рухляда Н. Н. Перспективы использования оценки качества жизни гинекологических больных. *Акуш и женск бол* 1999; XLVIII (1):30-4.
 18. Новик А. А. Принципы и методы исследования качества жизни в педиатрии / А. А. Новик, Н. П. Шибалов, Т. П. Никитина, Т. И. Ионова // Российская конференция «Педиатрия из IX в XXI век»: Сборник тезисов. СПб.; 2005. С. 144-5.
 19. Grimm R. H. Jr., Grinds G. A., Cutler J. A., Stewart A. L., et al. Relationships of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997; 157(6):638-48.
 20. Agevall S., Willkstrand J., Fagdeberg B. Stroke was predicted by dimensions of quality of life in treated hypertensive men. *Stroke* 1998; 29(11):2329-33.
 21. Сметаненко Т. В., Кобякова О. С., Огородова Л. М. и др. Контроль за качеством жизни больных тяжелой бронхиальной астмой. *Клин мед* 2006; 1:28-31.
 22. Bollinger M., et al. Translating health study questionnaires and evaluating them: the Quality of life a project approach. *International of Quality of life assessment. Clin Epidemiol* 1998; 51:913-23.
 23. Schumacher S. A., Naughton M. J. The international assessment of Health-related quality of life. Eds. S. A. Schumacher, R. Bergson. Oxford: Rapid Communications; 1995. P. 3-10.
 24. WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of life assessment (WHOQOL). *Quality life Res* 1993; 2:153-9.
 25. Conway K., Meer I. Cultural adaptation of Quality of Life instruments by MAPI Research institute. *News Letter Old* 1998; 20:4-5.
 26. Marquis P. Strategies for Interpreting Quality of Life Questionnaires. *News Letter Old* 1999; 22:3-4.
 27. Windisch W., Freidan K., Schuster B., Baumann H., Wiebel M., Mathis H., Peterman F. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(8):752-9.
 28. Афонин П. Н., Афонин Д. Н. Единая концепция диагностики туберкулёза позвоночника// Материалы научн. конф. «Биомедприбор-2000». СПб.; 2000.
 29. Киселёв Е. Н., Карелин М. И., Александров В. П. Качество жизни при раке предстательной железы. *Урология* 2006; 3:88-92.
 30. Крылов Н. Н. Качество жизни больных как проблема хирургической гастроэнтерологии. *Рос мед вести* 1997; 1:64-8.
 31. Сердобинцев М. С. Эффективность восстановительной хирургии туберкулёза тазобедренного и коленного суставов и её повышение с помощью методов реваскуляризации кости и перихондропластики: Автореф. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2003.
 32. Дашко А. А. Оценка качества жизни больных, перенесших радикальную простатэктомию. *Фарматека* 2005; 16:52-5.
 33. Камалов А. А., Хомерики Г. Г., Ефремов Е. А. и др. Качество жизни больных после радикальной простатэктомию. *Урология* 2005; 4:27-9.
 34. Albertson P. C., Aaronson N. K., Muller M. J., et al. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *J Urol* 1997; 49(2):207-16.
 35. Altwein J., Ekman P., Barry M., et al. How is quality of life in prostate cancer patients influenced by modern treatment? The Wallenberg Symposium. *J Urol* 1997; 49(Suppl. 4A):66-76.
 36. Dhingra V. K., Rajpal S. Health related quality of life (HRQL) scoring (DR-12 score) in tuberculosis — additional evaluative tool under DOTS. *J Common Dis* 2005; 37(4):261-8.
 37. Сухов В. М., Сухова Е. В. Некоторые особенности качества жизни больных туберкулёзом лёгких. *Пробл туб* 2003; 4:29-30.
 38. Dellborg C., Olofson J., Midge B., Caro O., Skoogh B. E., Sullivan M. Quality of life in patients with chronic alveolar hypoventilation. *Eur Respir J* 2002; 19(1):113-20.
 39. Зубань О. Н. Причины, диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у больных нефротуберкулёзом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПбНИИФ. СПб; 2002.
 40. Зубань О. Н., Ягафарова Р. К., Виноградова Т. И. Диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у больных нефротуберкулёзом. *Урология* 2006; 5:37-45.
 41. Волков А. А. Обструктивная уропатия у больных нефротуберкулёзом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2008. 22 с.
 42. Комяков Б. К. Предупреждение и коррекция органической обструкции дистальных отделов мочеточников при хирургическом лечении заболеваний мочевыводящих путей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 2000. 39 с.

