

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

**Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова**

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СОМАТИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ
ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ
АЭС: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА**

Цикл лекций

Санкт-Петербург
2009

Алексанин С.С. (ред.) Современные медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика. Цикл лекций. ФГУЗ ВЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС России. - СПб.: Политехника-сервис. – 2009 г.- 213 с.

Настоящий цикл лекций разработан ведущими специалистами ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России в ходе выполнения практической работы «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях» в рамках «Программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006-2010 годы», утвержденной постановлением Совета Министров Союзного государства от 26 сентября 2006 г. № 33 (государственный контракт №23/СБР от 02.07.2009 г.).

Научный руководитель работы: заслуженный врач РФ доктор мед.наук профессор Алексанин С.С., ответственные исполнители: доктор мед.наук Тихомирова О.В., доктор мед.наук доктор психол.наук профессор Рыбников В.Ю., заслуженный врач РФ канд.мед.наук Листопадов Ю.И.

Лекции предназначены для врачей и специалистов многопрофильных медицинских учреждений, осуществляющих диагностику, лечение и реабилитацию участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Они также могут использоваться в учебном процессе при подготовке, переподготовке и усовершенствовании врачей терапевтов, клинических радиологов, эндокринологов, неврологов, специалистов в области функциональной диагностики и клинической лабораторной диагностики.

Рецензенты:

БАРЧУКОВ В.Г., заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук профессор (Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России);

ЭМАНУЭЛЬ В.Л., доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова);

РОЖКО А.В., кандидат медицинских наук (Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Республика Беларусь, Гомель)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Лекция 1. Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Патогенез, диагностика и лечение.....	4
Лекция 2. Эректильная дисфункция и андрогенный дефицит у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Распространенность. Диагностика. Возможность коррекции.....	33
Лекция 3. Остеопороз у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (клиника, патогенез, современные методы диагностики, лечения и профилактики).....	48
Лекция 4. Диагностика и лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	67
Лекция 5. Ранняя диагностика и профилактика злокачественных образований слизистой оболочки пищевода, желудка и кишки у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	81
Лекция 6. Функциональная активность слизистой оболочки желудка как критерий эффективности эрадикационной терапии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	104
Лекция 7. Молекулярно-генетические методы в диагностике и лечении соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	118
Лекция 8. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольного стеатогепатита у больных – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	138
Лекция 9. Клинико-иммунологическая характеристика и новые подходы к диагностике и лечению аутоиммунного панкреатита у больных - ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС...	156
Лекция 10. Иммунологические критерии аутоиммунных заболеваний ЖКТ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	169
Лекция 11. Особенности бронхолегочной патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки.....	184

Лекция 1. Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Патогенез, диагностика и лечение

Авторы: Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Дрыгина Л.Б., Цветкова М.В., Юшкевич Е.В.

Большая часть (около 55%) случаев смерти в России связана с болезнями сердца и сосудов, причем по уровню общей смертности наша страна значительно опережает все европейские страны (данные Всемирной организации здравоохранения). На этом неблагоприятном фоне выделяется проблема заболеваемости и смертности в особой субпопуляции россиян – ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС.

подавляющее большинство людей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), в частности, принимавших участие в ее ликвидации («ликвидаторы»), страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно артериальной гипертензией и атеросклерозом, их клиническими проявлениями и осложнениями, преждевременно умирают в результате них. По данным Минздравмедпрома РФ (1999) заболеваемость ликвидаторов в 4 раза выше, чем у мужского населения России. Заболеваемость патологией системы кровообращения у них лишь за последние 10 лет выросла более чем в 3 раза (ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России, 2005).

Ликвидаторы оказались значительно более подвержены эпидемии сердечно-сосудистых болезней, чем люди, не перенесшие радиационную травму и другие неблагоприятные для здоровья влияния аварии на ЧАЭС. Для того, чтобы эффективно противостоять эпидемической опасности сердечно-сосудистых заболеваний, рационально планировать меры профилактики и лечения, необходимо ясно понимать фундаментальные закономерности развития патологии и обстоятельства, их ускоряющие.

Можно выделить две принципиально важные группы внутренних причин и механизмов для развития типичных заболеваний сердечно-сосудистой системы, и, в конце концов, приводящих к смерти, в основном связанной с инфарктом миокарда или мозговым инсультом. Это физическое повреждение сосудистой системы в связи с повышенным артериальным давлением (артериальная гипертензия), а у ЛПА – и лучевым повреждением сердечно-сосудистой системы и ее химическое повреждение избыточными концентрациями агрессивных компонентов крови (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия).

Углубленный анализ проблемы заболеваемости этих людей, проведенный во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, подтвердил значительное неблагоприятное влияние на их здоровье комплекса факторов, связанных с участием в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Было установлено, что полученная ЛПА доза внешнего облучения оказала умеренное негативное воздействие, вызвав прирост сердечно-сосудистой заболеваемости. Наряду с этим весьма неблагоприятно сказался комплекс факторов, связанных с участием в ликвидации последствий аварии: продолжительный

психоэмоциональный стресс, последующие психические и психосоматические дефекты, взаимно отягощающие сопутствующие заболевания, социальные издержки. Особенно сильно эти факторы воздействовали в 1986 году.

За прошедшие с того времени десятилетия многие ЛПА приобрели и типичные возрастные факторы риска, среди них наиболее часто – так называемый сердечно-сосудистый метаболический синдром. В его происхождении и прогрессировании существенную роль играют дефекты образа жизни – гиподинамия, неправильное питание, курение, наряду с генетической предрасположенностью и комплексом упомянутых специфических факторов.

Метаболический синдром является широко распространенным сочетанием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем развитие этого синдрома можно активно предотвращать, что и является наиболее существенной частью профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Эволюция представлений о метаболическом синдроме

Еще в 20-е годы прошедшего века выдающийся русский, советский клиницист Г.Ф. Ланг отметил частое сосуществование и тесную связь артериальной гипертензии с ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой. Это взаимодействие изучалось и подчеркивалось в трудах его учеников и последователей, в частности А.Л. Мясникова. Аналогичных взглядов придерживался и другой выдающийся отечественный клиницист Е.М. Тареев.

Специальный термин, обозначающий сочетание названных болезненных явлений предложил немецкий ученый М. Hanefeld и соавторы в 1981 г. - "метаболический синдром". Этот термин «прижился», стал наиболее употребительным в целом ряду синонимов (метаболическая триада или трисиндром, полиметаболический синдром, синдром "изобилия" и т.д.). Пожалуй, надо отметить еще один, часто используемый и образный термин-синоним - «смертельный квартет», предложенный N. Kaplan, 1989. Сам этот термин подчеркивает, что сочетание четырех морбидных факторов резко увеличивает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1988 г. G. Reaven впервые выдвинул гипотезу о том, что нарушения, объединенные рамками метаболического синдрома, связаны единым происхождением с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией как с первичным патогенетическим явлением, а также отметил важность описанных изменений для развития атеросклероза. Абдоминальное ожирение Reaven поначалу не отнес к числу обязательных признаков синдрома. Однако N. Kaplan в 1989 г., подметив «смертельный квартет», определил абдоминальное ожирение, наряду с нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией, в качестве существенной составляющей синдрома. В дальнейшем и Reaven, и многие другие исследователи подтвердили тесную

связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, другими гормональными и метаболическими нарушениями, которые в большинстве своем являются факторами риска развития сахарного диабета 2 типа и атеросклеротических заболеваний. Появляется новый термин - "синдром инсулинорезистентности".

Распространенность метаболического синдрома

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром (МС) как «пандемию XXI века». В разных странах мира распространенность метаболического синдрома колеблется от 10 до 60% в популяции. В России, по данным, впервые полученным сотрудниками государственного научного центра Профилактической медицины Мамедовым М.Н. и соавт. (2007), этот показатель составляет около 20%. В то же время в выборке больных, ликвидаторов аварии на ЧАЭС, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, частота метаболического синдрома составляет около 75%. То есть не вызывает сомнений, что это патологическое состояние явно преобладает среди пациентов с начальными и, тем более, с развернутыми формами болезней сердца и сосудов.

Определение понятия

Совершенно очевидно, что с течением времени назрела необходимость унифицировать терминологию и само определение понятия, в которое разные авторитетные исследователи вкладывали близкий, но не вполне идентичный смысл. Впервые официальное определение метаболического синдрома, выработанное на основе консенсуса, было предложено группой экспертов Всемирной организации Здравоохранения в 1999 году, вслед за этим появились альтернативные версии. Они принадлежат Европейской группе по изучению инсулинорезистентности (1999), специальной образовательной программе США «Система лечения взрослых» и, наконец, Международной федерации по проблемам сахарного диабета (табл. 1). Сравнение этих предложенных в последнее время определений (табл. 1) показывает, что в них приведены разные количественные показатели (за сравнительно короткое время границы нормы артериального давления, глюкозы, окружности талии существенно снизились, то есть стали более жесткими). Кроме того, в качестве первого (и важнейшего) критерия называется либо ожирение (абдоминальное ожирение), либо инсулинорезистентность, либо, наконец, нарушение толерантности к глюкозе. В эти, казалось бы, разные понятия в действительности вкладывается единый смысл, который становится более ясным при рассмотрении патогенеза метаболического синдрома.

В настоящее время, после принятия в 2007 году Всероссийским научным обществом кардиологов специальных Рекомендаций для врачей по диагностике и лечению метаболического синдрома, в России «узаконено» новейшее

определение - Международной федерации по проблемам сахарного диабета, IFD (2005).

В соответствии с ним, метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии, а критериями диагностики метаболического синдрома являются:

Основной признак -

- центральный (абдоминальный) тип ожирения - окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии -

- Артериальная гипертензия (АД \geq 130/85 мм рт. ст.).

Таблица 1

Метаболический синдром. Современные определения.

ВОЗ (1999)	Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (1999)	Программа США «Лечение дислипидемии у взрослых» (АТР III, 2001)	Международная федерация диабет (IDF, 2005)
СД / гипергликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе или инсулинорезистентность (при гиперинсулинемическом эугликемическом тесте захват глюкозы менее 25 %) + или > из следующих факторов: Ожирение (ИМТ > 30 или индекс талия/бедра < 0,9 (М) или < 0,85 (Ж)); Дислипидемия ТГ \geq 1,7 или ХС-ЛПВП < 0,9 (М) или < 1,0 (Ж) (моль/л); Артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм рт.ст) Микроальбуминурия – экскреция МА > 20 мкг/мин.	Инсулинорезистентность – гиперинсулинемия (натощак конц. инсулина выше нормы на 25 %) + 2 или > из следующих факторов: Абдоминальное ожирение (окруж. талии \geq 94 см (М) или 80 см (Ж)) Дислипидемия: ТГ > 2 или ХС-ЛПВП < 1,0 (ммоль/л); Артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм рт.ст.) на фоне или без лечения; Уровень глюкозы натощак \geq 6,1 ммоль/л	Наличие 3-х из числа факторов Абдоминальное ожирение: окружн. талии > 102 см (М) или > 88 см (Ж) Гипер-ТГ-емия (концентр. ТГ \geq 1,7 ммоль/л) Гипо-ХС_ЛПВПемия: < 1,0 (М) и < 1,3 (Ж) (ммоль/л) Артериальная гипертензия (АД \geq 135/85 мм.рт.ст., несмотря на лечение) Уровень глюкозы в крови натощак \geq 6,1 ммоль/л	Абдоминальное ожирение (ОТ \geq 94 см у М или \geq 80 см у Ж) + 2 или > из след. 4-х факторов (или лечение по поводу них): ГиперТГемия > 1,7 ммоль/л Снижение уровня ЛПВП у М < 1,0 ммоль/л или < 1,3 ммоль/л у Ж Артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт.ст.) Уровень глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л, ТТГ при этом желателен, но не обязателен

- Повышение концентрации в плазме триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л).
- Снижение концентрации в плазме ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин).
- Повышение концентрации в плазме ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л.
- Гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л).
- Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Основанием для установления у пациента диагноза «метаболический синдром» считается обязательное наличие абдоминального ожирения и 2-х из дополнительных критериев, указанных в списке. Таким образом, смертельный ансамбль – это как минимум трио.

Этиология и патогенез метаболического синдрома

По современным представлениям метаболический синдром не имеет единой этиологии. Он может быть вызван как эндогенными факторами, так и экзогенными, в том числе зависящими от среды, но, особенно, от образа жизни индивидуума – переедание, малая физическая активность, большие психоэмоциональные перегрузки, курение.

К эндогенным факторам относится генетическая предрасположенность. Известен ген инсулинового рецептора, локализованный на 19-й хромосоме. Описано около 50 мутаций этого гена. Таким образом, инсулинорезистентность может быть генетически обусловлена. Это подтверждает факт, что у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2 типа, чаще, чем в популяции выявляется гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

Одним из ведущих экзогенных факторов, способствующих развитию метаболического синдрома, является избыточное употребление пищи, содержащей жиры, в особенности животные жиры, содержащие насыщенные жирные кислоты. Жиры более калорийны: при их употреблении организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков или углеводов. Если количество потребляемого жира превосходит энергетические и пластические потребности организма, то его излишки накапливаются в жировых “депо” в виде триглицеридов, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Избыточное поступление насыщенных жирных кислот приводит к структурным изменениям фосфолипидов клеточных мембран и нарушению экспрессии генов, контролирующей проведение сигнала инсулина в клетку.

В последние годы важную роль как этиологический фактор метаболического синдрома приобретает избыточное потребление фруктозы. Она входит в состав столь доступной в наши дни сахарозы и сиропов с высоким содержанием фруктозы, которые используются в приготовлении напитков, выпечки, сладостей, консервированных фруктов, джемов, желе, мороженого, йогуртов, творожных масс и т. д. С 1970 по 1997 г количество

потребляемой фруктозы увеличилось в 80 раз и в настоящее время составляет около 9% от всех потребляемых калорий в сутки. Такая же тенденция наблюдается и среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, чьи пищевые пристрастия не отличаются от пищевых пристрастий “обычных” людей.

Традиционно употребление фруктозы считалось полезным, особенно для больных сахарным диабетом, так как она не влияет на уровень глюкоземии и не требует инсулина для проникновения в клетку. Но оказывается, что избыточное употребление фруктозы может способствовать прогрессированию СД и его осложнений, развитию ожирения, гипертензии, гипертриглицеридемии, неалкогольной жировой болезни печени, и, наконец, гиперурикемии.

Гиподинамия – снижение физической активности – второй по значимости после переизбытка экзогенный фактор. В условиях гиподинамии снижается мышечная работа, что закономерно приводит к снижению утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и, соответственно, к снижению липолиза. Кроме того, наблюдается снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что приводит к развитию инсулинорезистентности.

Артериальная гипертензия (АГ) может быть одним из симптомов метаболического синдрома, а может быть первичным звеном в патогенезе МС. Некорригированная артериальная гипертензия приводит к ухудшению периферического кровообращения, снижается чувствительность тканей к инсулину. В результате развивается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Таким образом, этиология этого синдрома связана с известными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В соответствии с концепцией G. Reaven в патогенезе метаболического синдрома центральную роль играет инсулинорезистентность – снижение чувствительности тканей (прежде всего скелетной мускулатуры) к биологическому действию инсулина, сопровождающееся уменьшением потребления глюкозы тканями, главным образом, мышечной тканью. Развитию инсулинорезистентности способствуют генетические дефекты инсулиновых рецепторов, пострецепторные нарушения, влияния внешних факторов, среди которых в первую очередь следует выделить те, что формируют ожирение (особенно абдоминальное), а также внутренние патогенетические факторы - малая активность мышц, симпатикотония, снижение кровотока в капиллярах бездействующей скелетной мускулатуры, вазоконстрикция, что затрудняет поступление глюкозы в клетки.

Очень важную роль в развитии инсулинорезистентности играет абдоминальное (синонимы: висцеральное, туловищное, центральное или андронидное) ожирение. Это патологическое состояние не только является важнейшей причиной инсулинорезистентности, но и сопровождается усиленным синтезом в жировых клетках адипокинов – цитокинов (интерлейкинов), поддерживающих сосудистое воспаление, атерогенез, стимулирующих артериальную гипертензию, поражение почек.

В условиях инсулинорезистентности компенсаторно увеличивается выработка инсулина - развивается гиперинсулинемия. Хроническая

гиперинсулинемия сопровождается вазоконстрикцией и стимулирует активность симпатической нервной системы, приводит к увеличению объема циркулирующей крови в результате усиления реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов, а также сужение просвета артериол за счет пролиферации их гладкомышечных клеток. Повышается и чувствительность этих клеток к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Таким образом, в силу ряда причин стойкая гиперинсулинемия способствует развитию артериальной гипертензии.

Кроме того, при повышении концентрации инсулина увеличивается синтез в печени липопротеинов очень низкой плотности, а их элиминация замедляется, в частности, потому, что активность липопротеинлипазы в этих условиях снижается. Следствиями этого являются повышение концентраций триглицеридов и понижение содержания липопротеинов очень высокой плотности в плазме крови. Развивается атерогенная дислипидемия.

Инсулин является "атерогенным" гормоном не только потому, что повышение его концентрации способствует развитию атерогенной дислипидемии, но также потому, что усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, увеличивает активность рецепторов липопротеинов низкой плотности и синтез эндогенного холестерина в клетках сосудистой стенки, а также коллагена - одного из основных составляющих атеросклеротического повреждения. Кроме того, в этих условиях возникают нарушения коагуляции, ухудшается фибринолитическая активность крови (рис.1).

По мере развития инсулинорезистентности нарастает гиперинсулинемия. Этот процесс продолжается до тех пор, пока поджелудочная железа сохраняет способность к увеличению секреции инсулина. Со временем этого оказывается уже недостаточно для утилизации тканями глюкозы, а, кроме того, резервы секреции инсулина истощаются. Развивается сахарный диабет.

Зачастую у пациентов с метаболическим синдромом наряду с общепризнанными его компонентами выявляется такой симптом как гиперурикемия – повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Гиперурикемия является с одной стороны самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска, с другой стороны – фактором риска манифестации подагры. До сих пор ведутся споры среди ученых - рассматривать ли гиперурикемию как компонент метаболического синдрома или как сопутствующий симптом.

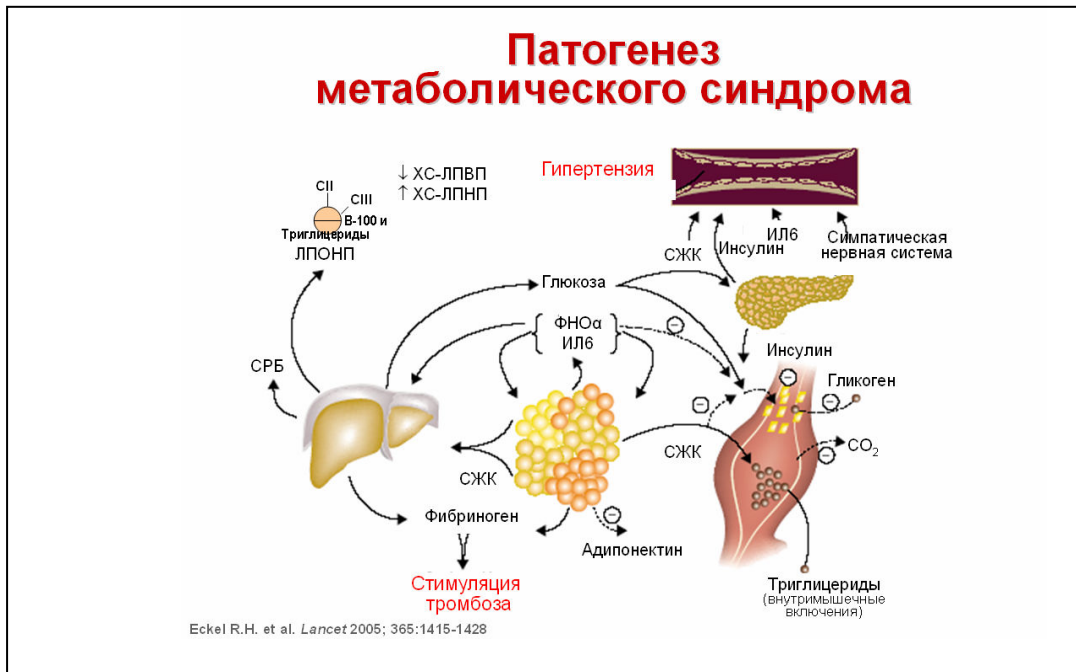


Рис. 1. Современная схема патогенеза метаболического синдрома (по Eckel R.H. и соавт., 2005). Условные обозначения: ИЛ – интерлейкин, СЖК – свободные жирные кислоты, СРБ – С-реактивный белок, ФНО – фактор некроза опухоли, ХС-ЛПВП – холестерин липоротейдов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липоротейдов низкой плотности.

В последних рекомендация ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома гиперурикемия не относится к компонентам метаболического синдрома. Тем не менее, в исследованиях последних лет показана взаимосвязь гиперурикемии с другими проявлениями метаболического синдрома и выдвигается гипотеза о возможной ключевой роли повышенных концентраций мочевой кислоты в патогенезе метаболического синдрома. У ЛПА с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обследованных на отделении кардиологии ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России в 2007-2009 гг. гиперурикемия выявлялась в 30,1% случаев. А среди ЛПА, страдающих метаболическим синдромом, эта цифра достигает 53,7%.

Методы диагностики метаболического синдрома

Выявление ожирения.

Взвешивание – стандартная процедура. Однако имеет значение не только абсолютный показатель массы тела (ИМТ), но и его соотношение с ростом. Поэтому обязательно вычисляется индекс массы Кетле: $ИМТ = \text{Вес (кг)} / (\text{Рост (м)})^2$. Показатель ИМТ позволяет выявить ожирение и оценить его степень и связанный с ним риск сердечно - сосудистых осложнений (табл. 2).

У ЛПА с метаболическим синдромом, обследованных во ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России в 2008-2009 гг., превышение индекса массы тела

наблюдалось у 91,1% ликвидаторов. Избыточная масса тела (ИМТ=25-29,9) выявлена у 35,6% ЛПА, а ожирение (ИМТ \geq 30,0) диагностировано у 55,6% ЛПА, причем ожирение I степени – у 40,0% (ИМТ=30-34,9), ожирение II степени – у 8,9 % (ИМТ=35-39,9), ожирение III степени (ИМТ $>$ 40,0) – у 6,7 % ликвидаторов.

Таблица 2

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предвестник ожирения)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	\geq 40	Чрезвычайно высокий

Измерение окружности талии - более современный метод идентификации ожирения, специфичный для выявления именно абдоминальной его разновидности. Окружность талии измеряют в положении стоя, точка измерения находится на уровне середины расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер (на уровне пупка). Этот показатель рассматривается как самостоятельный признак абдоминального ожирения и косвенно указывает на наличие инсулинорезистентности

При окружности талии $>$ 94 см у мужчин и $>$ 80 см у женщин можно утверждать о наличии у пациента абдоминального типа ожирения. Окружности талии просто измерять, этот параметр удобен для самоконтроля, а также он имеет большое прогностическое значение.

При обследовании ЛПА с сердечно-сосудистыми заболеваниями на отделении кардиологии ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России абдоминальное ожирение по результатам измерения окружности талии выявлено в 67,1% случаев. У пациентов с метаболическим синдромом (абдоминальное ожирение в 100% случаев) средний показатель окружности талии составил 108,7 см.

Более точно определить массу абдоминального жира позволяют методы компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Выявление нарушений липидного обмена

Дислипидемия является одним из основных диагностических критериев метаболического синдрома. Всем пациентам необходимо определять концентрации в плазме не только общего ХС, но и триглицеридов, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, т.к. изменение именно этих липидных параметров характерно для метаболического синдрома (см. критерии диагностики). Определение

характера дислипидемии позволяет не только определить необходимость и тактику лечения, но также необходимо для уточнения прогноза.

Оптимальные (целевые) значения липидных параметров плазмы представлены в табл.3

Таблица 3

Оптимальные значения липидных параметров плазмы
(Европейские рекомендации III пересмотра 2003 г.)

Липидные параметры	Значения в ммоль/л
Общий ХС	<5,0 (<4,5*)
ХС ЛПНП	<3,0 (<2,5*)
ХС ЛПВП	>1,0 (у муж.); >1,2 (у жен.)
ТГ	< 1,77
(общий ХС - ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП	4

Оптимальные значения для больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также СД 2 типа.

При изучении липидного спектра у ЛПА с метаболическим синдромом во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России были получены следующие данные: превышение оптимальной концентрации холестерина наблюдалось в 68,75% случаев, гипертриглицеридемия – в 25%, снижение концентрации ХС ЛПВП – в 68,8% случаев, повышение концентрации ЛПНП – в 37,5 % и ЛПОНП – в 25% случаев. Превышение индекса атерогенности свыше 3,1 наблюдалось в 87,5% случаев. Таким образом, большинству ликвидаторов (87,5%) требовалась коррекция дислипидемии. Чаще всего выявлялось снижение концентрации ХС ЛПВП, выполняющего “защитную” роль в процессах атерогенеза.

Выявление нарушений углеводного обмена

Для диагностики нарушений углеводного обмена используется стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (пероральный тест толерантности к глюкозе). Этот тест позволяет выявить и четко разграничить сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе (рассматривается как преддиабетическое состояние), нарушение гликемии натощак и норму. Диагностическое значение имеют значения глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды (табл. 4).

По данным ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России нарушения углеводного обмена у ЛПА с метаболическим синдромом выявляются в 81,1% случаев. Из них на долю сахарного диабета 2 типа приходится почти половина - 43,3%, нарушение толерантности к глюкозе встречается у 36,7% ЛПА, а нарушенная гликемия натощак – у 20% ЛПА.

Выявление инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

Для оценки инсулинорезистентности и гиперинсулинемии используются как прямые, так и непрямые методы.

К непрямым методам относятся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) и внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ). Также используются различные индексы. Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина.

Таблица 4

Критерии диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999), поддержаны Рекомендациями по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК (2007)

Концентрация глюкозы (ммоль/л)			
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
Норма			
Натощак	3,3-5,5	3,3-5,5	4,0-6,1
Через 2 ч после ГТТ	< 6,7	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет			
Натощак	≥ 6,1	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ГТТ или через 2 часа после приема пищи (постпрандиальная гликемия)	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ГТТ	6,7-10,0	7,8-11,1	7,8-11,1
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак	≥ 5,6	≥ 5,6	≥ 6,1
	< 6,1	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа (если определяется)	< 6,7	< 7,8	< 7,8

При проведении прямых методов оцениваются эффекты экзогенно введенного инсулина на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности (ИТТ), эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (ЭГК) и инсулиновый супрессивный тест (ИСТ).

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) заключается в измерении концентрации глюкозы и инсулина в плазме натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин. после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Оценивается концентрация инсулина натощак и после нагрузки. Увеличение концентрации инсулина в плазме свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

Инсулиноглюкозный индекс представляет собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы, полученных в результате ПГГТ.

Гликемический индекс Саго (1991) = Глюкоза натощак (ммоль/л) / инсулин натощак (мкЕд/мл). В норме составляет более 0,33.

Индекс НОМА IR = Инсулин (мкЕд/мл) x Глюкоза (ммоль/л) / 22,5.
В норме составляет менее 2,27.

Внутривенный глюкозотолерантный тест, или инсулин-модифицированный тест толерантности к внутривенно вводимой глюкозе (ВВГТТ). Преимуществом данного теста является то, что в отличие от ПГТТ абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от состояния и функционирования кишечной стенки. Тест проводится не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Методика проведения теста: внутривенно болюсно в течение 2-х минут вводится 40%-ный раствор глюкозы из расчета 0,3 г/кг массы тела; через 20 мин. после введения глюкозы внутривенно болюсно вводится инсулин короткого действия из расчета 0,03 ЕД/кг массы тела. Забор крови для определения концентрации в плазме глюкозы, инсулина и С-пептида проводится на 30, 40, 50, 70, 90 и 180 минуте (за 0 точку принимают время введения глюкозы). ВВГТТ позволяет воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина и позволяет оценить обе фазы секреции инсулина.

Теоретически “золотым стандартом” измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический “клэмп” - тест. При его выполнении одновременно проводят длительную инфузию инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела и повторные инфузии глюкозы в дозе, которая обеспечивала бы поддержание её концентрации в плазме крови на эугликемическом уровне. Достигают равновесного состояния, когда скорость введения глюкозы становится равной скорости ее потребления организмом. Осуществляется расчет общего потребления глюкозы организмом на единицу инсулина в данном состоянии, что и характеризует чувствительность тканей к инсулину. Преимуществами данного метода являются возможность точной количественной оценки индекса чувствительности к инсулину в условиях стабильного уровня гликемии. Однако из-за сложности выполнения и инвазивности данный метод не подходит для широкого клинического применения.

Между тем с точки зрения клинической диагностики, для верификации метаболического синдрома не менее важным, чем собственно инсулинорезистентность, должно быть выявление гиперинсулинемии. К сожалению, единые общепринятые критерии гиперинсулинемии сегодня тоже отсутствуют. Во всяком случае, ее оценка очень затруднительна в условиях учреждений практического здравоохранения.

На практике об инсулинорезистентности и гиперинсулинемии судят косвенно – по показателям окружности талии и перорального глюкозотолерантного теста, которые уже были представлены.

Выявление артериальной гипертензии

Артериальное давление оценивается общепринятым методом измерения по Короткову либо методом суточного мониторирования. Обычное измерение АД (офисное) имеет свои недостатки: в некоторых случаях оно может приводить к гипердиагностике в связи с существованием феномена "белого халата", то есть повышения АД в связи с его измерением медицинским персоналом; а также не позволяет оценить особенности суточного профиля АД. Суточное мониторирование артериального давления позволяет восполнить эти пробелы - тщательно изучить суточный профиль АД, вариабельность, степень ночного снижения и утренних подъемов АД. Характерными чертами артериальной гипертензии при метаболическом синдроме являются значительно выраженные суточные нарушения ритма АД, повышенная вариабельность АД и отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы.

По данным ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России артериальная гипертензия у ЛПА с метаболическим синдромом (на основании данных суточного мониторирования АД) встречается в 95% случаев.

Формулировка диагноза

Регламентируется Рекомендациями для врачей по диагностике и лечению метаболического синдром (ВНОК, 2007). В них обращено внимание на неуместность рядом с диагнозом метаболический синдром дополнительных определений - неполный или полный, а также - компенсированный и декомпенсированный. Если выявляются признаки атеросклероза или сахарного диабета, то ситуацию целесообразно расценивать как метаболический синдром, осложненный развитием атеросклероза или сахарного диабета. Артериальная гипертензия при этом синдроме обычно является следствием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, в сущности, она носит вторичный характер, то есть является симптоматической. Исключением являются случаи, когда гипертоническая болезнь возникла до появления признаков МС.

Диагноз "метаболический синдром" в МКБ - 10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Первое определение этого состояния и консенсусные описания были опубликованы позже, чем был издан этот документ. Рубрифицированы лишь артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) - код I 10 и ожирение - код E 66.9. В диагнозе может быть двойная кодировка (I 10 и E 66.9), в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место. В диагнозе перечисляются все составляющие данного симптомокомплекса.

Дифференциальная диагностика

Артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена помимо метаболического синдрома встречаются также при других заболеваниях. А именно – при болезни и

синдроме Иценко-Кушинга и ряде других эндокринных заболеваний – гипотиреозе, первичном альдостеронизме, иногда и при феохромоцитоме, хотя для последней более типично похудание.

Отличить эндокринные заболевания, протекающие со сходной с метаболическим синдромом симптоматикой, можно на основании характерных, специфических для этих заболеваний признаков (связанных с кортизолизмом, альдостеронизмом и т.д.) или необычного (прогрессирующего, иногда кризового и т.д.) течения заболевания. При достаточных на то основаниях используют дополнительные исследования - методы визуализации надпочечников и гипофиза (КТ, МРТ), а также измерение концентраций гормонов (соответственно предполагаемому заболеванию – АКТГ, кортизол, альдостерон, катехоламины, ТТГ). У пациентов с метаболическим синдромом также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, альдостерона, но при первичной эндокринной патологии их концентрации превышают норму в десятки и более раз по сравнению с нормой.

Клиническое значение метаболического синдрома

Нужно ли диагностировать метаболический синдром? Ведь еще совсем недавно без этого вроде бы можно было обойтись. Существует много аргументов в пользу утвердительного ответа на этот счет, назовем три важнейших обстоятельства.

Во-первых, это интегральный и универсальный фактор риска, обладающий мощной прогностической силой. Так, по сравнению с отсутствием этого синдрома, при его наличии риск развития ИБС увеличивается в 3-4 раза, риск смерти от нее в 2,5- 3 раза, а смерти от какой-либо причины (общая смертность) – в 2 раза. Риск сахарного диабета 2 типа увеличивается в 3-6 раз.

Во-вторых, в качестве маркера будущего неблагоприятного метаболический синдром, как правило, значительно опережает будущие болезни в их развернутых клинических проявлениях, тем более смерть от них.

Наконец, метаболический синдром является потенциально обратимым состоянием, его можно частично скорректировать и даже совсем устранить с помощью лекарственных и нелекарственных приемов.

Лечение метаболического синдрома

Это очень трудная и ответственная задача. Ответственность её заключается в том, что меры коррекции МС являются сутью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, их осложнений и смерти в результате них. Трудностей в лечении МС множество.

Прежде всего для того, чтобы скорректировать МС или затормозить его прогрессирование, надлежит устранить целый ряд причинных факторов метаболического синдрома - избыток веса, неправильное питание, гиподинамию, курение и злоупотребление алкоголем, психоэмоциональные

перегрузки (впрочем, некоторые причины МС, например, возраст, наследственность не поддаются коррекции).

Для образа жизни типичного современного человека, живущего в большом городе, очень характерно сочетание малой подвижности, неправильного питания, высокого уровня психо-эмоциональных перегрузок. Изменить указанные дефекты поведения немолодого человека с устоявшимися жизненными стереотипами и обычно не понимающего грозящей ему опасности довольно трудно. Многие пациенты не в состоянии самостоятельно заново освоить здоровый образ жизни. Большая роль при этом должна принадлежать врачам, средствам массовой информации. Необходимо обучение больных, лучше, если оно осуществляется в рамках школ здорового образа жизни. Такие школы должны создаваться врачами и при диспансерах, в которых наблюдаются ликвидаторы аварии на ЧАЭС.

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость в дополнительной медикаментозной коррекции некоторых компонентов МС (артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение).

Чтобы не затеряться в этом многообразии задач лечения требуется рациональная последовательность. С чего следует начать? Несомненно, всегда – с анализа образа жизни и устранения его дефектов. Здоровый образ жизни – основа профилактики и лечения метаболического синдрома. Затем необходимо выбрать необходимые лекарственные средства коррекции МС. Наконец, следует заняться лечением и вторичной профилактикой специфических осложнений этого патологического состояния. Рассмотрим в этой последовательности терапию метаболического синдрома.

Двигательная активность и ее лечебные эффекты.

До места работы люди сегодня все чаще добираются не пешком, и даже не на общественном транспорте, а на личном автомобиле. Работа у многих связана с «прикованностью» к рабочему месту. Вечером – «движение», сидя за рулем, в обратном направлении. Дома – отдых на диване, у телевизора. Выходные дни многие люди тоже не используют для поддержания физической формы. На то много причин: прежде всего, отсутствие мотивации, привычки и потребности в движении, кроме того – утомление, быстро наступающее при детренированности, особенно у тучных людей, нередко «проблемы с суставами» (они более вероятны при ожирении и метаболическом синдроме). Физическая активность часто вытесняется привычной алкоголизацией.

Между тем для поддержания здоровья каждый день необходима как минимум 40-минутная физическая активность на свежем воздухе. Пациенту нужно дать на этот счет реальные и очень конкретные советы. Например, ходить пешком до работы и обратно (или часть этого расстояния), выбрав маршрут, не самый шумный и загрязненный выхлопными газами и пылью. Ходьба – самый простой, но достаточно эффективный способ повысить

физическую активность. За один час ходьбы расходуется 400 ккал. Очень полезны (в том числе и для улучшения сна, для здоровья нервной системы) прогулки перед сном, лучше, если в этом ритуале принимают участие и другие члены семьи, которые почти наверняка подвержены всё тем же факторам риска. Выезд в выходные дни за город – в лес (лыжная прогулка, грибная охота – в зависимости от сезона), на дачу (во многих небогатых семьях есть к счастью традиционные «6 соток») - работа на приусадебном участке прекрасно помогает при метаболическом синдроме. Конечно, приветствуются походы, спортивные игры, плавание, велосипедные и лыжные прогулки. Врач должен не только дать подобные советы, но и проконтролировать их выполнение – поинтересоваться об этом при очередном визите пациента, а также приветствовать позитивные перемены в образе жизни. Просветительская роль врача, его активная профилактическая деятельность, его слово остаются чрезвычайно важными и дефицитными в современном обществе.

Что дают физические тренировки? Как минимум три взаимосвязанных конечных эффекта: повышение чувствительности тканей к действию инсулина, снижение массы тела, нормализацию артериального давления.

Если больной выполняет хотя бы одну 20-30-минутную прогулку на свежем воздухе, то уровень систолического/диастолического артериального давления у него вскоре после этого снижается в среднем на 5-7/2-3 мм рт.ст. Этот эффект может сохраняться около 6-8 часов, поэтому одной прогулки в сутки недостаточно. Гипотензивный эффект связан с восстановлением в подобных условиях способности артерий к саморегуляции тонуса, в частности, за счет улучшения функции эндотелия.

Двигательная активность приводит к улучшению кровоснабжения мышц, развитию в них микрососудов, усилению потребления мышцами глюкозы, увеличению числа рецепторов к инсулину. Так или иначе - уменьшение инсулинорезистентности – доказанный эффект физических тренировок в аэробных условиях.

Связь между избытком массы тела и недостатком физической активности закономерна. Физические тренировки - почти обязательное условие похудения.

Питание при метаболическом синдроме

Правильное питание важно для коррекции всех без исключения компонентов МС – инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии. Понятие правильное питание означает соответствие ряду научно обоснованных требований, касающихся калорийности, состава, кратности приема пищи, в целом пищевого поведения как части здорового образа жизни.

Особенно следует подчеркнуть, что голодание и даже отдельные пропуски пищи неприемлемы. Питаться больной со склонностью к полноте должен 5-6 раз в день, небольшими порциями пищи. Голодание опасно из-за того, что быстрый распад жировой ткани сопровождается нарастанием в крови концентраций свободных жирных кислот до уровня, сопровождающегося

многочисленными неблагоприятными метаболическими эффектами. Кроме того, компенсаторно снижается скорость основного обмена, поэтому после прекращения голодания больные обычно быстрыми темпами набирают вес, так что он вскоре обычно уже превышает исходный. Безвредной для здоровья принято считать потерю веса до 2-4 кг в месяц.

Ограничение калорийности пищи больного с избытком веса необходимо, но оно должно быть приемлемым для длительного (многолетнего и даже пожизненного) применения больным – не вызывать тяжелое чувство голода, депрессию, снижение работоспособности и самочувствия и не наносить вреда здоровью. Наиболее оптимальным является снижение калорийности пищи на 500-600 ккал от суточной потребности пациента в калориях с учетом его физической активности

Для расчета суточной потребности пациента в калориях необходимо вычислить показатель скорости основного обмена (табл. 5), который умножается на коэффициент, отражающий физическую активность:

- 1,1 (низкая активность)
- 1,3 (умеренная активность)
- 1,5 (высокая активность)

Таблица 5

Расчет скорости основного обмена

Пол	Возраст	Формула
Женщины	18-30 лет	$0,0621 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,0357$
	31-60 лет	$0,0342 \times \text{реальная масса тела в кг} + 3,5377$
	> 60 лет	$0,0377 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,7545$
Мужчины	18-30 лет	$0,0630 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,8957$
	31-60 лет	$0,0484 \times \text{реальная масса тела в кг} + 3,6534$
	> 60 лет	$0,0491 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,4587$
Полученный результат умножают на 240		

При выборе рациона следует пользоваться таблицами пищевой ценности продуктов питания. На долю жиров должно приходиться не более 30% от общей калорийности, причем 1/3 - на жиры животного происхождения, на 2/3 - на растительные жиры. Доля углеводов должна составлять около половины, оставшиеся 15 - 20% суточного рациона должны приходиться на белки.