Возможности коррекции кардиотоксических эффектов адреналина гибридными антиоксидантами в эксперименте

Е. В. Семенова, В. И. Инчина

ФГБОУ «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», кафедра фармакологии, г. Саранск

Цель исследования. Изучить кардиопротекторную активность новых производных 3-гидроксипиридина — гемисукцината, гемифумарата и ацетилцистеината 3-гидроксипиридина — при введении токсичных доз адреналина.

Материал и методы. Исследование выполнено на 45 половозрелых белых мышах. В ходе эксперимента животным внутримышечно вводили адреналин в токсичной дозе 10 мг/кг однократно. Изучаемые соединения вводили внутривентриально за 30 мин до моделирования. В ходе эксперимента проводили регистрацию электрокардиограммы во II стандартном отведении. Оценку эффективности соединений осуществляли с учетом времени наступления умеренной и выраженной брадикардии и асистолии.

Результаты. Установлено, что гемифумарат и гемисукцинат 3-гидроксипиридина, как и препарат сравнения мексидол, отдаляли наступление умеренной и выраженной брадикардии, а также увеличивали продолжительность жизни животных при введении гистотоксичных доз адреналина.

Выводы. Гемифумарат и гемисукцинат 3-гидроксипиридина обладают кардиопротекторной активностью, более выраженной у гемифумарата 3-гидроксипиридина.

Ключевые слова: производные 3-гидроксипиридина, адреналин, токсичные дозы.

Options of epinephrine cardiotoxicity treatment by hybrid antioxidants in mouse model

Ye. V. Semenova, V. I. Inchina

Aim of investigation. To study cardioprotective activity of new 3-hydroxypyridine derivatives: hemisuccinate, hemifumarate and acetylcysteinate of 3-hydroxypyridine at injection of epinephrine in toxic doses.

Material and methods. Original study was carried out in 45 mature white mice. Epinephrine in toxic dose of 10 mg/kg was injected to animals intramuscularly as single-dose bolus. Investigated compounds were injected intraperitoneally 30 min prior to modelling. During experiment electrocardiogram in the II standard lead was registered. Evaluation of agents efficacy was carried out according to terms of development of moderate bradycardia, severe bradycardia and asystoly.

Results. It was found, that hemifumarate and 3-hydroxypyridine hemisuccinate, as well as mexidol, that as used as a drug of comparison, caused delay in onset of moderate and severe bradycardia, and also increased life expectancy of animals after injection of histotoxic doses of epinephrine.

Conclusions. Hemifumarate and hemisuccinate of 3-hydroxypyridine possess cardioprotective activity, more prominent – at 3-hydroxypyridine hemifumarate.

Key words: 3-hydroxypyridine derivatives, epinephrine, toxic doses.

Гиперсекреция катехоламинов — один из основных патогенетических факторов риска развития *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) и их осложнений [1–3]. Адреналиновое повреждение проводящих путей и миокарда может играть ведущую роль в генезе внезапной кардиальной смерти, а также в усугублении коронарогенного повреждения миокарда при ишемии и инфаркте сердечной мышцы [4–7]. В последние годы увеличивается число пациентов с синдромом Такоубо, непосредственно связанным с токсическим действием высоких концентраций адреналина на апикальную зону миокарда с максимальной плотностью β -адренорецепторов [8–11]. Одним из важных компонентов терапии сердечно-сосудистой патологии являются препараты, оказывающие протективное действие на сердце в условиях гиперадреналинемии.

Одна из наиболее изученных групп фармакологических препаратов, широко применяемых в кардиологии, — β -адреноблокаторы, которые наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента имеют наиболее прочную доказательную базу в терапии ССЗ [12, 13]. При гиперкатехоламинемии, развивающейся на фоне различной патологии, β -адреноблокаторы оказывают фактически патогенетическое действие и их рассматривают как препараты выбора. Однако применение этих препаратов в клинике лимитировано из-за ряда противопоказаний. Кроме того, острая блокада β -адренорецепторов на фоне гиперсекреции адреналина может усугубить ишемию и повреждение сердца.