Пациенту, страдающему МС, следует рекомендовать вести дневник питания, в котором, по меньшей мере, 1 раз в неделю он должен описать все приемы пищи за день - время приема пищи, ее количество и состав. Это помогает пациенту при помощи врача реально оценить пищевое поведение, выявить и скорректировать дефекты питания, рационализировать диету. Кроме того, в дневнике должны еженедельно отражаться показатели веса тела и окружности талии. Безвредным для здоровья считается снижение массы тела на 2-4 кг в месяц.

Особого рассмотрения заслуживает противоречивый вопрос об употреблении алкоголя. Врачи не должны поощрять алкоголизацию. В то же

время есть основания считать, что очень умеренное употребление алкоголя, в тех случаях, когда это не противопоказано (болезни печени, сахарный диабет, высокий риск жизнеопасных нарушений ритма, нестабильная стенокардия, выраженная сердечная недостаточность) может позитивно влиять на прогноз сердечно-сосудистых осложнений. В основном это относится к красному сухому вину в количестве до 1-2 бокалов в сутки.

Медикаментозное лечение ожирения

Повышение физической активности и гипокалорийная диета являются основными мероприятиями по снижению веса. Тем не менее, только при их применении зачастую трудно достичь желаемого результата. Еще большую трудность представляет поддержание веса.

Поэтому зачастую к немедикаментозным способам коррекции ожирения добавляются лекарственные препараты, снижающие вес.

Показания к назначению медикаментозных средств для лечения ожирения:

1. ИМТ ≥ 30 кг/м² или
2. ИМТ ≥ 27 кг/м², в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием факторов риска сердечно - сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД типа 2).

В настоящее время для медикаментозного лечения ожирения применяется препарат периферического действия орлистат и препарат центрального действия сибутрамин. Применение каждого из них в качестве составной части комплексной программы по лечению ожирения позволяют добиться стабильного снижения массы тела.

Благодаря сходству с ТГ, орлистат при приеме внутрь связывается с панкреатической липазой и обратимо ее ингибирует. В результате нарушается расщепление пищевых жиров и примерно на 30% уменьшается их всасывание из желудочно-кишечного тракта, а нерасщепленные ТГ выводятся с калом, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий и приводит к уменьшению массы тела. Прием орлистата у пациентов с ожирением и МС сопровождается значительным снижением концентрации в плазме общего ХС, повышением ХС ЛПВП, снижением АД, уменьшением концентрации в плазме инсулина натощак и снижением риска развития СД 2 типа. У больных СД 2 типа на фоне приема орлистата улучшается компенсация сахарного диабета. Применяется у тех, кто предпочитает жирную пищу. При переедании углеводов неэффективен. Принимают внутрь по 120 мг 3 раза в сутки.

Сибутрамин, ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина, является анорексигенным средством центрального действия. Уменьшает аппетит и снижает количество потребляемой пищи, а также увеличивает термогенез. Снижение массы тела при приеме сибутрамина сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови ЛПВП и понижением количества ТГ, общего ХС, ЛПНП и мочевой кислоты. У больных СД 2 типа с ожирением снижается средний уровень HbA1C. Сибутрамин используется у пациентов с повышенным аппетитом, которым трудно постоянно ограничивать

себя в еде. Преимуществом сибутрамина является также то, что механизм его действия близок к механизму действия антидепрессантов. Это оказывает дополнительное благотворное влияние на пациентов, страдающих ожирением, т. к. многие из них имеют сниженный фон настроения и склонность к депрессии. Принимают внутрь по 10 мг 1 раз в сутки.

Препараты, применяемые для коррекции дисгликемии

В основе патогенеза МС лежит инсулинорезистентность, а к числу важнейших проявлений этого синдрома относятся гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе.

На темпы прогрессии сосудистых заболеваний, риски возникновения их осложнений и преждевременной смертности существенно влияет гипергликемия, особенно постпрандиальная (возникающая после приема пищи). Коррекция инсулинорезистентности, гипергликемии, даже выраженной нерезко, существенно снижает риски сердечно-сосудистых осложнений и смерти (исследования DECODE и UKPDS). При наличии нарушений углеводного обмена в форме нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, при отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен (главным образом, метформина и акарбозы).

Таблица 6

Целевые значения глюкозы крови

Организация	Тип образца	HbA1%	Глюкоза натощак	Постпрандиальная глюкоза
Целевая программа "Сахарный диабет"	Капиллярная кровь		< 5,5 ммоль/л	< 7,5 ммоль/л
International Diabetes Federation - Europe	Венозная плазма	≤ 6.5	≤ 6.0	≤ 7.5

Бигуаниды (Метформин)

Основное свойство - снижают глюконеогенез и уменьшают продукцию глюкозы печенью, тормозят всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижают инсулинорезистентность. В настоящее время применяется единственный препарат из этой группы – метформин, т.к. он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

При применении метформина практически не бывает гипогликемических эпизодов, т. к. он не оказывает влияния на секрецию инсулина.

Повышение чувствительности тканей к инсулину (за счет снижения концентрации в плазме и скорости окисления свободных жирных кислот) у больных ожирением и АГ на фоне терапии метформином, уменьшает гиперинсулинемию, что в итоге приводит к снижению уровня АД, массы тела и улучшению эндотелиальной функции.

Терапия метформином также вызывает благоприятные изменения в липидном спектре: снижение концентрации ТГ на 10-20%; ХС ЛПНП – на 10% и повышение концентрации ХС ЛПВП на 10-20 %.

В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 было установлено, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо.

К побочным эффектам метформина относятся диарея и другие диспепсические расстройства, а также лактатацидоз. Противопоказаниями к назначению метформина относятся гипоксические состояния: коронарная, сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Принимают по 500-850 мг 1 - 3 раза в день под контролем глюкозы крови.

Тиазолидиндионы

Это относительно новый класс препаратов, влияющий на инсулинорезистентность. Являются агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Эти рецепторы играют важную роль в липидном и углеводном обмене, формировании инсулинорезистентности, атерогенезе, а также в развитии ожирения и СД. Тиазолидиндионы повышают чувствительность тканей к инсулину, что приводит к снижению концентрации глюкозы, инсулина и липидов в плазме. При их применении риск развития гипогликемии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта минимален. Среди побочных эффектов необходимо отметить периферические отеки и повышение массы тела. Поэтому их следует с осторожностью применять при СН I-II ФК (NYHA), а у больных с СН III-IV ФК (NYHA) от терапии тиазолидиндионами следует отказаться.

Акарбоза (глюкобай)

Акарбоза – обратимый ингибитор альфа-глюкозидаз. Вызывает нарушение ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасывания моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Является одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность. В исследовании STOP-NIDDM было выявлено, что при приеме акарбозы у больных с нарушением толерантности к глюкозе относительный риск развития СД 2 типа снизился на 36%, относительный риск развития новых случаев АГ снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события на 49%.

В Российском исследовании АПРЕЛЬ было продемонстрировано положительное воздействие на основные факторы сердечно-сосудистого риска - избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и АГ.

Первые 2 недели акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или вовремя еды, затем с учетом переносимости дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день. Основными побочными

эффектами являются метеоризм и диарея, которых, как правило, удается избежать при постепенном увеличении дозы. Если расстройства кишечника на фоне приема препарата все-таки появились, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить дозу акарбозы. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

По предварительным данным (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России) применение глюкобоя (акарбозы) у ЛПА с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена в течение 2 мес. благотворно влияет не только на углеводный обмен (снижение концентрации гликозилированного гемоглобина и уменьшение степени выраженности инсулинорезистентности на основании динамики окружности талии), но и на обмен липидов (снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП в плазме) и пуринов (снижение концентрации мочевой кислоты в крови). Этот факт свидетельствует о наличии тесной патогенетической взаимосвязи между различными обменными нарушениями при метаболическом синдроме.

Гиполипидемическая терапия

Дислипидемия тесно связана причинно-следственными взаимоотношениями с рядом других компонентов МС и, в свою очередь, является важнейшим фактором риска атеросклероза. Коррекция и профилактика прогрессии дислипидемии должна быть обеспечена, прежде всего, здоровым образом жизни.

Однако только этого при выраженной дислипидемии недостаточно и поэтому для ее устранения часто приходится обращаться к гиполипидемическим лекарствам, главным образом – статинам. Преимущество этих препаратов заключается в сочетании выраженной гиполипидемической эффективности со значительным благоприятным влиянием на риски сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии негативных влияний или даже некотором позитивном воздействии на другие компоненты МС (умеренное снижение артериального давления и увеличение чувствительности к инсулину). Статины показаны всем больным с МС, если у них уже развились проявления атеросклероза, если они перенесли его осложнения (инфаркт миокарда, инсульт), а также, если у них имеется сахарный диабет.

Для решения вопроса о назначении больным МС статинов с целью первичной профилактики атеросклероза (то есть при отсутствии пока его клинических проявлений) необходимо оценить риск сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. Обычно назначение статинов рекомендуют при риске более 5%. Этот ценз целесообразно снизить по отношению к ликвидаторам аварии на ЧАЭС, обычно - на 1%, если же участие в аварийных работах пришлось на 1986 год - то на 2 %.

Это связано с тем, что участие в ликвидации аварии на ЧАЭС может рассматриваться как фактор риска развития заболеваний (по данным

Минздравмедпрома РФ уровень сердечно-сосудистой заболеваемости в этой субпопуляции, зарегистрированной по обращаемости, выше в 4 раза, чем в общей популяции). Итак, ликвидаторам аварии профилактическая гиполипидемическая терапия должна начинаться несколько раньше, чем в популяции, поскольку риск у них выше. При наличии МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня холестерина ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС: ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (<100 мг/дл).

Фибраты тоже обладают выраженным гиполипидемическим действием. Особенно важным их преимуществом по сравнению со статинами является то, что эти лекарства значительно снижают содержание в крови триглицеридов, повышают концентрацию в крови холестерина ЛПВП, могут усиливать действие гипогликемических препаратов. Однако позитивное влияние фибратов на конечные исходы сердечно-сосудистых заболеваний, отдаленный прогноз больных с МС доказано не столь убедительно, как при применении статинов.

Препараты никотиновой кислоты оказывают существенное гиполипидемическое действие, но вместе с тем при длительном применении могут снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты, усиливать инсулинорезистентность. Поэтому могут использоваться при МС лишь в особых, редких случаях в дозе не более 2 г/сут при частом контроле глюкозы крови.

Секвестранты желчных кислот

Не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении дислипидемии у больных с МС, так как могут вызывать повышение ТГ.

Антигипертензивная терапия

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку она может вносить вклад в формирование и прогрессирование метаболического синдрома. Всем больным МС желательно снижение АД, так чтобы его уровень не превышал 140/90 мм рт. ст., а при наличии СД – был бы не выше 130/80 мм рт. ст., поскольку при достижении этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений. Преимуществом должны пользоваться препараты по крайней мере нейтрально влияющие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать инсулинорезистентность и улучшать показатели углеводного и липидного обмена.

Мочегонные (тиазидоподобные) препараты могут и должны использоваться при данной патологии, так как одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Однако следует помнить о возможности серьезных побочных эффектов этих лекарств – гипокалиемии (она, в свою очередь может снижать чувствительность тканей к инсулину), нарушениях

углеводного, липидного и пуринового обменов. Вероятность этих побочных эффектов зависит от дозы. Из этого следует несколько практических выводов. Во-первых, доза гипотиазида при регулярном приеме во всяком случае не должна превышать 25 мг в сутки, стремиться же следует к дозе гипотиазида в 6,25-12,5 мг/сут. Во-вторых, эти малые дозы тиазидных мочегонных рационально комбинировать с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину, которые нивелируют некоторые побочные эффекты мочегонных. Наконец, мочегонные средства при МС в настоящее время и вовсе не следует рассматривать как средства первого выбора для достижения нормализации артериального давления.

Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота) также как и тиазидные диуретики могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы.

Применение калийсберегающих мочегонных препаратов ограничено для применения у больных СД из-за высокого риска развития гиперкалиемии. В настоящее время нет убедительных данных о наличии неблагоприятного метаболического действия калийсберегающих диуретиков, хотя их влияние на углеводный и липидный обмен изучено недостаточно.

Применение β -адреноблокаторов для коррекции артериальной гипертензии при МС рационально в связи с существенным повышением активности симпатической нервной системы при этом состоянии. Однако эти лекарства, особенно неселективного действия, при использовании в больших дозах могут ослаблять секрецию инсулина, вызывать гипергликемию, удлинять гипогликемические состояния, маскировать симптомы гипогликемии, а, кроме того, неблагоприятно влиять на липидный состав плазмы крови. Поэтому предпочтение следует отдавать высокоселективным β -адреноблокаторам, таким как бисопролол, бетаксол, метопролол сукцинат, небиволол и карведилол. Последние два препарата помимо высокой β 1-селективности обладают дополнительными преимуществами. Небиволол способен влиять на продукцию NO, что приводит к снижению ОПСС и улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину. Карведилол наряду с блокадой β 1-адренорецепторов, блокирует также и β 2- и α -адренорецепторы. Такая комбинация эффектов благоприятна в отношении обменных нарушений, свойственных МС.

Антагонисты кальциевых каналов дигидропиридиновые – нифедипин (только в форме препаратов длительного действия), и недигидропиридиновые – верапамил, дилтиазем (тоже в форме ретардированных лекарств) эффективны и безопасны при коррекции артериальной гипертензии у больных МС. Более того, их длительное применение благоприятно влияет не только на уровень артериального давления, но и на комплекс обменных нарушений, свойственных этому заболеванию: в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев сахарного диабета при терапии АКК; многолетняя терапия нифедипином ГИТС в исследовании INSIGHT снизила риск развития СД и подагры.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (антагонисты рецепторов к ангиотензину - АРА) являются препаратами первого выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с МС. Не вызывает сомнения и гипотензивная эффективность, и метаболическая нейтральность (скорее даже благоприятность эффектов), и цито-органопротективное действие (в отношении эндотелия, почек, сердца, мозга).

Лекарства из этих родственных классов способны снижать инсулинорезистентность и уменьшать вероятность развития сахарного диабета, несколько увеличивать экскрецию мочевой кислоты, улучшать липидный состав плазмы. Назначение блокаторов ангиотензиновых рецепторов (исследования LIFE, VALUE, CHARM) достоверно уменьшало риск развития СД типа 2.

На фоне терапии Микардисом (темисартан) в дозе 80 мг в сутки на протяжении 6 мес. у ЛПА с метаболическим синдромом наблюдалось снижение концентрации мочевой кислоты в плазме, в большинстве случаев удавалось достигнуть целевых цифр АД.

Из класса препаратов центрального действия в настоящее время применяются в основном лишь агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов (АИР). Они умеренно эффективны в гипотензивном отношении, неплохо переносятся, благотворно влияют на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен, способствуют снижению массы тела и обладают выраженным кардиопротективным действием. Отдаленные влияния на риски серьезных сердечно-сосудистых осложнений еще нуждаются в изучении.

Альфа-адреноблокаторы наряду со значительным гипотензивным действием обладают рядом метаболических преимуществ, важных при МС: увеличивают чувствительность тканей к инсулину, улучшают углеводный и липидный обмен. Кроме того, они эффективно подавляют явления простатизма. Однако эти лекарства могут вызывать усиление симпатической стимуляции сердца и постуральную гипотензию, в связи с этим применять их следует осторожно, лучше в комбинации с бета-адреноблокаторами.

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с МС

У больных метаболическим синдромом, страдающих артериальной гипертензией 2-3 степени, а также при наличии сахарного диабета 2 типа трудно добиться нормализации артериального давления единственным гипотензивным лекарством. Наиболее рациональными комбинациями антигипертензивных препаратов для этих больных следует считать следующие:

- ингибитор АПФ (или антагонист ангиотензиновых рецепторов) + блокатор кальциевых каналов;
- ингибитор АПФ (или антагонист ангиотензиновых рецепторов) + диуретик;
- ингибитор АПФ + антагонист имидазолиновых рецепторов;
- β-адреноблокатор + α-адреноблокатор;

- блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда + β -блокатор.

Из названных комбинаций гипотензивных лекарств наиболее рациональной для использования у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 является сочетание ингибиторов АПФ или АРА с антагонистами кальция, оно наиболее благоприятно влияет на состояние углеводного и липидного обмена у данной категории больных. Наоборот, у них следует избегать комбинации β -адреноблокатора и тиазидоподобного диуретика, т.к. оба препарата неблагоприятно влияют на метаболизм этих веществ.

Антиагрегантная терапия

Для пациентов с МС характерно снижение активности фибринолитической системы в результате повышения концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИАП - 1) под влиянием инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии, ожирения, гипертриглицеридемии, ФНО- α и трансформирующего фактора роста- β . Поэтому пациентам с МС и контролируемой АГ необходимо назначать аспирин (Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению АГ 2008 г.)

Алгоритм лечения больных метаболическим синдромом

Выбор тактики ведения больных с МС должен зависеть от выраженности и доминирования тех или иных проявлений МС.

У больных с АГ необходимо оценить степень сердечно-сосудистого риска, которая будет служить основанием для выбора тактики лечения. Согласно рекомендациям ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ 2008 г. для оценки сердечно-сосудистого риска следует определить степень АГ и наличие факторов риска АГ, ассоциированных клинических состояний и поражения «органов-мишеней» (табл. 7, 8). В рекомендациях ВНОК по АГ (2008) МС внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с СД. У больных с АГ и МС риск оценивается как высокий или очень высокий.

Таблица 7

Стратификация риска у больных АГ

ФР, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ I ст 140-159/90-99	АГ II ст 160-179/100-109	АГ III ст $\geq 180/110$
Нет РФ	Незначимый	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1-2 РФ	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
≥ 3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
АКС	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

ФР – фактор риска, АКС – ассоциированные клинические состояния, ПОМ – поражение «органов-мишеней».

Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов мишеней
<ul style="list-style-type: none"> • величина САД и ДАД; • величина пульсового АД (у пожилых); • возраст (мужчин > 55 лет; женщины > 65 лет); • дислипидемия: ОХС > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл); или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) • глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл); • НТГ; • Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин < 65 лет); • АО (ОТ > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин) при отсутствии МС*. 	<p>ГЛЖ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ: признак Соколова-Лайона > 38 мм; Корнельское произведение > 2440 мм рт.ст.; • ЭхоКГ: ИММЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин. <p>Сосуды:</p> <ul style="list-style-type: none"> • УЗ признаки утолщения стенки артерии (ТИМ > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов; • скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 12 м/с; • лодыжечно/плечевой индекс < 0,9. <p>Почки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • небольшое повышение сывороточного креатинина: 115-133 ммоль/л (1,3-1,5 мг/дл) для мужчин или 107-124 ммоль/л (1,2-1,4 мг/дл) для женщин; • низкая СКФ < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта); • МАУ 30-300 мг/сут; • отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин.
СД	АКС
<ul style="list-style-type: none"> • Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях; • Глюкоза плазмы после еды или через 2 часа после приема 75 г глюкозы > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл). 	<p>ЦВБ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ишемический МИ; • геморрагический МИ; • ТИА. <p>Заболевания сердца:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИМ; • стенокардия; • коронарная реваскуляризация; • ХСН. <p>Заболевания почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> • диабетическая нефропатия; • почечная недостаточность: сывороточный креатинин > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин. <p>Заболевания периферических артерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • расслаивающая аневризма аорты; • симптомное поражение периферических артерий. <p>Гипертоническая ретинопатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кровоизлияния или экссудаты; • отек соска зрительно нерва.