Неблагоприятные последствия в большей степени ассоциированы с применением неселективных β -адреноблокаторов, которые способны блокировать рецепторы коронарных сосудов, препятствуя реализации вазодилатирующего действия адреналина, однако применение селективных β -адреноблокаторов в высоких дозах также может представлять потенциальную опасность, хотя и менее значительную, поскольку селективность относительна и утрачивается с увеличением дозы. Так, в ряде исследований показано,

что при стрессиндуцированной кардиомиопатии Такоубо β -адреноблокаторы следует применять с осторожностью в связи с риском усугубления нарушения сократимости миокарда [14]. В то же время в опубликованном недавно метаанализе отмечено, что β -адреноблокаторы, а также блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины и ацетилсалициловая кислота не оказывают влияния на риск развития и течение стрессиндуцированной кардиомиопатии Такоубо [15]. В связи с этим актуален поиск новых максимально безопасных лекарственных средств с патогенетическим механизмом действия в условиях гиперкатехоламинемии.

При воздействии токсичных доз адреналина происходит активация перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов, нарушается работа Na-, K- и Ca-АТФаз, повреждаются мембраны митохондрий кардиомиоцитов, что вызывает значительное снижение энергетического обеспечения клеток. Все описанные нарушения в итоге приводят к гибели кардиомиоцитов [16–18]. В ряде исследований также показано, что на фоне воздействия токсичных доз адреналина возникает β_2 -АР-Gi-ассоциированный отрицательный инотропный эффект, оказывающий негативное влияние на кровоток в коронарном русле и гемодинамику в целом [10, 11]. Однако причины и патогенетические механизмы этого явления не совсем ясны, возможно, оно объясняется описанными выше ультраструктурными процессами, связанными с активацией перекисного окисления липидов.

С учетом описанных патогенетических изменений в кардиомиоцитах кардиопротекторным потенциалом могут обладать гибридные антиоксиданты, оказывающие энергообеспечивающее действие и дающие выраженный мембранопротекторный эффект. Экспериментально и клинически было установлено, что гибридные антиоксиданты из группы производных *3-гидроксипиридина* (З-ГП) обладают антиоксидантной, мембранопротекторной и энергообеспечивающей активностью [20–25] и могут быть использованы

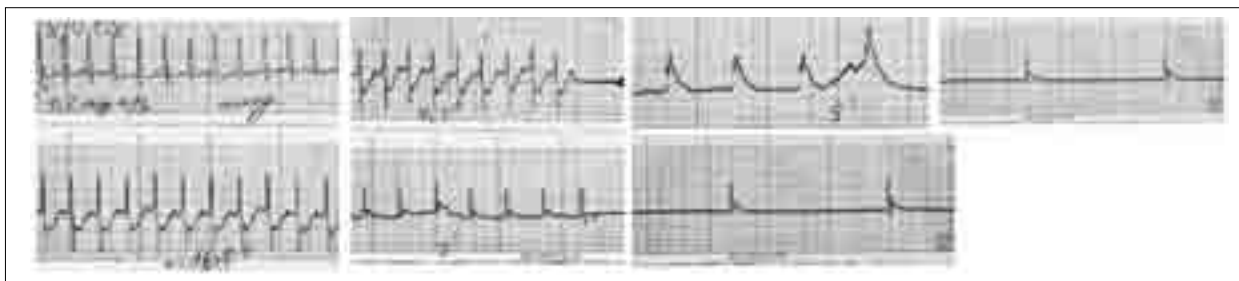


Рис. 1. ЭКГ мыши из контрольной группы: исходная и через 30 с, 1, 3, 5, 7 и 10 мин после введения адреналина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг. Скорость движения ленты 100 мм/с.

в качестве патогенетической терапии при воздействии на миокард токсичных доз адреналина.

Цель настоящей работы — изучение кардиопротекторной активности новых производных 3-гидроксипиридина при введении токсичных доз адреналина. Исследуемые соединения — гемисукцинат и ацетилцистеинат 3-гидроксипиридина — синтезированы в ИБХФ им. Н. П. Эмануэля РАН, гемифумарат 3-гидроксипиридина — в МГУ им. Н. П. Огарева.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 45 половозрелых белых мышах обоего пола массой 18–20 г, которым внутримышечно вводили адреналина гидрохлорид в дозе 10 мг/кг однократно. Животных разделили на группы по 9 мышей в каждой: 1-я группа — контрольная; животным, включенным во 2-ю группу, за 30–40 мин до моделирования внутрибрюшинно вводили препарат сравнения — мексидол (сукцинат 3-ГП) в дозе 50 мг/кг, мышам, составившим 3–5-ю группы, — исследуемые соединения (гемисукцинат, гемифумарат и ацетилцистеинат 3-ГП) в дозе 50 мг/кг соответственно. Подопытных животных наркотизировали уретаном, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». В ходе опыта проводили регистрацию *электрокардиограммы* (ЭКГ) во II стандартном отведении: исходные параметры ЭКГ до введения адреналина, через 30 с после введения указанной дозы адреналина и далее через 2–3 мин до 30-й минуты (либо до наступления асистолии). Следует отметить, что в течение всего эксперимента животные дышали самостоятельно. Оценку эффективности соединений проводили с учетом времени наступления умеренной и выраженной брадикардии и асистолии.

Для светоскопического исследования использовали образцы миокарда подопытных животных, из которых изготавливали срезы толщиной

5–6 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

Значимость различий сравниваемых величин определяли на основании t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы адреналин в первые минуты после введения вызывал развитие начальной легкой (снижение *частоты сердечных сокращений* [ЧСС] на 10% от исходной) либо умеренной (на 30%) брадикардии или брадиаритмии, сменявшейся нормо- или слабо-выраженной тахисистолией с постепенным снижением ЧСС и развитием выраженной брадикардии (на 50%) к 10–12-й минуте эксперимента (см. таблицу; рис. 1).

У части животных на 3–5-й минуте на ЭКГ фиксировали преходящие ишемические изменения (элевация либо депрессия сегмента *ST* более чем на 1 мм). У всех животных регистрировали постепенное удлинение сегмента *PQ*, что свидетельствовало о нарушении проведения импульса по атриовентрикулярному узлу. Смерть через асистию фиксировали к 15-й минуте эксперимента у 45% животных контрольной группы, к 23-й минуте у 100%. Реже наблюдалась смена синусового ритма фибрилляцией в первые 5–7 мин эксперимента. На вскрытии обнаруживали макроскопически интактное сердце, отек легких, вероятно, развившийся вследствие острой левожелудочковой недостаточности.

Введение токсичных доз адреналина подопытным животным, предварительно получившим препарат сравнения — мексидол, также приводило к развитию относительной брадикардии в первые минуты эксперимента, но затем происходило восстановление сердечного ритма с прежней частотой, снижение ЧСС на 30% фиксировали к 10-й минуте, на 50% — к 20-й, аси-

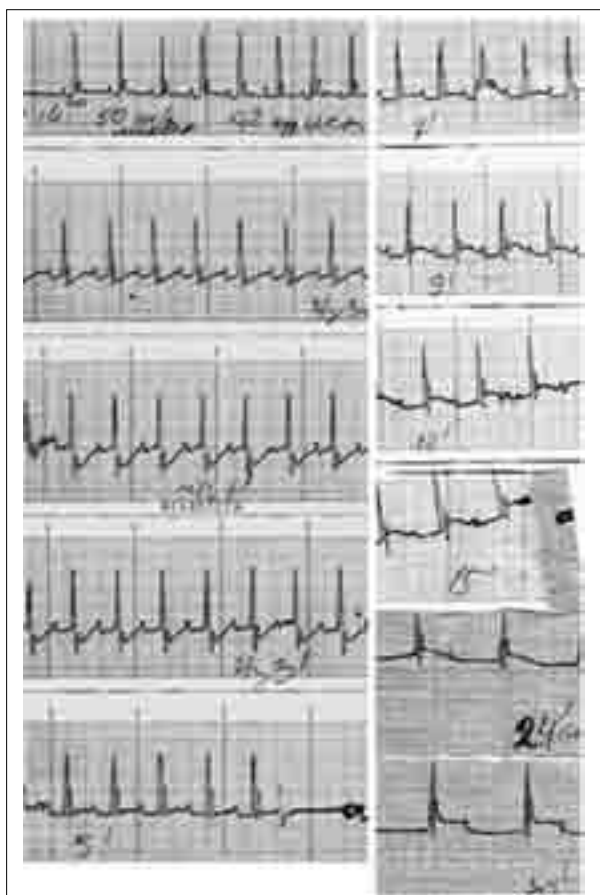


Рис. 2. ЭКГ мыши из группы животных, предварительно получивших мексидол в дозе 50 мг/кг: исходная и через 30 с, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 24 и 30 мин после введения адреналина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг. Скорость движения ленты 100 мм/с.