У больных с минимальными проявлениями МС и нормальным уровнем АД лечение должно включать немедикаментозные мероприятия, а при наличии показаний – медикаментозное лечение ожирения и коррекцию метаболических нарушений. Пациентам с МС, страдающим АГ I - II степени с умеренным сердечно-сосудистым риском в течение 3 месяцев на усмотрение лечащего врача можно ограничиться применением только немедикаментозного лечения ожирения без гипотензивной терапии. Если за это время уровень АД достигнет целевого уровня, то рекомендуется продолжить немедикаментозные мероприятия. При неэффективности немедикаментозного лечения через 3 месяца необходимо присоединение антигипертензивной терапии. При ИМТ ≥ 30 кг/м² показано медикаментозное лечение ожирения на фоне немедикаментозных мероприятий. Если через 3 месяца не будет достигнут целевой уровень АД, также показано присоединение антигипертензивной терапии. При неэффективности гипотензивной монотерапии нужно переходить на комбинированную терапию, используя рациональные комбинации. Если медикаментозные мероприятия не приведут к достижению целевых уровней показателей углеводного и липидного обмена, необходимо назначение гиполипидемической терапии и препаратов, способствующих снижению постпрандиальной глюкозы или ее уровня натощак, в зависимости от типа нарушения углеводного обмена у пациента.

В случаях, когда риск оценивается как высокий или очень высокий необходимо незамедлительное назначение антигипертензивных препаратов на фоне терапии, направленной на устранение таких симптомов, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, которые являются и самостоятельными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с МС и выраженной дислипидемией при наличии показаний необходимо присоединение гиполипидемической терапии наряду с гипотензивной терапией.

Для контроля эффективности проводимой терапии необходимо мониторировать уровень следующих показателей: систолическое и диастолическое АД, ЧСС; окружность талии и вес; липиды крови (общий ХС, триглицерида, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП); уровень сахара (венозной или капиллярной крови) натощак и через 2 часа после теста толерантности к глюкозе (табл.9).

Заключение

В ближайшие десятилетия ожидается прирост числа больных с метаболическим синдромом на 50%. Заболеваемость метаболическим синдромом приобретает характер эпидемии, которая не минует и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Только своевременная (ранняя) диагностика метаболического синдрома и достижение целевых уровней его основных компонентов может предупредить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета.

Целевые значения клинико-биохимических параметров метаболического синдрома

Показатель	Целевое значение
Артериальное давление	< 130/80 мм рт.ст.
Окружность талии • для мужчин • для женщин	< 102 см, < 88 см
ХС ЛПНП	< 3 ммоль/л (115 мг/дл)
Триглицериды	< 1,7 ммоль/л (150мг/дл)
ХС ЛПВП	>1 ммоль/л (40 мг /дл)
Глюкоза • натощак • через 2 часа после ТТГ	< 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) < 7,8 ммоль (140 мг/дл)
Гликированный гемоглобин (для больных СД 2 типа)	< 6,5%

Влияя только на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. Например, снижение веса вызовет снижение АД и нормализацию метаболических нарушений, а гипогликемическая терапия наряду с компенсацией углеводного обмена приведет к снижению АД и улучшению показателей липидного обмена. Гиполипидемическая терапия может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению показателей углеводного обмена. Грамотно подобранная гипотензивная терапия помимо основного действия нередко улучшает показатели углеводного, липидного обмена и повышает чувствительность тканей к инсулину. Эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения.

Список литературы:

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации(второй пересмотр) / ВНОК, комитет экспертов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. – 8 (6) Приложение 2. – 29с.
2. Алмазов В.А. и соавт. / Метаболический сердечно-сосудистый синдром // СПб, Изд-во СПбГМУ. – 1999.- 202 с.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. / Метаболический синдром // М., Медиа Медика. -2004.- 164 с.
4. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. / The metabolic syndrome // Lancet. – 2005. – 365 (9468). - 1415-1428.
5. Carmena R., Davignon J., Fruchart J-Ch. / The ILIB Mini-handbook Series: The Metabolic Syndrome// Cambridge Medical Publications. – 2006.

6. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей / Под редакцией Оганова Р. Г., Мамедова М.Н.- М.: “МИГ “Медицинская книга”, 2007. – 64 с.

7. Choi J.W.J., Ford E.S., Gao X., Choi H.K. / Sugar-Sweetened Soft Drinks, Diet Soft Drinks, and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. – 2008. - 59 (1). - 109–116.

8. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S., Tuttle K.R., Short R.A. Glushakova O., Ouyang X., Feig D.I., Block E.R., Herrera-Acosta J., Patel J.M., and Johnson R.J. / A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2006. – 290. - F625–F631.

9. Gaby A.R. /Adverse Effects of Dietary Fructose // *Alternative Medicine Review*. – 2005. – 10 (4). – 294-306.

10. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. / The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. // *JAMA*. – 2002. - 288 (21). - 2709-2716.

11. Resnick H.E., Jones K., Ruotolo G., Jain A.K., Henderson J., Lu W., Howard B.V. / Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. // *Diabetes Care*. – 2003. - 26(3). - 861-867.

12. Schmidt M.I, Duncan B.B., Bang H., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Golden S.H., Folsom A.R., Chambless L.E. / Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. // *Diabetes Care*. - 2005. - 28(8). - 2013-2018.

13. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Epidemiology Diabetes Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe.*// *Lancet*. – 1999. – 354. – 617-621.

14. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // *Diabetes*. – 1995. – 44.- 1249-1258.

15. Mamputu J. C., Wiernsperger N. F., Renier G. A. / Antiaterogenic properties of metformin: the experimental evidence. // *Diabetes Metab*. – 2003. – 29. – 6S71-6S76.

16. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.; Diabetes Prevention Program Research Group. / Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – 346. – 393-403.

17. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., et al, for the STOP-NIDDM Trial Research Group / Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. // *JAMA*. – 2003. – 290. - 486-494.

Лекция 2. Эректильная дисфункция и андрогенный дефицит у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Распространенность. Диагностика. Возможность коррекции

Авторы: Хирманов В.Н., Дрыгина Л. Б., Киреенков И.С., Сидоров М.Г., Гурчин А.А.

Метаболический синдром, включающий в себя артериальную гипертензию и обменные нарушения (абдоминальное ожирение, дислипидемию, преддиабетическое состояние или явный сахарный диабет), вместе с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых особенно важен возраст, образуют у стареющих мужчин единую цепь патологических явлений. К ним зачастую присоединяются и сексуально-эндокринные расстройства - возрастной гипогонадизм и эректильная дисфункция. Настоящая лекция посвящена рассмотрению в основном этих двух последних звеньев патологической цепи. Актуальность этого определяется тем, что у мужчин - участников ликвидации аварии на Чернобыльской атомной электростанции названные сексуальные расстройства в отдаленном периоде после аварии весьма распространены, неблагоприятно влияют на качество жизни, связаны с темпами старения, с продолжительностью жизни и, кроме того, – тем, что эти расстройства возможно лечить.

Возрастной гипогонадизм (андрогенный дефицит) мужчин пока мало известен врачам, к тому же он отличается от тех разновидностей гипогонадизма, которые описаны в классических учебниках и руководствах по эндокринологии. Возрастной гипогонадизм - относительно новое клиническое понятие, которое иногда обозначается альтернативными терминами - андропауза, мужской климакс, андрогенный дефицит стареющих мужчин - ADAM (androgen decline in aging man), частичный андрогенный дефицит у пожилых мужчин - PADAM (partial androgen decline in the aging male), поздний гипогонадизм (LOH, late onset hypogonadism), симптоматический поздний гипогонадизм SLOH (symptomatic late onset hypogonadism).

Что же такое возрастной гипогонадизм? Современное определение этого понятия было выработано на основе консенсуса в руководстве для врачей «Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу позднего гипогонадизма у мужчин» международным обществом Андрологов (ISA), международным обществом по изучению старения мужчин (ISSAM), европейской ассоциацией Урологов (EAU), европейской академией андрологов (ЕАА) и американским обществом Андрологов (ASA) (2008). *Возрастной гипогонадизм у мужчин – это клинко-биохимический синдром, связанный с немолодым возрастом и характеризующийся симптомами дефицита циркулирующего в крови тестостерона (снижения его концентрации ниже референтных значений, характерных для молодых мужчин).* Возрастной гипогонадизм вызывает ряд серьезных системных расстройств и ухудшает качество жизни больных. Кроме того, это заболевание сопряжено с повышенными рисками развития ишемической болезни сердца, смерти от

сердечно-сосудистых осложнений, а также смерти от совокупности причин. Наиболее типичным клиническим симптомом является снижение полового влечения. Другие признаки (для постановки диагноза достаточно хотя бы одного из них при наличии ранее названных двух основных): эректильная дисфункция, снижение массы и тонуса мышц, туловищное ожирение, деминерализация костей и остеопороз, снижение жизненного тонуса и депрессивное настроение.

Для упрощения и объективизации клинической диагностики андрогенного дефицита разработаны специальные методы, основанные на опросе пациентов. Наиболее апробирована анкета AMS (Aging Males' Symptoms, симптомы старения мужчины) (табл. 1). Ответы на вопросы анкеты позволяют выявить психологические, соматические и сексуальные расстройства, связанные с гипогонадизмом.

Таблица 1

Анкета AMS (Aging Males' Symptoms, симптомы старения мужчины) –
диагностическое средство, позволяющее заподозрить возрастной
гипогонадизм

Симптомы	Выраженность симптомов				
	Симптома нет	Симптом выражен слабо	Симптом выражен умеренно	Симптом выражен отчетливо	Симптом резко выражен
Баллы ⇒	1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия и состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Боли в суставах и мышечные боли (боли в нижней части спины, боли в суставах, в пояснице, боли по всей спине)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Повышенная потливость (приступы внезапного усиленного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Проблемы со сном (трудное засыпание, прерывистый сон, раннее пробуждение, усталость, плохой сон, бессонница)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Повышена потребность во сне, частое ощущение усталости	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Тревожность (приступы паники)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Физическое истощение/упадок жизненных сил (снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Снижение мышечной силы (слабость)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ощущение, что пройден уже жизненный пик	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Опустошенность, ощущение, что «дошел до ручки»					
14. Уменьшение роста бороды	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Снижение способности и частоты сексуальных отношений	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Снижение количества утренних эрекций	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Снижение сексуального желания/ либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Заполняя анкету, пациент отмечает симптомы, имеющиеся у него в настоящее время, и их тяжесть (оцениваются в баллах, подсчитывается сумма баллов). Проявления дефицита андрогенов считаются невыраженными при количестве баллов от 17 до 26, слабо выраженными – от 27 до 36 баллов, средней

выраженности – от 37 до 49, выраженными – при сумме баллов более 50. Опросный метод распознавания гипогонадизма не является окончательным. Верификация диагноза и, особенно, принятие решения о целесообразности лекарственной заместительной терапии возможны только на основании оценки концентрации тестостерона в крови.

Гормон тестостерон циркулирует в плазме крови в виде трех фракций: 1) гормон в соединении с альбумином; 2) гормон в соединении с глобулином, связывающим половые гормоны; 3) свободный (биологически доступный) гормон. Именно свободный проявляет биологическую активность, и его концентрация в крови наиболее точно отражает клиническую ситуацию. Однако в большинстве клинических лабораторий проводится определение лишь параметра общей концентрации тестостерона (смесь этих фракций гормона). К сожалению, в настоящее время не установлен общепринятый нижний предел нормы этого параметра, в то же время в международном консенсусном документе «Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу позднего гипогонадизма у мужчин» констатируется, что при уровне общего тестостерона выше референтного значения в 12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительная терапия тестостероном не показана.

Возрастной гипогонадизм является не только потенциально опасной, но и довольно распространенной патологией и отмечается в зависимости от особенностей популяции и критериев диагноза у 6-22% взрослых мужчин. Надежные сведения, характеризующие истинную распространенность гипогонадизма в популяции ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, отсутствуют. Что же касается выборки участников ликвидации последствий аварии (получивших облучение в малых дозах - 5-30 сЗв) - мужчин в возрасте 40 до 75 лет, поступавших в 2007-2009 годах для профилактического обследования в клинику Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова МЧС России, то клинические проявления возрастного гипогонадизма у них были выявлены в 91 % случаев. Причем почти у половины пациентов (47%) они были представлены в резко выраженной форме (рис. 1).

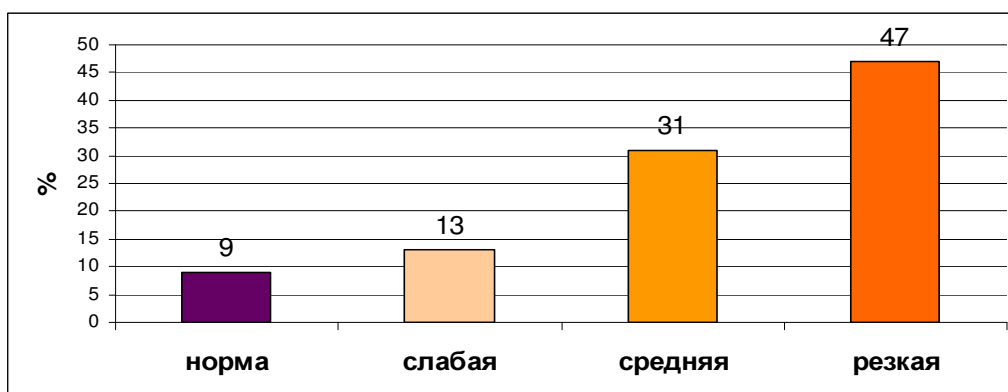


Рис. 1. Частота и выраженность (по шкале AMS) клинических симптомов гипогонадизма у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

В то же время биохимические признаки выраженного гипогонадизма, то есть снижение общей концентрации тестостерона ниже возрастной референтной нормы – выявлены в разных возрастных группах в 16-24% случаев (в зависимости от возраста пациентов) (табл. 2). В исследованной группе больных средний показатель концентрации тестостерона в крови (15,1-15,7 нмоль/л) был очень близок к нижней границе референтного значения в 12 нмоль/л.

Таблица 2

Биохимические показатели андрогенного статуса у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС
(в возрастных группах)

Показатель	Возраст, лет		
	45-50	51-60	61-70
Количество пациентов	12	38	15
Общая концентрация тестостерона в крови (нмоль/л, $M \pm m$)	15,7 \pm 0,5	15,1 \pm 0,8	15,1 \pm 0,6
Доля больных (%) с выраженным андрогенным дефицитом - общая концентрация тестостерона в крови менее 12,0 нмоль/л)	16,7	20	23,7

Этиология – мало изученный и недостаточно систематизированный аспект возрастного гипогонадизма у мужчин. Высокая встречаемость гипогонадизма у ликвидаторов заставляет думать о причастности облучения в малых дозах к развитию гипогонадизма как фактора, отягощающего риск развития возрастного гипогонадизма за счет лучевой травмы гонад, вырабатывающих тестостерон. В то же время не вызывает сомнений, что важнейшей детерминантой гипогонадизма является возраст. После 40 лет у мужчин продукция тестостерона постепенно снижается, так что его общая концентрация в крови ежегодно уменьшается в среднем более чем на 1.6%. Однако сроки начала, темпы этой инволюции варьируют индивидуально и, кроме того, они существенно различаются в разных возрастных интервалах. Наиболее вероятно снижение продукции тестостерона в 5-6-ом десятилетиях жизни и позже (рис. 2). Именно в этом возрасте пребывает сейчас большинство из ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Кроме того, вероятность дефицита тестостерона значительно больше при наличии нарушений чувствительности к инсулину, сахарного диабета и избыточного веса тела. Причинно-следственные взаимоотношения между этими явлениями – гипогонадизмом, с одной стороны, и, с другой стороны, нарушением углеводного обмена и ожирением до конца не исследованы, вероятно, это взаимное потенцирование.

Развитию гипогонадизма может способствовать и патология печени, причем не только вирусной или алкогольной этиологии, но также и жировой гепатоз, присущий метаболическому синдрому и сахарному диабету. Это связано с тем, что большая или меньшая доля циркулирующего в крови тестостерона прочно связана со специфическим белком, вырабатываемым в печени – *глобулином, связывающим половые гормоны*. Гипогонадизм обусловлен не столько снижением общего содержания в крови тестостерона, сколько его свободной - биодоступной фракции. Её доля уменьшается не только вследствие названных заболеваний печени, но и с увеличением возраста. Продукция этого связывающего глобулина печенью увеличивается на 1,6% в год, поэтому в итоге концентрация свободного тестостерона снижается на целых 2-3% в год.

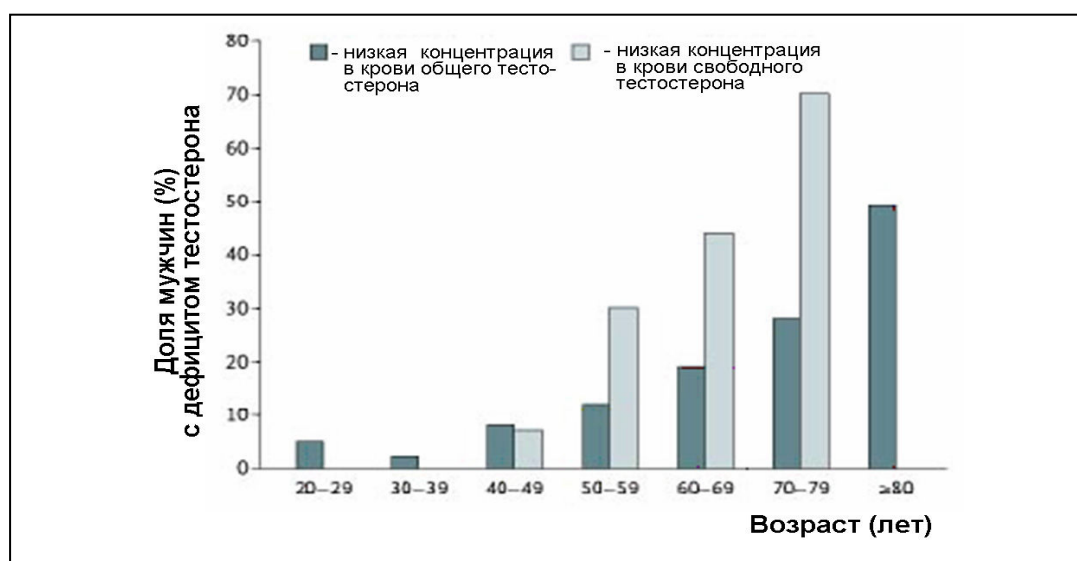


Рис.2. Частота снижения концентраций общего и свободного тестостерона в плазме крови мужчин в зависимости от возраста

Наиболее характерными проявлениями возрастного гипогонадизма являются снижение полового влечения и эректильная дисфункция. *Эректильная дисфункция - это устойчивая, частичная или полная утрата способности к эрекции полового члена, достаточной для совершения полового акта*. Следует подчеркнуть, что при этом заболевании страдает не только сексуальная функция, но и существенно ухудшаются физическая, умственная, эмоциональная составляющие качества жизни, а также ощущение жизненных сил и здоровья в целом. Более того, возникновение эректильной дисфункции часто выступает предвестником развития в ближайшее время сердечно-сосудистых осложнений (рис. 3).

У больных с умеренной или тяжелой ЭД относительный риск возникновения тяжелых форм ИБС в течение 10 лет выше на 65%, а инсульта – на 43% выше, чем у аналогичных пациентов без ЭД. Наконец, следует подчеркнуть, что результаты ряда проспективных наблюдений (Swedish study, Duke longitudinal study, Caerphilly cohort study) свидетельствуют о том, что у мужчин с низкой сексуальной активностью или рано утративших её

значительно повышен риск смерти. Итак, эректильную дисфункцию следует рассматривать в качестве серьезного заболевания, которое к тому же весьма широко распространено.