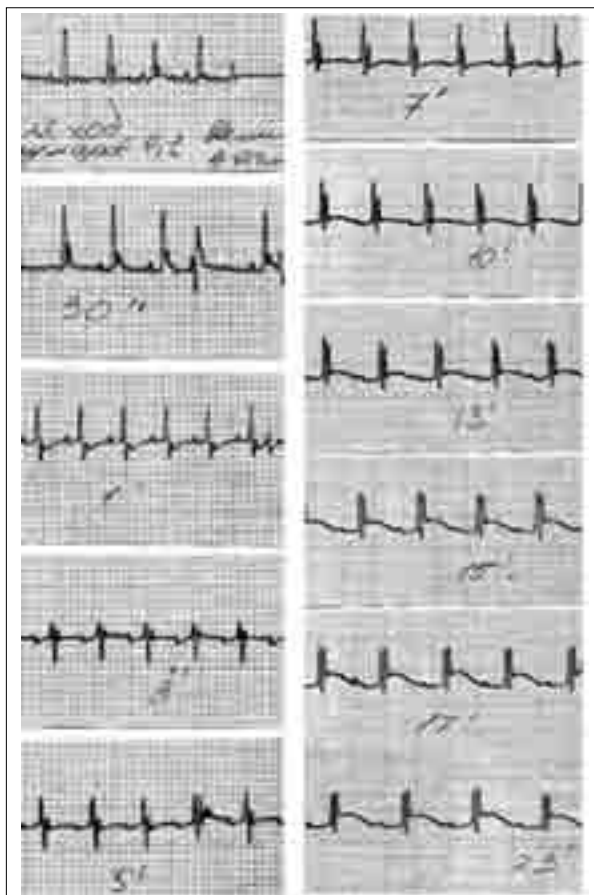


Рис. 3. ЭКГ мыши из группы животных, предварительно получивших гемифумарат 3-гидроксипиридина в дозе 50 мг/кг: исходная и через 30 с, 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 17 и 23 мин после введения адреналина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг. Скорость движения ленты 100 мм/с.

Влияние гемисукцината, гемифумарата и ацетилцистеината 3-гидроксипиридина и препарата сравнения мексидола на время наступления брадикардии и асистолии у белых мышей при введении токсичных доз адреналина

Серии опытов	Время развития относительной брадикардии, мин			Время развития асистолии, мин
	начальной (-10%)	умеренной (-30%)	выраженной (-50%)	
Контроль	2,8±0,8	6,7±1,3	11,4±2,6	20,5±2,6
Мексидол в дозе 50 мг/кг	2,4±1,2*	9,8±2,7	21,5±3,7	38,3±2,5*
Гемифумарат 3-ГП в дозе 50 мг/кг	0,6±0,1	13,2±3,7*	23,2±2,1*	41,7±4,1*
Гемисукцинат 3-ГП в дозе 50 мг/кг	1,6±0,7	7,1±1,8	17,0±3,5	30,1±4,6*
Ацетилцистеинат 3-ГП в дозе 50 мг/кг	0,6±0,1	3,7±1,6	9,4±4,3	28,1±6,6

* $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе.

столию — к 40-й минуте (рис. 2). Таким образом, введение препарата сравнения способствовало увеличению продолжительности жизни подопытных животных почти в 2 раза.