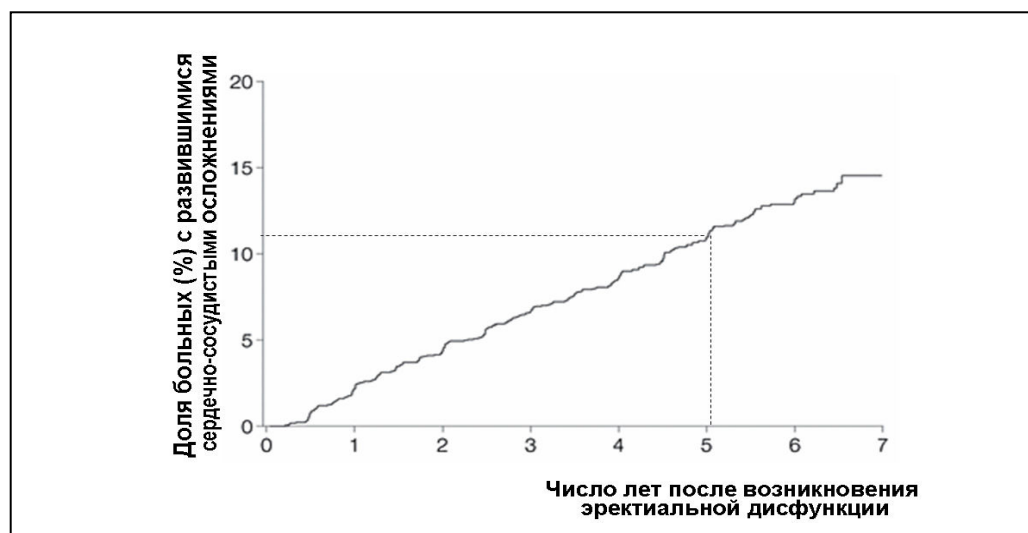


Рис. 3. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие годы после появления эректильной дисфункции, по данным исследования Prostate.

Выявление и оценку тяжести эректильной дисфункции облегчает использование специальных диагностических анкет, в частности, опросника для оценки индекса эректильной функции (Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5) (табл.3).

Анкета включает 5 вопросов, по результатам ответов на которые можно оценить не только эректильную функцию, но и оргазмическую функцию, сексуальное желание, сексуальную и общую удовлетворённость пациентов. Состояние эректильной функции оценивается по ответам на 1-5 вопросы.

Ответы на каждый из вопросов оценивают по 5-балльной шкале, где 0 и 1 означает низкую частоту или способность, а 5 – означает высокую частоту или способность. При анализе ответов на вопросы теста количество баллов суммируются и на основании полученной суммы оценивается состояние эректильной функции.

Сумма баллов 21–25 свидетельствует об отсутствии эректильной дисфункции; легкую степень эректильной дисфункции диагностируют при сумме баллов 16–20, умеренную – при 11–15 баллах, тяжелую – при 5–10 баллах.

У обследованных нами ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС эректильная дисфункция встречалась чрезвычайно часто. Она отсутствовала лишь в 7% случаев, была умеренно-тяжелой или тяжелой 43% случаев, легкой или умеренно-легкой – в 51% случаев (рис. 4).

Таблица 3

Вопросник для оценки эректильной функции
(Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5)

1. Как Вы оцениваете степень Вашей уверенности в том, что сможете достичь и удержать эрекцию?		Очень низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
		1	2	3	4	5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникала эрекция, как часто она была достаточной для введения полового члена во влагалище?	Сексуальной активности не было	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
3. При половом акте как часто Вам удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
4. При половом акте было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта?	Не пытался совершить половой акт	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Немного затруднено	Нетрудно
	0	1	2	3	4	5
5. При попытках совершить половой акт часто Вы были удовлетворены?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5

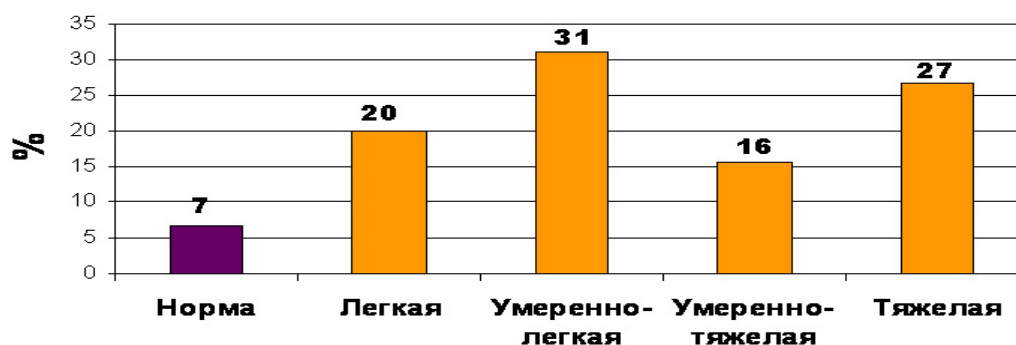


Рис. 4. Частота и выраженность эректильной дисфункции (по шкале МИЭФ-5)

В то же время, по данным популяционных исследований частота данной половой дисфункции варьирует от 15% до 50%, причем примерно в 10% случаев она представлена в тяжелой форме. Вероятность этого значительно увеличивается с возрастом. Наиболее часто эректильная дисфункция впервые проявляется, как и возрастной гипогонадизм, в 5-6-ом десятилетиях жизни – в таких случаях говорят о возрастной эректильной дисфункции (ARED, aging related erectile dysfunction). Итак, поразительно, что и метаболический синдром, и гипогонадизм обычно манифестируют почти одновременно.

Для понимания причин, механизмов развития и особенно - возможностей лечения эректильной дисфункции необходимо знать, какие физиологические механизмы лежат в основе эрекции. Ей обычно предшествует сексуальное влечение, его поддержание – результат специфического действия тестостерона на специфические зоны головного мозга, то есть влечение - эмоционально-психическое. Оно приводит к сексуальному возбуждению, которое передаётся из головного мозга по проводящим путям в спинной мозг и далее к окончаниям пещеристых нервов в стенках ветвей одноименных артерий и в трабекулах пещеристых тел, тех именно структур полового члена, которые и обеспечивают его эрекцию. Следует отметить, что тестостерон обеспечивает объем и структурно-функциональную интегральность ткани полового члена, включая иннервацию, плотность терминальных нервных окончаний, а также интенсивность выработки в них нейромедиаторов. Часть волокон пещеристых нервов не являются ни симпатическими (адренергическими), ни парасимпатическими (холинергическими) нервами. Медиатором в этих нервных окончаниях служит не норадреналин и не ацетилхолин, а оксид азота (NO). Причем тестостерон «заведует» экспрессией NO-синтазы, фермента, обеспечивающего продукцию оксида азота, а также фосфодиэстеразы 5-го типа, играющих важную роль в возникновении и поддержании эрекции.

Выделившийся в качестве нейромедиатора NO проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, что приводит к усиленному образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В итоге изменяется проницаемость ионных каналов и внутриклеточные концентрации ионов, а гладкомышечные клетки расслабляются.

Релаксация гладкой мускулатуры стенок пещеристых артерий означает расширение их внутреннего просвета, что способствует увеличению притока крови. Расслабление же гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел приводит к увеличению их объема, а также - к компрессии ими подболоочечных дренирующих вен, то есть к затруднению оттока крови из самих пещеристых тел. Таким образом, половой член заполняется кровью и увеличивается в объеме. Это означает начало эрекции.

Наращение и поддержание эрекции связано с включением дополнительного резерва. Увеличение кровотока в половом члене сопровождается раскрытием исходно спавшихся артерий. Растяжение потоком крови их эндотелиальных клеток (покрывают внутреннюю поверхность сосудов), а также эндотелиоцитов, выстилающих трабекулы

пещеристых тел, приводит к усиленному выделению из этих клеток оксида азота. В этом случае NO выступает в качестве локального гормона. Его эффектом, возникающим посредством описанных уже молекулярных механизмов (то есть, с участием цГМФ), является дополнительная релаксация гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел, а также самих артерий. Этим обеспечивается достижение максимальной эрекции.

Установлен и молекулярный механизм подавления эрекции. Он связан с расщеплением циклического ГМФ ферментом фосфодиэстеразой (ФДЭ). Она имеет множество специфичных для разных тканей и органов разновидностей. В ткани пещеристых тел представлен главным образом пятый тип ФДЭ (ФДЭ₅). Именно это звено регуляции стало в последнее время объектом успешных фармакологических вмешательств с целью коррекции ЭД.

Когда-то предполагалось, что импотенция имеет, как правило, психогенную природу. Однако еще в 1993 году эксперты Национального института Здоровья США пришли к заключению, что в абсолютном большинстве случаев (примерно в 75 %) в основе эректильной дисфункции лежат поражения сосудов. В последнее время, было уточнено, что заболеваемость этой дисфункцией в целом, особенно у немолодых мужчин, в преобладающем большинстве случаев связана с множеством факторов риска, часто сочетающихся и взаимосвязанных. Таковыми являются возраст, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, психическая депрессия и относительно низкий уровень образования. Очевидно, что почти каждый из них (включая депрессию) одновременно является фактором риска сердечно-сосудистой патологии и смертности. Поэтому не удивительно, что наличие сердечно-сосудистого заболевания само является важным фактором риска развития эректильной дисфункции. Существуют и доказательства обратной зависимости, что позволяет рассматривать ее как вероятный предвестник скрыто протекающего сосудистого поражения сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

В последние годы произошли радикальные перемены не только в представлениях о природе эректильной дисфункции и возрастного гипогонадизма, но достигнуты большие успехи в их коррекции. В первичной профилактике и лечении этих заболеваний большое значение имеет приверженность здоровому образу жизни. Действительно, правильное питание, достаточная физическая активность приводящие к нормализации веса тела, позволяют уменьшить выраженность эректильной дисфункции. Это, а также ограничение токсических влияний алкоголя рационально и с точки зрения возрастного гипогонадизма. Однако только эти меры недостаточны при выраженных формах рассматриваемых заболеваний. Эректильную дисфункцию возможно эффективно «протезировать» с помощью лекарств - селективных ингибиторов фосфодиэстеразы, а гипогонадизм - препаратов тестостерона.

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ₅) блокируют разрушение циклической ГМФ за счет подавления активности этого фермента в ткани пещеристых тел и ликвидируют дефицит оксида азота,

необходимого для возникновения, и поддержания достаточной эрекции. Ингибиторы ФДЭ₅ появились в распоряжении врачей в 1998 году и вначале были представлены силденафилом (Виагрой), вслед за этим появился тадалафил (Сиалис). Новейший представитель этого класса препаратов - варденафил (Левитра).

Левитра отличается от предшественников значительно большей относительной активностью (в целом клиническая эффективность превышает 90%, а у больных с наиболее тяжёлыми формами ЭД она превышает 70%, препарат оказывается эффективной у тех больных, которым не помогает виагра), а также более высокой селективностью в отношении ФДЭ₅, по сравнению с ФДЭ других типов. Последнее свойство снижает вероятность побочных эффектов. Кроме того, действие этого препарата развивается быстрее (через 15-25 минут после приема таблетки в дозе 10 или 20 мг) и длится на протяжении 4-5 часов (у предшественников Левитры – значительно дольше), что обеспечивает больным максимальное удобство его применения.

Огромный международный опыт применения ингибиторов ФДЭ₅ свидетельствует об их безопасности при условии соблюдения определённых правил. В соответствии с ними у каждого пациента, которому предстоит назначить ингибиторы ФДЭ₅, прежде всего, требуется оценить риск, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями (это обычная для практики терапевтов и кардиологов задача). Только после этого, в зависимости от степени риска, может быть либо рекомендовано возобновить сексуальную активность, применив для устранения эректильной дисфункции препарат ФДЭ₅ (если риск низкий) или временно (вплоть до существенного снижения риска за счёт лечения) отказаться от этого (если риск высокий).

Кроме этого, следует помнить об опасности взаимодействия ФДЭ₅ с некоторыми лекарствами, в том числе часто назначаемыми терапевтами, кардиологами, урологами. Эта предосторожность, прежде всего, относится к нитратам и к донаторам NO (молсидомин, нитропропрусид натрия) - их нельзя применять вместе с ФДЭ₅. Альфа-адреноблокаторы могут использоваться в сочетании с ними лишь с особой осторожностью.

Попытки заместительной терапии гипогонадизма имеют очень древнюю историю. До последнего времени реализация этого принципа существенно ограничивалась отсутствием лекарства, удобного для длительного применения. Таким препаратом тестостерона пролонгированного действия стал тестостерона ундеканоат - небидо. Это лекарство вводится внутримышечно, причем обычно для коррекции возрастного гипогонадизма достаточно всего лишь четырех инъекций за год (суммарно 4000 мг препарата) для поддержания физиологического уровня гормона в крови, который устанавливается уже на следующий день после первого введения.

Таблица 4

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений
у больных с ЭД и тактика врача (Princeton Consensus Panel, 2005)

Оценка риска	Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы	Врачебная тактика
Риск низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Симптомов болезней нет, имеется менее трёх факторов риска ИБС (за исключением пола) • Артериальная гипертензия, скорректированная одним или несколькими антигипертензивными лекарствами • Стабильная лёгкая стенокардия • Адекватно реваскуляризированное сердце • Состояние после инфаркта миокарда перенесенного, как правило, более чем 6-8 недель назад - при условии хорошего самочувствия, отсутствия признаков ишемии на ЭКГ при нагрузочном тесте, а также в тех случаях, когда в связи с данным заболеванием была выполнена реваскуляризация сердца. <p>Однако это срок может быть сокращен даже до 3-4 недель (если на ЭКГ нет признаков ишемии при нагрузке или выполнена реваскуляризация).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Легкий клапанный порок • СН (1-й функциональный класс) • Некоторые другие, не осложненные сердечно-сосудистые заболевания (например, пролапс митрального клапана или фибрилляция предсердий с нормальной частотой ритма желудочков) 	<ul style="list-style-type: none"> • Применение ингибиторов ФДЭ₅ вполне возможно
Риск промежуточный	<ul style="list-style-type: none"> • Более трёх факторов риска ИБС (за исключением возраста и пола) • Стабильная умеренная стенокардия • ОИМ или острый коронарный синдром (более двух, но менее шести недель назад) • СН (2-й функциональный класс) • Внесердечные проявления атеросклероза (инсульт или транзиторная мозговая ишемическая атака в анамнезе, артериальная недостаточность конечностей) 	<ul style="list-style-type: none"> • Дополнительное обследование, в ряде случаев с участием кардиолога. В итоге риск должен быть расценен либо как низкий, либо как высокий
Риск высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильная или рефрактерная стенокардия • Не скорректированная, прогрессирующая или злокачественная артериальная гипертензия • СН (3-4-й функциональный класс) • ОИМ или острый коронарный синдром (менее двух недель назад) • Угрожающие жизни аритмии • Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия • Умеренные/тяжёлые пороки сердца, особенно стеноз устья аорты (градиент давления выше 40 мм рт.ст.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Обследование и лечение у кардиолога • Сексуальная активность должна быть приостановлена вплоть до стабилизации состояния больного за счет лечения, вынесения соответствующего заключения кардиологом

Кроме восстановления влечения и эрекции лечение препаратом небидо сопровождается целым рядом дополнительных терапевтических эффектов: уменьшение резистентности к инсулину, улучшение гликемического профиля, снижение массы тела при уменьшении окружности талии, улучшение липидного профиля плазмы, подавление остеопороза, устранение депрессии. Небидо хорошо переносится и безопасен при длительном применении при соблюдении ряда правил, регламентированных в «Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу возрастного гипогонадизма у мужчин». Противопоказаниями у мужчин являются андрогензависимая карцинома простаты, опухоли печени, гиперкальциемия, сопутствующая опухолям, а также повышенная чувствительность к препарату. Наконец, следует отметить, что в случаях безуспешности монотерапии ингибиторами ФДЭ₅ по поводу эректильной дисфункции или тестостероном по поводу возрастного гипогонадизма целесообразна и оказывается эффективной комбинация левитры и небидо.

Итак, в последнее время накоплено много научных данных, позволяющих считать, что в процессе преждевременного «угасания» немолодых мужчин, существенное место занимают андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. Особенно часто эти нарушения наблюдаются у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде. Эти расстройства тесно взаимосвязаны между собой, а также с метаболическим синдромом и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, потенцируют друг друга. Их распознавание важно не только для понимания происхождения симптомов и для правильной оценки прогноза, но и в связи с возросшими возможностями эффективного и своевременного лечения.

Список литературы:

1. Алмазов В.А. и соавт. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб, Изд-во СПбГМУ, 1999.- 202 с.
2. Всероссийское научное общество кардиологов, комитет экспертов. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6), Приложение 2: - 29 с.
3. Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н., Давыдова Н.И., Корсакова Н.Е. Формирование остеопенического синдрома и возрастной дефицит андрогенов у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС //Медико-биол. и соц-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.-2008.-№3.-С.46-51.
4. Моргунов Л.Ю., Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Безопасность длительной заместительной терапии пациентов с эректильной дисфункцией и дефицитом андрогенов // Урология. 2007. N 5:49-51.
5. Небидо (тестостерона ундеканат). Монография. М.- 2007.- 62 с.
6. Хирманов В.Н. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистый континуум // Фарматека. 2005; 13 (108): 26-31.

7. Хирманов В.Н, Гурчин А.А. Трое против одного: метаболический синдром, возрастной гипогонадизм и эректильная дисфункция. Фарматека; 2008; 20 (174): 23-27.

8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., Медиа Медика, 2004. - 164 с.

9. Araujo A.B., Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men // Clin. Endocrinol. Metab. - 2007; 92(11): 4241-7.

10. Blount M.A., Beasley A., Zoraghi R., Sekhar K.R., Bessay E.P., Francis S.H., Corbin J.D. Binding of tritiated sildenafil, tadalafil, or vardenafil to the phosphodiesterase-5 catalytic site displays potency, specificity, heterogeneity, and cGMP stimulation // Mol. Pharmacol. 2004; 66(1):144-52.

11. Blute M., Hakimian P., Kashanian J., Shteynshluyger A., Lee M., Shabsigh R. Erectile dysfunction and testosterone deficiency // Front. Horm. Res. 2009; 37:108-22.

12. Chandel A., Dhindsa S., Topiwala S., Chaudhuri A., Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes // Diabetes Care. 2008; 31(10):2013-7.

13. Diaz-Arjonilla M., Schwarcz M., Swerdloff R.S., Wang C. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2008; Oct 9.

14. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // Lancet. 2005; 365(9468): 1415-28.

15. Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B., Travison T.G., Clark R.V., Williams R.E., McKinlay J.B. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93(10):3870-7.

16. Kostis J.B., Jackson G., Rosen R., Barrett-Connor E., Billups K., Burnett A.L., Carson C., Cheitlin M., Debusk R., Fonseca V., Ganz P., Goldstein I., Guay A., Hatzichristou D., Hollander J.E., Hutter A., Katz S., Kloner R.A., Mittleman M., Montorsi F., Montorsi P., Nehra A., Sadovsky R., Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) // Am. J. Cardiol. 2005; 96(2): 313-21.

17. Kushiro T., Takahashi A., Saito F., Otsuka Y., Soma M., Kurihara T., Satomura A., Saito T., Kanmatsuse K. Erectile dysfunction and its influence on quality of life in patients with essential hypertension // Am J Hypertens 2005; 18(3): 427-30.

18. Martinez Jabaloyas J.M., Queipo Zaragoza A., Ferrandis Cortes C., Queipo Zaragoza J.A., Gil Salom M., Chuan Nuez P. Changes in sexual hormones in a male population over 50 years of age. Frequency of low testosterone levels and risk factors // Actas Urol. Esp. - 2008 Jun; 32(6):603-10.

19. Montorsi F., Padma-Nathan H., Buvat J., Schaibold H., Beneke M., Ulbrich E., Bandel T.-J., Porst H. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Sex. Med. 2004; 1 (2): 168-78.

20. Montorsi F., Oettel M. Testosterone and sleep-related erections: an overview*. J Sex Med. 2005 Nov; 2(6):771-84.

21. Padma-Nathan H, Montorsi F, Giuliano F, Meuleman E, Auerbach S, Eardley I, McCullough A, Homering M, Segerson T; North American and European Vardenafil Study Group. Vardenafil restores erectile function to normal range in men with erectile dysfunction. J Sex Med. 2007 Jan; 4(1):152-61.