У животных, получавших гемифумарат 3-ГП, начальное снижение ЧСС на 10% отмечалось на 30-й секунде после введения адреналина, появление умеренной брадикардии регистрировали

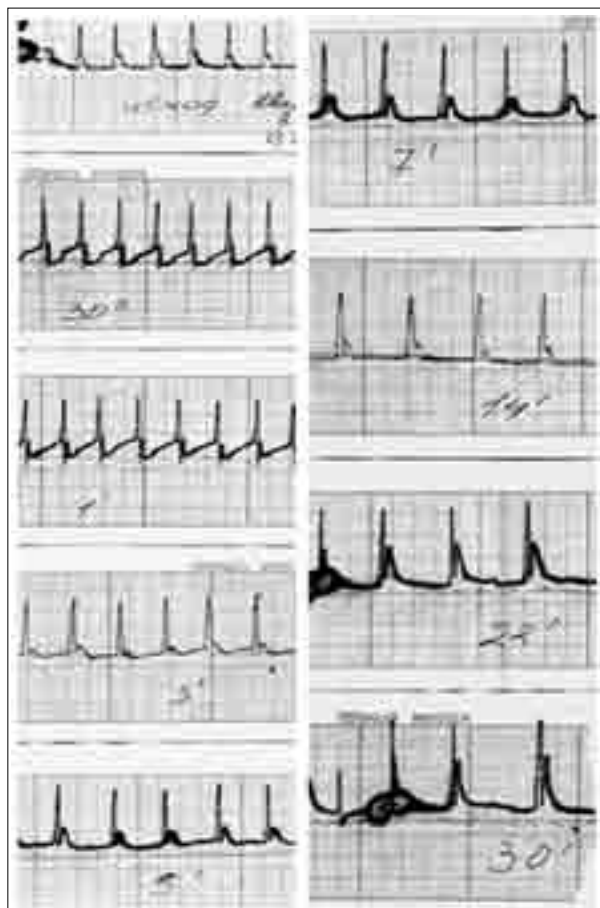


Рис. 4. ЭКГ мыши из группы животных, предварительно получивших ГП-2 в дозе 50 мг/кг: исходная и через 30 с, 1, 3, 5, 7, 14, 22 и 30 мин после введения адреналина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг. Скорость движения ленты 100 мм/с.

к 12–15-й минуте, выраженной — к 22–25-й, асистолии — к 40-й минуте (рис. 3). Следует отметить, что у 30% животных данной группы не произошло перехода брадикардии в асистолию и летальность составила не 100%, как в остальных группах, а 70%.

В группе животных, получавших гемисукцинат 3-ГП, не выявлено достоверных отличий от группы контроля по времени наступления относительной брадикардии, тогда как по времени развития асистолии, которую фиксировали в среднем на 10 мин позднее, чем у контрольных животных, различия были достоверны (рис. 4).

Введение ацетилцистеината 3-ГП не способствовало увеличению периода времени до наступления брадикардии, хотя асистолию фиксировали на 8 мин позднее, чем у контрольных животных, однако эти различия были статистически недостоверны. Неблагоприятным факто-