22. Rosén T., Bengtsson B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990 Aug 4;336(8710):285-8.
23. Shabsigh R., Arver S., Channer K.S., Eardley I., Fabbri A., Gooren L., Heufelder A, Jones H., Meryn S., Zitzmann M. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome // *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62(5):791-8.
24. Saenz de Tejada I., Angulo J., Cuevas P., Fernandez A., Moncada I., Allona A., Lledo E., Korschen H.G., Niewohner U., Haning H., Pages E., Bischoff E. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil // *Int. J. Impot. Res.* 2001; 13(5):282-90.
25. Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L., Kivlahan D.R. Low serum testosterone and mortality in male veterans // *Arch. Intern. Med.* 2006; 166:5-5.
26. Smith G.D., Ben-Shlomo Y., Beswick A., Yarnell J., Lightman S., Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study // *Circulation*. 2005;112(3):332-40.
27. Traish A.M., Saad F., Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance // *J. Androl.* 2009;30(1):23-32.
28. Tancredi A., Reginster J.Y., Schleich F., Pire G., Maassen P., Luyckx F., Legros J.J. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. // *Eur. J. Endocrinol.* 2004;151(3):355-60.
29. Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J., Probstfield J.L., Moinpour C.M., Coltman C.A. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005;294(23):2996-3002.
30. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morales A., Morley J.E., Schulman C., Thompson I.M., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations // *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):507-14.

Лекция 3. Остеопороз у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (клиника, патогенез, современные методы диагностики, лечения и профилактики)

Авторы: Трофимова И.В., Саблин О.А.

Остеопороз – наиболее распространенное заболевание скелета, сопровождающееся прогрессирующим снижением прочности кости, повышением ее ломкости и увеличением риска переломов.

Остеопороз во всем мире представляет важнейшую проблему для здравоохранения.

По данным ВОЗ, остеопороз занимает четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Социальная значимость этого тяжелого заболевания обусловлена его проявлениями - переломами костей скелета, приводящими к значимому подъему заболеваемости, повышению частоты выхода на инвалидность и смертности среди лиц пожилого возраста (особенно при переломах проксимальных отделов бедренной кости), значительным затратам на лечение, включая медикаментозное, хирургическое, ортопедическое, реабилитационное.

Во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты переломов при остеопорозе. Риск переломов шейки бедра на протяжении жизни женщин белой расы составляет 15% (приблизительно соответствует уровню заболеваемости раком молочной железы, эндометрия и яичников вместе взятых). Аналогичные переломы у мужчин на протяжении жизни составляют 5% (что соответствует частоте заболеваемости раком предстательной железы). Известно, что 20% больных с переломами шейки бедра умирают в течение первого года после перелома, а 50% выживших становятся инвалидами.

У 25-35% женщин с остеопорозом старше 60 лет выявляются переломы позвонков, у мужчин такого же возраста, страдающих остеопорозом, частота переломов позвонков составляет 5-10%.

Драматичность проблемы остеопороза заключается в том, что частота переломов значительно повышается с возрастом.

Обследование ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показало, что с 5-7 года после аварии у них отмечался устойчивый рост различных заболеваний костно-мышечной системы. Наиболее отчетливо это прослежено у ликвидаторов, находившихся в месте аварии в 1986г. и получивших дозу облучения более 20 сГр. У 30-70% ликвидаторов этой группы в указанный период времени после аварии имелись признаки метаболических остеопатий.

После аварии на ЧАЭС прошло 23 года. Возраст ликвидаторов с выявленной патологией, а также тех, у кого в тот период она не выявлялась, увеличился на 23 года, и большинство из них стали лицами пожилого и старческого возраста. Большинство ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС страдают различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями пищеварительного тракта, эндокринной системы. Предстоит оценить «вклад»

этих заболеваний в развитие остеопороза у данной группы больных. Кроме того, исследованиями многих авторов показано, что комплекс биологических изменений, возникший у ликвидаторов Чернобыльской аварии, на молекулярном уровне предрасполагает к преждевременному старению организма, опережающему их биологический возраст. Проблема остеопороза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС до конца не изучена и с каждым годом становится более актуальной.

В связи с этим изучение особенностей патогенеза, ранняя диагностика, лечение и профилактика остеопороза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является важной медико-социальной задачей.

Остеопения и остеопороз. Терминология

Остеопения, остеопенический синдром - это собирательное понятие, используемое для обозначения сниженной массы костной ткани. Выделяют три группы заболеваний, сопровождающихся остеопенией: остеопороз, остеомалация, фиброзно-кистозный остит.

Остеопороз – самое частое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола, возраста, сопровождающееся нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и без нее.

Остеопороз относится к группе метаболических заболеваний.

Совершенствование методов диагностики и появление возможности количественно определять костную массу (фотонная или рентгеновская денситометрия) позволили более четко дифференцировать понятия «остеопороз» и «остеопения».

Костная масса оценивается по содержанию костных минералов на единицу площади кости – г/см^2 , а также в процентах (%) к нормативным показателям лиц соответствующего возраста и пола. Вместе с % показателем оценивается параметр стандартного отклонения (σ) соответствующего норматива:

T – критерий от пика костной массы. T-критерий с постепенным снижением костной массы и с возрастом.

Z – критерий от возрастного норматива;

Величина T-критерия до -1 стандартного отклонения от пиковой костной массы считается нормальным показателем.

Показатели T-критерия от -1 до - 2,5 стандартного отклонения следует расценивать как остеопению.

Показатели T-критерия - 2,5 стандартного отклонения и ниже с наличием в анамнезе 1 и более переломов следует расценивать как тяжелый остеопороз.

Таким образом, T-критерий наиболее точно позволяет дифференцировать остеопению и остеопороз. Опираясь на этот критерий, можно считать, что остеопения – означает менее выраженную потерю костной массы.

Необходимо подчеркнуть, что костная масса увеличивается преимущественно вследствие эндостальных отложений в длинных трубчатых костях и утолщения трабекулярных костей в пубертатный и постпубертатный периоды. Костеобразование в этот период преобладает над костной резорбцией. Максимальная (пиковая) костная масса регулируется генетическими и внешними факторами. У здоровых людей после достижения «пика» костная масса (в возрасте от 25 до 35 лет) не меняется. В этот период темпы костного формирования и костной резорбции уравниваются. Впоследствии начинается естественное возрастзависимое снижение костной массы со скоростью 0,3-0,5% в год.

Классификация остеопороза

Классификация остеопороза по этиопатогенетическому принципу является наиболее распространенной и принята президиумом Российской ассоциации по остеопорозу в 1977г.

А. Первичный остеопороз:

1. Постменопаузальный остеопороз.
2. Сенильный остеопороз.
3. Ювенильный остеопороз.
4. Идиопатический остеопороз.

В. Вторичный остеопороз:

I. Заболевания эндокринной системы:

1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко-Кушинга).
2. Тиреотоксикоз.
3. Гипогонадизм.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.

II. Ревматические заболевания:

1. Ревматоидный артрит.
2. Системная красная волчанка.
3. Анкилозирующий спондилоартрит.

III. Заболевания органов пищеварения:

1. Состояние после резекции желудка.
2. Мальабсорбция.
3. Хронические заболевания печени.

IV. Заболевания почек:

1. Хроническая почечная недостаточность.
2. Почечный канальцевый ацидоз.
3. Синдром Фанкони.

V. Заболевания крови:

1. Миеломная болезнь.
2. Талассемия.

3. Системный мастоцитоз.

4. Лейкозы и лимфомы.

VI. Другие заболевания и состояния:

1. Иммобилизация.

2. Овариоэктомия.

3. Хронические обструктивные заболевания легких.

4. Алкоголизм.

5. Нервная анорексия.

6. Нарушения питания.

7. Трансплантация органов.

VII. Генетические нарушения:

1. Несовершенный остеогенез.

2. Синдром Марфана.

3. Синдром Элерса-Данлоса (несовершенный десмогенез).

4. Гомоцистеинурия и лизинурия.

VIII. Медикаменты:

1. Кортикостероиды.

2. Антikonвульсанты.

3. Иммунодепрессанты.

4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

5. Антациды, содержащие алюминий.

6. Тиреоидные гормоны.

В основу этой классификации положено разделение остеопороза на две большие группы: первичный и вторичный (см. таб).

Постменопаузальный и сенильный остеопорозы – наиболее часто встречающиеся формы остеопороза и составляют около 85%.

В классификации вторичного остеопороза указаны этиологические факторы его развития (заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системные заболевания, лекарственные средства).

Факторы риска развития остеопороза

Остеопороз – полиэтиологичное заболевание. Причинами развития как первичного, так и вторичного остеопороза являются генетические факторы (на их долю приходится 75-85%) и внешние факторы (составляющие 15-25%).

Среди факторов риска остеопороза принято выделять модифицируемые и немодифицируемые.

Немодифицируемые факторы:

- женский пол;
- возраст старше 65 лет;
- низкая минеральная плотность кости;
- белая раса;
- семейный анамнез остеопороза;
- предшествующие переломы;

- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- ранняя, в том числе хирургическая, менопауза у женщин;
- прием глюкокортикоидов;
- длительная иммобилизация.

Модифицируемые факторы:

- низкая физическая активность;
- курение;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина Д;
- склонность к падениям;
- злоупотребление алкоголем;
- низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела.

Анализ перечисленных факторов свидетельствует о том, что каждый из них способствует прогрессирующему развитию остеопороза.

В клинической практике выделение групп пациентов с факторами риска важно для профилактики развития остеопороза.

Факторы, влияющие на метаболизм костной ткани и минеральный обмен

Выделяют четыре группы факторов, регулирующих и контролирующих костный метаболизм:

1. кальций-регулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитонин, активный метаболит витамина Д₃ – кальцитриол);
2. системные гормоны (глюкокортикоиды, тироксин, половые гормоны, соматотропный гормон, инсулин);
3. ростовые факторы (ИРФ -1 и ИРФ-2, ростовой фактор фибробластов, эпидермальный ростовой фактор, трансформирующий фактор роста); цитокины; простагландины;
4. генетические факторы.

Кальцийрегулирующие гормоны.

Паратгормон является наиболее важным регулятором кальциевого метаболизма. Регуляция уровня кальция и паратгормона осуществляется по механизму обратной связи. Механизм действия на костную ткань многогранен и сложен. Основное действие на костную ткань – стимуляция костной резорбции путем активации остеокластов. Он может как стимулировать, так и замедлять синтез коллагена и костного матрикса. Действие паратгормона реализуется через влияние на остеобласты, которые отвечают как за стимуляцию костеобразования, так и за активацию остеокластов.

Кальцитонин - тормозит костную резорбцию вследствие угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества.

Активные метаболиты витамина Д – кальцитриол являются своеобразными гормонами, регулируемыми фосфорно-кальциевый обмен, участвуют в минерализации костной ткани и поддерживают гомеостаз кальция. Основное биологическое действие активных метаболитов витамина Д заключается в стимуляции кишечной абсорбции кальция и фосфора, активации

костного обмена и активации экскреции кальция с мочой. Витамин Д в настоящее время рассматривается как стероидный гормон, имеющий высокоспециализированные ядерные рецепторы в кишечнике, почках. Активные метаболиты витамина Д совместно с паратгормоном принимают участие в remodelировании костной ткани.

Эндокринная система контролирует процессы остеогенеза и остеолита.

Системные гормоны.

Глюкокортикоиды – важнейшие гормоны, приводящие к развитию остеопороза. Естественной моделью глюкокортикоидного остеопороза являются болезнь и синдром Иценко-Кушинга, заболевания, сопровождающиеся избытком глюкокортикоидов в крови. Глюкокортикоиды замедляют костеобразование вследствие замедления созревания остеобластов, ингибирования стимулирующего действия простагландинов на ростовые факторы и усиления ингибирующего действия паратгормона на зрелые остеобласты. Уменьшение всасывания в кишечнике кальция и снижение реабсорбции кальция в почках под влиянием глюкокортикоидов приводит к гипокальциемии, повышению в крови уровня паратгормона, снижению уровня кальцитонина, повышению резорбции кости. Остеопороз при эндогенном гиперкортицизме фиксируется у 50-95% больных. Аналогичные метаболические расстройства происходят у больных, вынужденных по тем или иным причинам длительно принимать глюкокортикоиды.

Тироксин. Избыток в организме тиреоидных гормонов, наблюдаемый при гипертиреозе, или при длительном избыточном экзогенном применении препаратов тироксина усиливает костный обмен вследствие активирования процессов резорбции костных тканей.

Эстрогены. Роль эстрогенов в формировании скелета и снижении потери костной массы велика и многогранна. Они играют важную роль в формировании полового диморфизма скелета, поддерживают гомеостаз костного метаболизма в репродуктивный период жизни. Механизм действия эстрогенов, предотвращающий резорбтивную активность остеокластов, опосредован рецепторами эстрогенов, располагающимися в остеобластах и остеокластах. Результатом взаимодействия эстрогена со специфическим ядерным рецептором является регуляция транскрипции протеинов, цитокинов, влияющих на механизмы развития костной ткани. Показано, что эстрогены оказывают прямое стимулирующее действие на пролиферацию остеобластов. С другой стороны, они ингибируют синтез местных факторов, оказывающих на кость резорбтивный эффект: на интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли α (ФНО) и другие. Дефицит эстрогенов приводит к снижению костной массы, уменьшению продукции кальцитонина, нарушению продукции активного метаболита витамина Д, снижению абсорбции кальция в кишечнике.

Андрогены. Механизм их действия на костную ткань до конца не изучен. Однако, известно, что гипогонадизм сопровождается остеопенией, а его лечение андрогенами – приводит к увеличению костной массы. Наличие рецепторов андрогенов в местах костного формирования, в эндотелиальных

клетках сосудов костного мозга, в остеоцитах как у мужчин, так и у женщин, подтверждают их важную роль в прямом влиянии на скелет мужчин и женщин.

Соматотропный гормон (СТГ). Ему отводится важнейшая роль в нормальном развитии и росте скелета у детей. Роль СТГ в костном метаболизме у взрослых до конца не изучена. В последние годы показано, что СТГ посредством влияния на ИРФ-1 активизирует 1 α -гидроксилазу почек, что способствует увеличению превращения витамина Д в его активный метаболит – кальцитриол. Последнее способствует увеличению реабсорбции кальция и фосфатов почками.

Инсулин. Способствует нормальному росту скелета, стимулирует образование костного матрикса и хряща. Дефицит инсулина приводит к снижению стимуляции остеобластов. Механизмы действия инсулина опосредованы инсулиноподобными факторами роста.

Ростовые факторы (ИРФ -1 и ИРФ-2, ростовой фактор фибробластов, эпидермальный ростовой фактор, трансформирующий фактор роста); цитокины, простагландины;

На формирование кости большое влияние оказывают местные паракринные и аутокринные стимуляторы остеогенеза. К ним можно отнести инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, факторы роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и др.

Доказано, что трансформирующий фактор роста действуя, как аутокринный фактор, секретируется остеокластами и остеобластами. Стимулирует остеогенез, способствует дифференцировке и пролиферации остеобластов. В костной ткани определяется высокий уровень этого фактора. Трансформирующий фактор роста в качестве аутокринного регулятора подавляет пролиферацию остеокластов.

Цитокины (группа интерлейкинов) оказывают многоплановое влияние на процессы ремоделирования кости. Интерлейкины – медиаторы клеточного взаимодействия. Продуцируются макрофагами, моноцитами, стромальными клетками костного мозга. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α (кахексин), стимулируют резорбцию кости. Работами ряда авторов показано, что активирующее действие паратгормона на зрелые остеокласты опосредовано ИЛ-1, ИЛ-6. Показано, что ИЛ-1 влияет на все стадии дифференцировки остеокластов. ИЛ-1 β индуцирует синтез фактора некроза опухолей (ФНО-альфа), стимулирующего пролиферацию и дифференцировку остеокластов, действует на звенья патогенеза гиперкальцемии при злокачественных новообразованиях.

ФНО-альфа может подавлять синтез тестостерона, эстрогенов и их рецепторов. Гиперпродукция этого цитокина способствует нарушению процессов остеогенеза. С другой стороны, ФНО-альфа стимулирует экспрессию тканевого ингибитора матриксных металлопротеаз и таким образом тормозит процессы резорбции костной ткани.

Интерлейкин-6, продуцируемый многими клетками – стромальными клетками костного мозга, клетками микроокружения, моноцитами, макрофагами, остеобластами и остеокластами может оказывать

стимулирующий эффект на пролиферацию ранних предшественников остеокластов, предваряя влияние паратгормона, включающегося в дифференцировку их в многоядерные остеокласты. ИЛ-6 оказывает стимулирующий эффект на образование остеокластов из их предшественников, а также усиливает эффекты кальцийрегулирующих гормонов и резорбцию костной ткани *in vitro*.

Простагландины (PGE 2), выполняя роль вторичных мессенджеров и опосредуя действие цитокинов, контролируют процессы резорбции. Они ингибируют участие остеокластов в процессе резорбции костной ткани.

Метаболиты арахидоновой кислоты (пептидолейкотриены), стимулируют активность остеокластов. Наиболее значимые эффекты метаболиты арахидоновой кислоты оказывают в процессах резорбции кости непосредственно в очагах хронического воспаления, локально стимулируя эффекты ФНО-альфа и ИЛ-1.

Генетические факторы

Остеопороз является полиэтиологичным заболеванием, в развитии которого важное значение имеют генетические факторы и факторы внешней среды. В настоящее время известны ряд генов кандидатов, ответственных за различные звенья патогенеза остеопороза, которые условно можно разделить на пять групп.

1. Гены, ответственные за гомеостаз кальция;
2. Гены, мутации которых вызывают гормональную дисфункцию;
3. Гены, отвечающие за метаболизм и регуляцию остеобластов и остеокластов;
4. Гены, отвечающие за матрикс костной ткани;
5. Гены, ответственные за липопротеиновый ответ.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования роли генов в развитии остеопороза. Особое внимание уделяется исследованию генов, ответственных за ассоциации между остеопорозом, минеральной плотностью кости, рецептора витамина Д (VDR-3), рецептора кальцитонина (CNTR), коллагена альфа 1 (COL 1a1).

Генетические факторы, обуславливающие плотность костной ткани, имеют большое значение для понимания патогенетических механизмов остеопороза.

Было показано, что мутация гена кальцитонина приводит к достоверному снижению минеральной плотности кости и повышению частоты переломов костей запястья и позвоночника.

Коллагены типа 1 (COL 1a1 COL 1a2).

Белок коллаген тип 1 (CoL 1a1) состоит из двух цепей проколлагена $\alpha 1$ и одной цепи проколлагена $\alpha 2$. Их структура кодируется двумя очень сходными между собой генами – COL 1a1 COL 1a2. Коллаген типа 1 наиболее распространенный белок матрикса соединительной и костной тканей. Он

придает механическую прочность, обеспечивает морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию и дифференцировку клеток, определяет их секреторную и синтетическую активность. Нарушение нормального соотношения цепей $\alpha 1$ и $\alpha 2$ приводит к изменению структуры коллагена, что сопровождается нарушением процессов минерализации костного матрикса. Такая мутация описана для гена COL 1a1 . Установлена тесная связь данной мутации с прогрессирующим уменьшением костной массы вследствие развития остеопороза. Таким образом, исследование мутации гена COL1a1 имеет прогностическое значение для женщин и мужчин в отношении развития остеопороза.

Рецептор витамина Д (VDR) выполняет роль посредника в передаче биологического эффекта активной формы витамина Д (кальцитриола). VDR наравне с другими ядерными рецепторами регулирует транскрипцию генов путем связывания с элементами ответа витамина Д (специфическими регуляторными последовательностями). В гене VDR выявлено несколько различных мутаций (полиморфизмов). В ряде исследований, посвященных остеопорозу, выявлены некоторые ассоциации с процессами ремоделирования костной ткани, с минеральной плотностью костной ткани.

Анализ корреляций аллельных вариантов трех рассмотренных генов, сцепленных с метаболизмом костной ткани, демонстрирует, связь мутаций данных генов с потерей костной массы, риском развития переломов.

Эти данные представляют большой научно-практический интерес, поскольку результаты генетического тестирования, проведенные у относительного небольшого числа пациентов с остеопорозом, показали прогностическую значимость исследования этих генов с целью раннего выявления групп риска в отношении развития остеопороза.