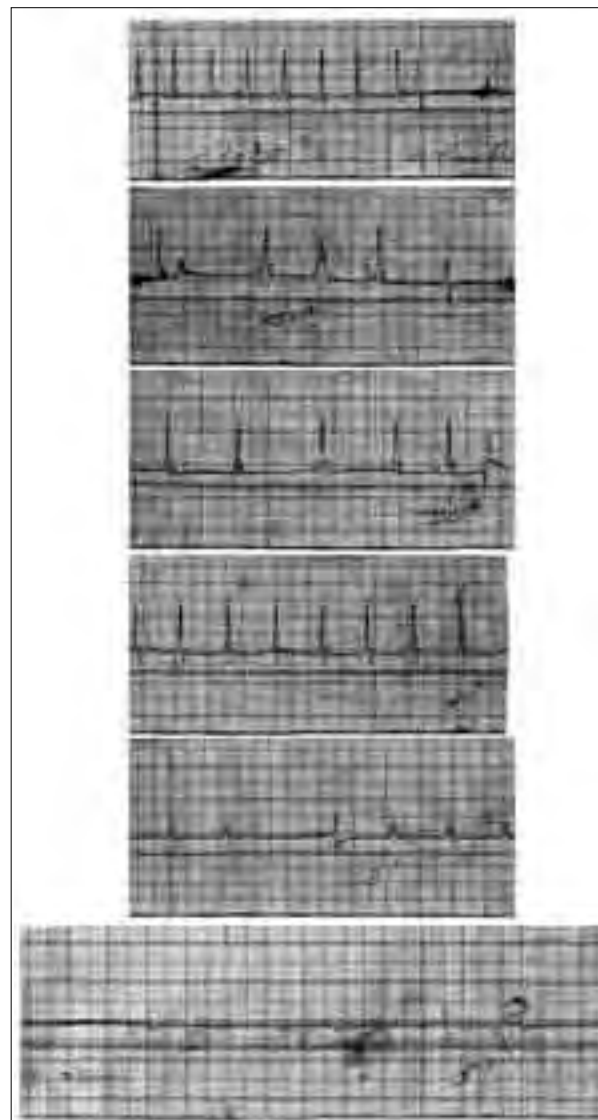


Рис. 5. ЭКГ мыши из группы животных, предварительно получивших ГП-4 в дозе 50 мг/кг: исходная и через 30 с, 1, 3 и 5 мин после введения адреналина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг. Скорость движения ленты 100 мм/с.

ром можно считать тенденцию к более частой, чем в других группах, регистрации фибрилляции желудочков на фоне введения данного соединения (рис. 5).

При гистологическом исследовании препаратов миокарда подопытных животных установлено отсутствие признаков некроза и участков ишемии, что соответствовало времени наступления смерти. Все зафиксированные изменения были минимально выраженными как в группе контроля, так и в группах животных, получавших исследуемые соединения. Очевидно, повреждения клеток происходили на ультраструктурном

уровне, поэтому с помощью использованного метода окрашивания и светоскопического исследования выявить их не удалось.

Таким образом, введение адреналина в гистотоксичных дозах приводило к смерти животных, по характеристикам схожей с внезапной кардиальной смертью. В течение 1–2-й минуты после введения адреналина на ЭКГ отмечалось снижение ЧСС на 10–20% от исходного значения, что, вероятно, связано с рефлекторной активацией центра блуждающего нерва в ответ на вазоконстрикцию, вызванную адреналином, вследствие активации α -адренорецепторов сосудов. В дальнейшем превалировали β -адренергические эффекты, проявлявшиеся тахикардией, с чем было связано повышение потребности миокарда в кислороде, поскольку расширение коронарных сосудов не обеспечивало достаточный кровоток в миокарде. Данную ситуацию усугубляло прямое токсическое действие адреналина на кардиомиоциты, выражавшееся в развитии тканевой гипоксии, обусловленной повреждением митохондрий.

Описанные выше нарушения обуславливают возникновение проходящих ишемических изменений на ЭКГ. В таких условиях развивающую затем брадикардию можно считать защитным механизмом, и действительно, как правило, ЭКГ-признаки ишемии исчезали с появлением брадикардии. В части случаев проходящую ишемию не фиксировали, изначально с первых минут после введения адреналина отмечалась нарастающая АВ-блокада с соответствующим удлинением интервала $P-Q$ на ЭКГ и развитием брадикардии. Необратимые изменения в кардиомиоцитах в итоге приводили к остановке сердца через асистолию. Фибрилляции желудочков, которую регистрировали значительно реже, не предшествовало появление признаков ишемии на ЭКГ, что свидетельствует о преимущественном поражении проводящей системы сердца и подтверждает известный факт наибольшей чувствитель-

ности клеток проводящей системы миокарда к токсическому действию катехоламинов, что в свою очередь объясняет появление АВ-блокады и других нарушений ритма и проводимости.

ВЫВОДЫ

Установлено, что гемифумарат и гемисукцинат 3-ГП, как и препарат сравнения — мексидол, отдаляли развитие умеренной и выраженной брадикардии, а также увеличивали продолжительность жизни животных при введении гистотоксичных доз адреналина, причем гемисукцинат 3-ГП уступал по данным характеристикам препарату сравнения, а гемифумарат 3-ГП превосходил его. Кроме того, гемифумарат 3-ГП способствовал снижению летальности подопытных животных на данной модели со 100 до 70%. Кардиопротективных свойств у ацетилцистеината 3-ГП на данной модели не выявлено. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гемифумарат 3-ГП, мексидол и в меньшей степени гемисукцинат 3-ГП проявляют кардиопротекторную активность при введении токсичных доз адреналина.

Применение подобных кардиопротекторных препаратов в клинической практике с профилактической целью позволило бы увеличить продолжительность оказания эффективной первичной кардиологической помощи на догоспитальном этапе при сердечно-сосудистых катастрофах, патогенетически связанных с гиперкатехоламинемией.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на небольшой группе лабораторных животных с использованием экспериментальной модели и может не полностью отражать эффект изучаемых препаратов у человека. Кроме того, авторы в ходе эксперимента не проводили УЗИ сердца, которое могло бы повысить информативность исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cas L.D., Metra M., Nodari S., et al. Stress and ischemic heart disease. *Cardiologia* 1993; 38(12, Suppl. 1):415-25.
2. Remme W.J. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19:62-71.
3. Roy C. Ziegelstein. Acute Emotional Stress and Cardiac Arrhythmias. *JAMA* 2007; 298:324-9.
4. Меерсон Ф.З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца. Часть I. *Кардиология* 1993; 4:50-9.
5. Сисакян С.А., Красников Н.С., Сисакян А.С. и др. Феномен предотвращения острого адреналинового некроза миокарда искусственной вентилицией легких в эксперименте. *Рос кардиол журн* 2007; 1:71-3.
6. Laky D., Constantinescu S., Filipescu G., et al. Morphophysiological studies in experimental

- myocardial stress induced by isoproterenol. Note II. The cardioprotector effect of magnesium ascorbate. *Morphol Embryol (Bucur)* 1984; 30(1):55-9.
7. Pacifico A., Henry P.D. Structural pathways and prevention of heart failure and sudden death. *Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(7):764-75.
 8. Primetshofer D., Agladze R., Kratzer H., et al. Tako-Tsubo syndrome: an important differential diagnosis in patients with acute chest pain. *Wien Klin Wschr* 2010; 122(1-2):37-44.
 9. Madias J.E. Further validation of the epinephrine pathophysiology rat model of Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2013; 168 (3):1737-8. Doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.003. Epub 2013 Jul 3.
 10. Lyon A.R., Rees P.S., Prasad S. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(1):22-9.
 11. Paur H.1., Wright P.T., Sikkil M.B. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126(6):697-706. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112. 111591. Epub 2012 Jun 25.
 12. Beta-blockade in heart failure. Key Issues and Concerns. *CBC Oxford* 1996:55.
 13. Freemantle N., Cleland J., Young P., et al. β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999; 18:1730-7.
 14. He J. Q., et al. Crosstalk of beta-adrenergic receptor subtypes through Gi blunts betaadrenergic stimulation of L-type Ca^{2+} channels in canine heart failure. *Circ Res* 2005; 97:566-73.
 15. Santoro F.1., Ieva R., Musaico F., et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014; 37(7):434-9.
 16. Ceremuzyński L., Barcikowski B., Lewicki Z., et al. Stress-induced injury of pig myocardium is accompanied by increased lipid peroxidation and depletion of mitochondrial ATP. *Exp Pathol* 1991; 43(3-4):213-20.
 17. Ishizawa M., Mizushige K., Noma T., et al. An antioxidant treatment potentially protects myocardial energy metabolism by regulating uncoupling protein 2 expression in a chronic beta-adrenergic stimulation rat model. *Life Sci* 2006; 78(25):974-82.
 18. Khanna D., Kan H., Failing C., Jain A. C., Finkel M.S. Emotional stress and reversible myocardial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* 2006; 6(3-4):183-98.
 19. Meerson F.Z., Kagan V.E., Golubeva L. Iu., et al. Prevention of stress-induced and hypoxic heart lesions by means of an antioxidant ionol. *Kardiologia* 1979; 8:108-11.
 20. Смирнов Л.Д. Структура, фармакологические свойства и медицинское применение гетероароматических антиоксидантов. Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты. М.: Химия; 2005. С. 102-29.
 21. Замотаева М.Н., Чаиркин И.Н., Инчина В.И., Дроздов И.А. Экспериментальное обоснование применения мексидола и 3-оксипиридина фумарата при хроническом повреждении миокарда. *Бюл экспер биол и мед* 2013; 2:176-8.
 23. Семенова Е.В. Возможности фармакологической коррекции гепатопатии и нарушений жирового обмена при сахарном диабете 1-го типа. *Эксперимент и клин гастроэнтерол* 2009; 6:138-42.
 24. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия. *Психофармакол и биол наркология* 2001; 1:2-12.
 25. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Телешова Е.С., Ларенцова Л.И., Незнамов Г.Г. др. Антистрессорные эффекты антиоксиданта мексидола и его аналогов в экстремальных ситуациях. *Таврический журн психиатрии* 2002; 6(2):73-4.