Таким образом, процессы остеогенеза и остеолизиса контролируются большим количеством стимулирующих и ингибирующих факторов. Реализация их эффектов обусловлена взаимодействием эндокринной и иммунной систем. При этом в разные периоды жизни человека включаются те или иные механизмы регуляции, направленные на поддержание костного гомеостаза.

Диагностика остеопороза

Диагноз заболевания устанавливают на основании клинических данных, оценки факторов риска, лабораторных, рентгенологических данных и результатов оценки минеральной плотности кости.

Клиника остеопороза. Остеопороз – медленно развивающееся заболевание. Некоторые авторы называют его «молчаливой патологией». Клинически он заявляет о себе уже при наличии переломов (чаще тел позвонков). Переломы сопровождаются болевым синдромом. Особенностью переломов при остеопорозе, является их возникновение при минимальной травме. Это наиболее характерно для постменопаузального остеопороза.

Нередки случаи, когда диагноз ставят при проведении планового рентгенологического исследования в связи с другими заболеваниями. При этом

обнаруживается снижение высоты тел позвонков или их клиновидная деформация.

Типичные переломы при остеопорозе: переломы грудных и поясничных позвонков, проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела лучевой кости.

Случившийся перелом вызывает боль, деформацию и функциональную недостаточность. Остеопоротические переломы позвонков приводят к снижению роста, увеличению грудного кифоза, выраженной боли в спине (нередко хронической), снижению трудоспособности, повышенной смертности.

Нередко тщательно собранный анамнез позволяет поставить диагноз: остеопороз.

Если у больного имелись эпизоды боли в спине, появившиеся при неловком движении, поднятии тяжести, если у него уменьшился рост более, чем на 2 см за год или на 4 см за всю жизнь, изменилась фигура, спина стала «круглой», а ходьба или вынужденное пребывание в одном положении вызывают утомляемость, то с большой долей вероятности диагноз заболевания: Остеопороз.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2005г) диагноз остеопороза клинически можно выставить каждой женщине без денситометрического исследования в возрасте 70 лет, перенесшей перелом вследствие минимальной травмы.

Лабораторная диагностика остеопороза. Целью лабораторной диагностики остеопороза является: исключение заболеваний, сопровождающихся остеопенией (в том числе таких тяжелых, как метастатическое поражение костей, миеломная болезнь, гиперпаратиреоз и др.); выяснение причины вторичного остеопороза; метаболическая характеристика остеопороза, что имеет важное значение для выбора метода лечения.

Методы лабораторной диагностики условно можно разделить:

На «рутинные лабораторные тесты», позволяющие оценить состояние минерального обмена и системных кальцийрегулирующих гормонов; биохимические маркеры костного метаболизма; дополнительные методы биохимического и гормонального обследования, позволяющие уточнить причину вторичного остеопороза, а также оценить функциональное состояние некоторых органов и систем (печень, почки, желудочно-кишечный тракт и т.д.) что необходимо при выборе метода лечения.

Среди рутинных методов оценки состояния минерального обмена важнейшее место отводится определению уровня *кальция* (общего и ионизированного) в крови.

При первичном остеопорозе уровень кальция в крови, как правило, находится в пределах нормальных значений. По данным некоторых авторов, постменопаузальный остеопороз изредка сопровождается повышением уровня кальция в крови.

Гиперкальциемия сопровождает сенильный остеопороз, развивающийся на почве длительной иммобилизации у больных с переломом проксимального отдела бедра.

Гиперкальциемия – является лабораторным маркером гиперпаратиреоза (первичного, вторичного, третичного).

Гипокальциемия – наблюдается при остеомалации, при синдроме мальабсорбции и дефиците витамина Д.

Наиболее информативным является показатель экскреции кальция с мочой натощак по отношению к содержанию креатинина в этой же порции. Полагают, что этот показатель позволяет исключить воздействие питания и достоверно отражает состояние резорбции костной ткани.

Гиперкальциурия характерна для первичного остеопороза с повышенным костным обменом.

Уровень *фосфора* в крови при первичном остеопорозе в большинстве случаев нормальный. Гипофосфатемия характерна для первичного гиперпаратиреоза.

Паратиреоидный гормон (паратгормон) при постменопаузальном остеопорозе чаще нормальный или пониженный. При сенильном и стероидном остеопорозе нередко наблюдается его повышение. Но, в основном, эти колебания не являются клинически значимыми, так как незначительно превышают нормальные значения.

Основным показанием к определению паратгормона является гиперкальциемия или фосфопения. Максимальное повышение уровня паратгормона отмечается при первичном гиперпаратиреозе (превышает 2 – 12 раз).

Кальцитонин. Анализ литературных данных, собственные наблюдения свидетельствуют о том, что нет заболеваний костной системы, в формировании которых нарушение секреции кальцитонина играло важную роль. Следует признать, что определение уровня кальцитонина при остеопорозе не имеет диагностического значения.

Кальцитриол – 1,25(OH)₂D. Важная роль кальцитриола в минеральном гомеостазе хорошо изучена. В лабораторной практике разработаны методы определения активных форм витамина Д. Определение кальцитриола в крови трудоемко и требует применения высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Биохимические маркеры костного метаболизма. На протяжении всей жизни в организме человека происходит костное ремоделирование. Последнее заключается в последовательных процессах разрушения (рассасывания) костной ткани (костная резорбция) и последующего синтеза нового костного матрикса, его минерализации (костное формирование). Костное ремоделирование направлено на регуляцию фосфорно-кальциевого гомеостаза. Выделяют маркеры костеобразования и маркеры костной резорбции (табл.1).

Наиболее точными маркерами костеобразования принято считать активность *сывороточной щелочной фосфатазы, ее костного изофермента и остеокальцин.*

Повышение активности щелочной фосфатазы у больных остеопорозом является признаком появления новых переломов костей или сочетания с остеомалацией.

Первичный и вторичный гиперпаратиреоз, а также остеомалация, связанная с дефицитом витамина Д, болезнь Педжета и наличие костных метастазов сопровождаются значительным увеличением активности щелочной фосфатазы.

Таблица 1

Биохимические маркеры резорбции и образования кости

Маркеры резорбции	Маркеры образования
<p>Продукты остеокластов: <i>Кислая фосфатаза</i> <i>Тартрат-резистентная кислая фосфатаза</i></p> <p>Продукты деградации коллагена <i>Гидроксипролин мочи</i> <i>Коллагеновые перекрестные группы(collagen cross-links)-</i> <i>пиридинолин, деоксипиринолин,</i> <i>N-концевой телопептид, -концевой телопептид, Crosslaps</i></p>	<p>Продукты остеобластов <i>Сывороточный остеокальцин</i> <i>Сывороточная щелочная фосфатаза</i> <i>Костная щелочная фосфатаза</i></p> <p>Продукты формирования коллагена <i>Сывороточный пропептид коллагена I типа (C-терминальный, PICP и N-терминальный PINP)</i></p>

Остеокальцин - белок, составляющий большую часть неколлагенового белкового костного матрикса. Является наиболее специфическим маркером остеобластической активности. При первичном остеопорозе определяется нормальный и/или слегка повышенный уровень остеокальцина. Его повышенное содержание при первичном остеопорозе выявляется у лиц с высоким уровнем костного обмена. Повышение уровня остеокальцина при сенильном остеопорозе может указывать на увеличение риска переломов бедра.

Пиридинолин и деоксипиридинолин и мочевые пептиды (N-концевой телопептид и C-концевой) довольно точно отражают костную резорбцию. Эти биохимические маркеры могут быть использованы для оценки риска развития остеопороза, для динамического наблюдения в качестве показателя изменения кости, в том числе на фоне терапии.

Дополнительные методы обследования (расширение спектра гормонального обследования, исследования функции печени, почек, состояния желудочно-кишечного тракта) нередко необходимы для уточнения генеза вторичного остеопороза, выявления сопутствующих заболеваний и оценки показаний и противопоказаний для выбора того или иного метода лечения.

Лучевые методы диагностики остеопороза

Длительное время наиболее распространенным и общепринятым методом диагностики остеопороза был (остается и по сей день) рентгенологический. Необходимо отметить, что рентгенологические признаки остеопороза появляются тогда, когда 20-30% костной массы уже потеряно. В настоящее

время разработаны четкие критерии, позволяющие поставить диагноз остеопороза при рентгенологическом исследовании скелета. В то же время рентгенография костей является единственным методом исследования, позволяющим оценить анатомические особенности костей и структуру костной ткани, а также различные повреждения костей.

В соответствии с клиническими рекомендациями в качестве основного диагностического теста остеопороза используют оценку минеральной плотности кости в области позвоночника, шейке бедра и других частях скелета. Используется двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия. Эта методика получила наиболее широкое признание. Критерии оценки показателей остеоденситометрии для постановки диагноза остеопения и остеопороз разработаны ВОЗ и были приведены нами выше. Привлекательность метода заключается в отсутствии инвазивности, а главное, он позволяет с высокой точностью определять степень потери костной массы. В сочетании с клиническими признаками и оценкой всех необходимых биохимических маркеров он является незаменимым в диагностике остеопороза.

Вместе с тем, это не означает, что остеоденситометрию необходимо проводить всем поголовно в возрасте, например 50 лет. Использование метода в сочетании с клиническими данными, оценкой факторов риска значительно повышает его информативность. Наиболее точным методом оценки риска переломов и снижения минеральной плотности кости является проведение остеоденситометрии в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей.

Показания к проведению остеоденситометрии:

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в период постменопаузы в возрасте до 65 лет с факторами риска;
- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщины в возрасте старше 45 лет и мужчины в возрасте 60 и более лет;
- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- мониторинг эффективности лечения остеопороза.

Следует подчеркнуть, что стандартная рентгенография и остеоденситометрия в сочетании дают значительно больше информации в отношении оценки остеопороза, его осложнений, позволяет провести дифференциальный диагноз между различными патологическими процессами в костях (переломами, дегенеративно-дистрофическими изменениями, фиброзно-кистозной перестройкой костной ткани и т.д.).

Особенности изменений костной ткани при лучевых поражениях

Широкое использование источников ионизирующего излучения в различных отраслях народного хозяйства, медицине и науке, техногенные катастрофы, военные ядерные испытания способствуют увеличению частоты

лучевых поражений. Биологическое действие ионизирующей радиации обусловлено внешним и внутренним облучением вследствие инкорпорации радиоактивных веществ.

Вид излучения, распределение дозы во времени, возраст и индивидуальные особенности облученного организма имеют важное значение в оценке радиационно-обусловленных эффектов.

Лучевые повреждения костной ткани развиваются, главным образом, при поглощенной дозе, превышающей 30 Гр. Поражение кости возникает чаще у лиц молодого возраста при низкоэнергетическом облучении, обычно рентгеновском.

Известна группа радионуклидов, обладающих избирательной способностью к накоплению в костной ткани. К ним относятся: радий, торий, плутоний, цирконий, итрий, барий, стронций и др. Патологические процессы, развивающиеся в костях в результате внутреннего облучения, по своему характеру напоминают таковые при внешнем облучении и определяются не только их количеством и характером излучения, но и продолжительностью периода полураспада и быстротой выведения из организма.

Остеопороз, остеосклероз, атрофии и перестройки костной структуры встречаются в различных сочетаниях и в неодинаковой степени выражены при лучевых поражениях. Наиболее часто процесс лучевого поражения начинается с rarefакции костей, а затем развивается остеосклероз и перестройка. При тяжелых лучевых поражениях на фоне диффузного остеопороза нередко развивается очаговый некроз, при этом пораженные отделы кости приобретают ноздреватую структуру. В дальнейшем участки остеонекроза постепенно рассасываются и замещаются соединительной тканью или обызвествляются.

По данным литературы, посвященной оценке состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, у большинства (60-85%) имеются жалобы на боли в различных костях скелета и артралгии (в спине, суставах, костях рук и ног).

Анализ рентгенограмм позвоночника участников ликвидации последствий аварии ЧАЭС показал признаки разной степени выраженности остеопороза у 81% пациентов, а при оценке рентгенограмм костей голени в 50% случаев обнаружены периостальные наслоения (симптом Пьер-Мари-Бомберра), характерные для туберкулезной, раковой и ряда других интоксикаций.

Гистоморфометрическое исследование биоптатов костной ткани из гребешка подвздошной кости 16 ликвидаторов аварии на ЧАЭС выявило три типа изменений: а) в 12,5% - сохранение объема губчатой кости и остеопороз кортикальной кости; б) в 50% - одновременная потеря губчатой и кортикальной кости (смешанная форма остеопороза) и в в 37,5% - увеличение объема губчатой кости, сочетающееся с уменьшением или полным отсутствием линий склеивания в губчатой кости, снижением аппозиции нового костного вещества в кортикальной пластинке и отсутствием остеонидной ткани (остеосклероз).

Патогенез развития остеопороза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Обследование ликвидаторов, выполненное сотрудниками ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России показало высокую частоту остеопенического синдрома. По данным денситометрического обследования в группе ликвидаторов остеопенический синдром выявлен в 82,4% случаев.

Многоплановое комплексное обследование, клинические данные позволили исключить у ликвидаторов заболевания, приводящие к развитию остеопороза.

В процессе обследования выявлены следующие особенности:

- у 41% ликвидаторов уровень тестостерона был снижен;
- «индекс свободного тестостерона» у обследованных ликвидаторов составляет 22-23%, что в 1,5 раза ниже нормы. Это свидетельствует о том, что концентрация биологически активного тестостерона в сыворотке крови ликвидаторов понижена и частичный андрогенный дефицит является одним из факторов развития остеопороза.
- в подгруппе с остеопорозом у 10 человек (47,6%) остеокальцин оказался ниже нижней границы нормы (8,8 нг/мл), а у ликвидаторов без изменения МПК - находился в диапазоне рабочей нормы, что свидетельствует о сниженном или нормальном остеогенезе.
- продукты деградации костного матрикса CrossLaps и Друг соотнесенные с концентрацией креатинина в моче как в целом по группе ЛПА, так и в подгруппах ЛПА существенно не отличаются от нормы; превышение границы нормы для них не установлено. Это свидетельствует о дисбалансе процессов ремоделирования костной ткани у мужчин-ликвидаторов: формирование кости при этом может быть или снижено, или нормально, но степень усиления формирования всегда меньше, чем степень усиления резорбции. Т.е., фактически происходит нарушение нормального соотношения между процессами резорбции и формирования кости. Такое нарушение может быть результатом нарушения функции остеобластов.
- уровень гормона роста (СТГ) у ликвидаторов с остеопорозом был достоверно ниже нижней границы нормы;
- концентрация паратгормона у ликвидаторов с остеопорозом была ниже, чем у пациентов без изменения МПК;
- у пациентов с остеопорозом наблюдалась тенденция к повышению 25 (ОН)D3. Наоборот, у пациентов без остеопороза наблюдали понижение этого показателя ниже границы рабочей нормы.
- содержание Ca^{++} у всех обследованных составило $0,97 \pm 0,01$ ммоль/л;
- несмотря на то, что концентрация P у ликвидаторов находилась в границах рабочей нормы, она была смещена к ее нижней границе;
- у ликвидаторов с остеопорозом выявлены достоверно повышенные уровни провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа;

- у ликвидаторов с остеопорозом повышен уровень эпидермального фактора роста.

Таким образом, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с, остеопеническим синдромом, не выявлено биохимических признаков повышения костной резорбции. Полученные результаты обследования свидетельствуют о сниженном костеобразовании и остеопорозе с низким костным обменом. Степень формирования кости меньше, чем степень усиления резорбции).

Сниженная продукция тестостерона, гормона роста приводит к отрицательному балансу кальция, мобилизации кальцийрегулирующих гормонов, факторов роста и провоспалительных цитокинов.

Рентгенологическое и компьютерное исследование костей, наряду с остеоденситометрией показало, что у ликвидаторов выявляется преимущественное (изолированное и смешанное) поражение костей с трабекулярным типом строения. Это значительно повышает риск компрессионных переломов позвонков. Костная масса кортикальной кости при этом снижается незначительно.

Высокая частота остеопении у ликвидаторов указывает на необходимость широкого использования остеоденситометрии для раннего выявления этой патологии, а также оценки эффективности лечения этой патологии.

На основании выполненных исследований сделан вывод о том, что

К числу возможных причин развития остеопороза у мужчин-ликвидаторов 1986 г. можно отнести следующие:

- относительный дефицит кальция в крови;
- дефицит и нарушение метаболизма витамина D;
- частичный андрогенный дефицит;
- дефицит гормона роста;
- повышение продукции ростовых факторов и провоспалительных цитокинов;
- повышение продукции активных форм кислорода.

На основании выполненных исследований констатировано, «что особенностью патогенетических механизмов развития остеопороза у мужчин-ликвидаторов является подавление процесса костеобразования».

Лечение и профилактика остеопороза

Препараты для лечения остеопороза делят на две основные группы: антирезорбтивные и стимулирующие костеобразование.

В таблице приведены основные группы препаратов для лечения остеопороза (таб.2).

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно большой арсенал препаратов для выбора лечения остеопороза. Следует подчеркнуть, что в каждом конкретном случае важнейшей задачей врача является выбор наиболее эффективных, патогенетически обоснованных препаратов. При назначении их необходимо учесть степень тяжести остеопороза, вариант клинического течения, наличие сопутствующих заболеваний, показания и противопоказания

для тех или иных препаратов. Всегда предпочтительно комбинированное лечение - назначение не менее двух групп препаратов: например, препараты кальция и витамина Д и заместительная гормональная терапия, препараты кальция и средства, препятствующие резорбции кости и стимулирующие костеобразование, и т.д.

Таблица 2

Лекарственные средства для лечения и профилактики остеопороза

Препараты	Режим назначения
Антирезорбтивные	
Препараты кальция: соли кальция (карбонат кальция, трифосфат кальция, цитрат кальция, кальций Д3 и др.) Бифосфонаты: алендронат (фосомакс, фосованс, осталон) Ризедронат (актонель) Акласта Эстрогены (эстрадиола валерат, 17β-эстрадиол) Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен) Кальцитонин (миакальцик в инъекциях, назальный спрей)	1500 мг элементарного кальция в сутки 75 мг в неделю 5 мг в день 5мг в/венно – 1 раз в год 0,5-1-2 мг в день. 60 мг в день 200 МЕ в день
Средства, стимулирующие костеобразование	
Соли фтора (натрия фторид, тридин, фторид натрия – оссин) Аналоги паратгормона: (терипаратид, Фортео)	По 1 табл. х 2-3 раза в сутки 20 мг в день подкожно
Средства, препятствующие резорбции кости и стимулирующие костеобразование	
Ранелат стронция (бивалос) Остеогенон (гидроксиапатитный комплекс)	2 гр. в день По 1 таб. Х 2 раза в день
Препараты витамина Д (усиливают абсорбцию кальция и фосфора)	
Холекальциферол Витамин Д3 водный раствор Витамин Д3 Эргокальциферол 25-ОН-Д3 (кальцидин) 1альфа-(ОН) -Д3 (альфа Д3-Тева) Оксидевит 1-25-(ОН)2-Д3 кальцитриол, рокальтрол Дигидротахистерол, Тахистин А.Т. 10	Капсулы по 500 мг 1 мл – 15000 МЕ 1 мл – 150000 МЕ Драже 500 МЕ Таб. 20-50 мкг Капсулы 0,25 и 1 мкг Капсулы 0,25 -0.5 -1 мкг и масляный раствор 0,0009% в масле 5 и 10 мл Капсулы 0,25 – 0,5 мкг 1 мг на мл Масляный раствор 1мг/мл

С учетом немалой стоимости современных эффективных препаратов для лечения остеопороза большое значение имеет заинтересованность больного в лечении. Для этого необходимо объяснить пациенту особенности течения этого коварного заболевания и последствия в случае отказа от лечения.

Понятно, что пациенты, обратившиеся с жалобами и уже имеющие в анамнезе переломы более склонны к лечению. В случае отсутствия таковых необходимы не только беседы врача, но и соответствующая литература, создание образовательных программ, аналогичных школам больных сахарным диабетом.

Говоря о медикаментозном лечении остеопороза, следует помнить, что успешное лечение этого заболевания и **профилактика** его возможны при изменении образа жизни. Подразумевается отказ от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем, употребления большого количества кофе, несбалансированных диет). Необходимы достаточные физические нагрузки, изменение характера питания – сбалансированная диета в отношении содержания кальция, фосфора, витаминов, нормализация веса.

Важное значение имеет профилактика падений, особенно среди пожилых. Люди, имеющие склонность к падениям, подвержены высокому риску перелома. Поэтому создаются специальные программы, выявляющие факторы риска падений (плохое зрение, слух, вестибулярные расстройства, использование снотворных, седативных и психотропных препаратов, низкая физическая активность, мышечная слабость, головокружение, деменция, неудобная обувь и т.д.).

Основными критериями эффективности профилактики и лечения остеопороза служат: прекращение потери или увеличение минеральной плотности кости, отсутствие новых переломов, улучшение состояния больного, уменьшение боли в костях, расширение двигательного режима, улучшение качества жизни больного.

Список литературы:

1. Беневолинская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: I. Исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания.. (Обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. – 1999. - № 2. - С. 23-25.

2. Беневолинская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: II. Изучение роли гена рецептора витамина D. (Обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. – 1999. - № 3. - С. 21-25.

3. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. и др. Состояние костной системы у участников ликвидации последствия аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: «Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья», М., Издат Фирмы КР и НТП, 1995: 120-129.

4. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Тишенина Р.С. и др. Избирательное воздействие комбинированной терапии миакальциком и малыми дозами альфакальцидола на минеральную плотность кости различных отделов скелета при тяжелом постменопаузальном остеопорозе //Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 3. – С.39-41.

5. Коваленко А.Н. Остеопенический синдром как следствие нарушений биоэнергетических процессов при действии ионизирующей радиации./ В кн. Введение в радиационную тиреологию. под ред. А.Н.Коваленко, Д.Е.Афанасьева, А.А.Самойлова. Киев, 2006. 427-437.

6. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения: руководство для врачей /Изд. 2-е, перераб. и доп., под ред. профессора С.С.Алексанина. – С-Пб.: Элби-СПб, 2008. - 440с.

7. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. – 2002.-№1. – С. 8-11.

8. Никифорова И.Д., ШантырьИ.И., Тютин Л.А. и др. Заболеваемость костно-мышечной системы и минеральная плотность костной ткани у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. //Мед. Радиол. и радиац. Безопасн. 2000; 45(6). –С.14-20.

9. Поворознюк В.В., Зотов В.П., Орлов Н.С. и др. Радиационный фактор и костно-мышечная система. В кн.: «Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции», Книга 2: «Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы» под ред. В.Г.Бибешко и А.Н.Коваленко. К., «МЕДЭКОЛ» МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999: 356-369.

10. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз (практическое руководство для врачей) – Москва: издатель Мокеев., 1999.- 195с.

11. Рожинская Л.Я. Нарушения минерального обмена, костного метаболизма и их коррекция при болезни Иценко-Кушинга: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М.:, 1991.

12. Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Миакальчик (синтетический кальцитонин лосося) в лечении и профилактике остеопороза // Клин. фармакол. и тер.- 1996. - № 1. - С. 75 -78.

13. Alsina M., Boyce B., Devlin et. al. Development of an in vivo model of human multiple myelomabone disease// Blood. – 1996.- № 87. – P. 1485-1501.

14. De La Mata J., Uy H.L.,Guise T.A. et al. IL-6enhances hypercalcemia and bone resorbtion mediated by PTH-r P in vivo // J. Clin. Invest. – 1995.- № 95. – P.2846-2852.

15. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women // N. Engl. J. Med. – 2001. –Vol.344. – P.333-340.

16. Grados F., Brazier M., Kamel S. et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiaency // Joint Bone Spine. – 2003. – Vol. 70.- № 3. – P. 157.

17. Treatment or Osteoporosis. Workshop, Medical Products Agency, Uppsala, 1998. –P. 220.

18. Lowik CWGM., van der Pluijm G., Bloys H. et al. Parathyroid hormone and PTH-like protein stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible Res. Commun. – 1999.-№ 162.- P. 1546-1552.

19. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy //Arthritis Rheum. - 2003. – Vol. 48, № 11. – P. 3224-3229.

Лекция 4. Диагностика и лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Авторы: Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Кожевникова В.В., Захарова Н.И.

По данным ВОЗ 17-25 миллионов людей во всем мире страдает деменцией. Ожидается трехкратное увеличение этой цифры в ближайшие десятилетия, в связи с увеличением общей продолжительности жизни. Эти данные определили существенную активизацию исследований в области диагностики, профилактики и лечения когнитивного снижения различного генеза в последние годы.

Исторически длительное время поддерживалась и развивалась дихотомическая теория развития когнитивных расстройств с выделением нейродегенеративной и сосудистой деменции как двух основных направлений. Многочисленные исследования были посвящены изучению патогенеза этих состояний и разработке критериев, позволяющих их дифференцировать.

Основоположниками систематического изучения когнитивного снижения сосудистого генеза можно считать V.Nachinski, J.V.Bowler (1993), которые предложили концепцию развития сосудистых когнитивных расстройств. Начиная с бессимптомного периода у пациентов с факторами риска цереброваскулярных нарушений и заканчивая деменцией. Для характеристики когнитивных расстройств, занимающих промежуточное положение между нормой и деменцией, был предложен термин умеренных когнитивных нарушений.

Тяжелые когнитивные расстройства, определяемые как деменция, проявляются расстройством двух или более когнитивных сфер при нормальном сознании и уровне бодрствования и вызывают нарушение бытовой и социальной адаптации. Под термином умеренных когнитивных расстройств (УКР) понимают когнитивные нарушения, осознаваемые пациентом и выявляемые при нейропсихологическом тестировании, но не приводящие к нарушению социальной и бытовой адаптации. Для диагностики УКР в настоящее время используют критерии, разработанные R. Petersen с соавт. (1999) и модифицированные в 2005 году J. Touchon, R. Petersen.

1) жалобы на повышенную забывчивость или снижение умственной работоспособности, подтверждаемые информатором;

2) сведения от пациента или информатора о снижении когнитивных функций в сравнении с имевшимися ранее возможностями пациента;

3) объективные свидетельства мнестических или других когнитивных нарушений по сравнению с возрастной нормой;

4) когнитивные расстройства не должны приводить к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности;

5) диагноз деменции не может быть поставлен.

Согласно данным популяционных исследований от 5 до 20 % пожилых лиц имеют деменцию. Частота деменции увеличивается с возрастом: от 2 % в возрасте до 65 лет, до 20 % у больных 80 лет и старше. Деменция возникает у 25-30 % пациентов в возрасте старше 65 лет, перенесших инсульт. Распространенность сосудистых когнитивных расстройств, не достигающих степени деменции, по данным различных популяционных исследований, варьирует в широком диапазоне (от 3,2 до 53,8%), что определяется методологической неоднородностью исследований.

Специфичными для первично-дегенеративных изменений в рамках болезни Альцгеймера считают первичные нарушения памяти и номинативной функции речи, что связано с поражением структур гиппокампова круга.

Мнестические расстройства при сосудистом когнитивном снижении выражены не столь ярко, как при синдроме УКР нейродегенеративной этиологии. В более значительной степени страдает динамика психических процессов. Для синдрома сосудистых КР характерно наличие брадифрени, нарушение инициации психической деятельности, инертность и импульсивность психических процессов. Характерно снижение оперативной памяти, при этом пациентам сложно удерживать большие объемы информации и быстро переключаться с одного источника информации на другой. Нарушения оперативной памяти существенно затрудняют процессы обучения и получения новых навыков, но не распространяются на запоминание и воспроизведение событий жизни. Колебание выраженности когнитивных нарушений в течение дня, или от дня ко дню также отличает пациентов с сосудистыми КР от пациентов с КР нейродегенеративной этиологии. Сосудистые когнитивные нарушения почти всегда сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами, так как в основе последних также лежит вторичная дисфункция лобных долей головного мозга. Легкая депрессия часто отмечается уже на самых ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности. Дальнейшее развитие заболевания может сопровождаться эмоциональной лабильностью, уменьшением мотивации и инициативы, снижением критики, неадекватностью поведения.

Патогенез сосудистых КР весьма сложен и гетерогенен. Основными причинами развития КР считают острые нарушения мозгового кровообращения и хроническую недостаточность мозгового кровообращения.

Классификация подтипов сосудистой деменции основывается на характере и локализации сосудистого поражения. Принято выделять поражение мелких и крупных артерий.

Поражение мелких сосудов

Преимущественное поражение сосудов микроциркуляторного русла с развитием артериолосклероза и снижением цереброваскулярной реактивности приводит к гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, где пиальные артерии коры полушарий стыкуются с пенитрирующими ветвями крупных мозговых сосудов. К зонам терминального кровоснабжения относятся

базальные ганглии, подкорковое белое вещество. Хроническая ишемия этих зон вызывает разрежение перивентрикулярного и/или субкортикального вещества – лейкоареозис (ЛА), который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств. Кроме того, ишемия в этих областях может развиваться и при острой закупорке пенетрирующих артерий, что приводит к развитию лакунарных инфарктов.

Показано, что лейкоареозис мало влияет на выполнение простых нейропсихологических тестов, но приводит к замедлению скорости сложных психических процессов, связанных с обработкой информации. Причину данных нарушений связывают с наступающим при ЛА двусторонним поражением кортикофугальных волокон, особенно в субкортикальном веществе лобных долей головного мозга. Поражение белого вещества приводит к нарушению корково-корковых и корково-подкорковых связей и как следствие к дизрегуляторным и нейродинамическим расстройствам когнитивных функций. Основными проявлениями дизрегуляторного синдрома, являются замедленность мышления, невозможность сосредоточиться, нарушения произвольного внимания, трудности при обобщении понятий. Показано, что поражение базальных ганглиев может вызывать зрительно-пространственные нарушения.

Основной причиной поражения мелких артерий является артериальная гипертензия, особенно при наличии кризов с высокими цифрами давления. Естественное старение также связано с прогрессирующим изменением стенок мелких артерий и развитием гиалиноза.

Отдельно выделяют генетически обусловленное поражение мелких артерий, сопровождающееся диффузным поражением белого вещества и когнитивным снижением (CADASIL - церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Когнитивные нарушения характерны и для амилоидной ангиопатии мелких артерий, которая приводит к повторным корковым кровоизлияниям.

Поражения крупных артерий

При поражении крупных артерий когнитивное снижение развивается преимущественно вследствие множественных корковых инфарктов или в результате развития одного инфаркта в стратегически значимой зоне. Когнитивные нарушения представляют в этих случаях весьма разнородную по характеру и выраженности группу нейропсихологических синдромов. Клинические проявления носят характер корковой дисфункции: афазия, апраксия, агнозия – при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга (лобных, теменных, затылочных, височных).

Отдельную группу составляют пациенты с наличием гемодинамически значимого стенозирующего поражения крупных сосудов, но не имеющие инсульта в анамнезе. Показано, что выраженность когнитивных нарушений,

оцененная по шкале MMSE коррелирует с наличием стеноза в левой внутренней сонной артерии (ВСА), хотя аналогичных корреляций со стенозирующим процессом в правой ВСА не обнаружено. Предполагают, что развитие когнитивного снижения в этих случаях связано с поражением мозга вследствие микроэмболии и гипоперфузии.

Основные нейрохимические механизмы деменций

Холинергическая система берет свое начало в базальных отделах переднего мозга и диффузно проецируется по всей коре головного мозга с наибольшим представительством в лимбической и окололимбической областях. Базальные ядра переднего мозга располагаются на границе между лимбической системой и корой головного мозга и участвуют в формировании и опосредовании эмоционального реагирования. При болезни Альцгеймера наступает атрофия базальных ядер переднего мозга, что приводит к недостаточности всей холинергической системы. В тоже время снижение активности холинацетилтрансферазы характерно не только для болезни Альцгеймера (БА), но и для сосудистой деменции. С другой стороны, концентрация глутамата и аспартата во фронтальной коре умеренно снижена при БА и значительно повышена при сосудистой деменции. Эти различия в нейрохимических параметрах можно использовать для дифференциальной диагностики деменции и дифференцированного подхода к лечению различных подтипов деменции.

Базовые патологические процессы

Доказана роль белков шаперонов, окислительного стресса, воспаления, эксайтотоксичности, апоптоза нервных клеток в патогенезе, как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений.

Факторы риска

Основные факторы риска развития сосудистых когнитивных нарушений, такие же, как и хорошо известные всем факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии. Рядом исследований выявлена связь между когнитивным снижением у взрослых и артериальной гипертензией, возрастом, повышением уровня глюкозы, дислипидемией, индексом массы тела, абдоминальным ожирением, курением, метаболическим синдромом, гипергомоцистеинемией, наличием аллели АпоЕ 4.

В крупномасштабных популяционных исследованиях показано, что рост диастолического давления имеет более значимый вклад в развитие когнитивного снижения, чем систолического. В случае дислипидемии, наибольшее значение для развития деменции имеет снижение уровня липопротеидов высокой плотности. При сравнительном вкладе различных факторов риска в развитие деменции, самые высокие корреляции выявлены с

наличием диабета и метаболического синдрома, что позволяет говорить о высоком значении инсулинорезистентности для когнитивного снижения.

Многочисленные исследования показывают, что сосудистая деменция и БА имеют общие факторы риска.

Нейropsychологическое тестирование

Диагностика когнитивных нарушений должна основываться на использовании специальных нейропсихологических тестов. Самой распространенной является шкала краткого исследования психического статуса (MMSE – mini mental state examination), предложенная M.F.Folstein (1975) и позволяющая оценивать общую ориентацию, память, внимание, счет, язык и конструктивность. Достоинствами этой шкалы являются простота, надежность, валидность. Безусловно, шкала имеет ограничения, так как не позволяет оценить абстрактное мышление, восприятие, исполнительные функции. Дополнительными общеупотребительными тестами являются: батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery) – V.Dubois et al., (1999) и тест рисования часов.

В целом, шкала MMSE более информативна для выявления нейродегенеративного поражения, а батарея лобной дисфункции и тест рисования часов для когнитивных расстройств сосудистого генеза.

Среди обследованных нами участников ЛПА на ЧАЭС, имеющих факторы сосудистого риска (АГ, сахарный диабет, дислипидемию, гиперпродукцию продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков, нарушения со стороны системы гемостаза, курение) распространенность когнитивных нарушений по тесту MMSE составила 52%, а дисфункция лобных отделов составила – 66%. У 50% обследованных была выявлена депрессия различной степени выраженности, у 8% из них - с признаками тяжелой степени депрессии. Симптоматика повышенной тревожности была выявлена у 66% лиц с фактором сосудистого риска.

В этой группе, как и в популяции в целом имела место четкая корреляция выраженности когнитивных нарушений с тяжестью гипертонической болезни, сахарным диабетом, наличием перенесены острых нарушений мозгового кровообращения

Лабораторная диагностика

Важной составляющей при обследовании пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза является лабораторная диагностика. В первую очередь она направлена на выявление факторов риска, которые могли послужить причиной развития сосудистого поражения и когнитивного снижения в каждом конкретном случае.

Задачей лабораторной диагностики при когнитивных нарушениях является выявление ранних маркеров когнитивных расстройств, выявление

метаболических факторов риска их развития и с целью определения эффективности применяемой терапии.

В качестве ранних маркеров КР рассматривают нейротрофические факторы и нейроспецифический белок S100, что связано с участием вновь образуемых нейронов в процессах развития памяти и обучения. Установлен факт экспрессии мРНК и повышенного синтеза некоторых нейротрофических факторов даже при ишемии мозга, которая не сопровождается повреждением нейронов. Однако большая часть экспериментальных и клинических исследований касаются ситуаций, при которых происходят серьезные повреждения ткани мозга. Клинико-лабораторное значение этих белков ограничено тем, что они появляются в кровотоке только при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, которое происходит при инсульте, травме мозга, при оперативных вмешательствах. Можно их обнаружить в ликворе. Основным материалом для исследования у пациентов с УКР является кровь, в которой в настоящее время определить нейроспецифические белки с диагностической целью не представляется возможным. Данный раздел лабораторной диагностики находится в исследовательской стадии.

Для выявления факторов риска развития КР сосудистого генеза в лабораторной диагностике используют широкий перечень показателей, характеризующих состояние углеводного и липидного обмена, состояние системы гемостаза, процессов свободнорадикального окисления, дисфункцию эндотелия сосудов. Следует признать, что имеется немного работ, демонстрирующих тесные связи этих показателей со степенью выраженности когнитивных нарушений. Подтверждением участия метаболических нарушений в развитии КР служат данные об успешном применении препаратов с антиоксидантным, антигипоксическим, гиполипидемическим действием у пациентов с когнитивными нарушениями.

Нами был проведен анализ данных клинического, инструментального, нейропсихологического и лабораторного обследования 112 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (ЛПА) с ХНМК. Изучение патогенеза дисциркуляторной энцефалопатии показало, что ведущую роль в ее развитии у ЛПА играли нарушения липидного обмена со значительным повышением содержания апобелка В, окислительного стресса с выраженным ростом продукции активных форм кислорода, признаки реакции воспаления, формирование дисфункции эндотелия.

У пациентов с умеренными и тяжелыми проявлениями когнитивных расстройств были выявлены более выраженные признаки воспалительной реакции, которые определялись по уровню С-реактивного белка, фибриногена и СОЭ. У пациентов с деменцией также были обнаружены более резкие атерогенные сдвиги: самые низкие значения ЛПВП и коэффициента апоА/апоВ и наиболее высокие значения коэффициента атерогенности. Не было выявлено тесной связи выраженности когнитивных расстройств с уровнем окислительного стресса и гипергомоцистеинемией, однако прослеживается определенная тенденция к более высоким значениям продуктов перекисного

окисления липидов в мононуклеарах периферической крови и гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с более тяжелыми КР. Кроме того, проведение корреляционного анализа выявило наличие достоверных связей между уровнем продуктов ПОЛ в мононуклеарах и MMSE (-0,37), FAB (-0,37), тестом рисования часов (-0,41).

Содержание эндотелина-1, одного из маркеров дисфункции эндотелия с вазоконстрикторным действием, было повышено у всех ЛПА с цереброваскулярной патологией, но было ниже в группе с более тяжелыми проявлениями когнитивных нарушений, что подтвердилось наличием отрицательной корреляционной зависимости между этими показателями ($r = -0,36$, $p < 0,05$). На первый взгляд этот результат несколько противоречит известным механизмам действия эндотелина. Возможно, это отражает серьезные изменения реактивности сосудов и для корректной трактовки данного результата требуются дополнительные исследования.

Результаты, полученные при обследовании ликвидаторов свидетельствуют о незначительных различиях в лабораторных показателях между группой с легкими и умеренными когнитивными расстройствами. С другой стороны, уже в группе с минимальными проявлениями когнитивных нарушений у 30-50 % пациентов выявляются метаболические сдвиги, свидетельствующие о наличии дислипидемии, окислительного стресса, дисфункции эндотелия, признаков воспаления.

Таким образом, можно констатировать важное значение метаболических факторов риска для развития когнитивных расстройств у ликвидаторов ЛПА на ЧАЭС с ХНМК, что открывает широкие возможности для терапевтического воздействия, направленного на уменьшение проявлений когнитивных нарушений.

Нейровизуализация

Объем пораженного белого вещества, определяемый по результатам магнитнорезонансной томографии, является наиболее информативным показателем сосудистого поражения мозга.

У пациентов с сосудистыми КР выявляются как перивентрикулярный, так и субкортикальный ЛА, а также лакуны и микроинфаркты в области базальных ганглиев, в стволе головного мозга и мозжечке. Сведения о зависимости между выраженностью КР и ЛА противоречивы. Некоторым исследователям не удалось выявить связь когнитивных нарушений с ЛА, особенно визуализируемым в T2- режиме МРТ, тогда как другие считают его одним из основных факторов сосудистой деменции.

Следует подчеркнуть, что поражения белого вещества головного мозга характерно не только для сосудистой деменции, но и для БА, и для нормального старения без деменции.

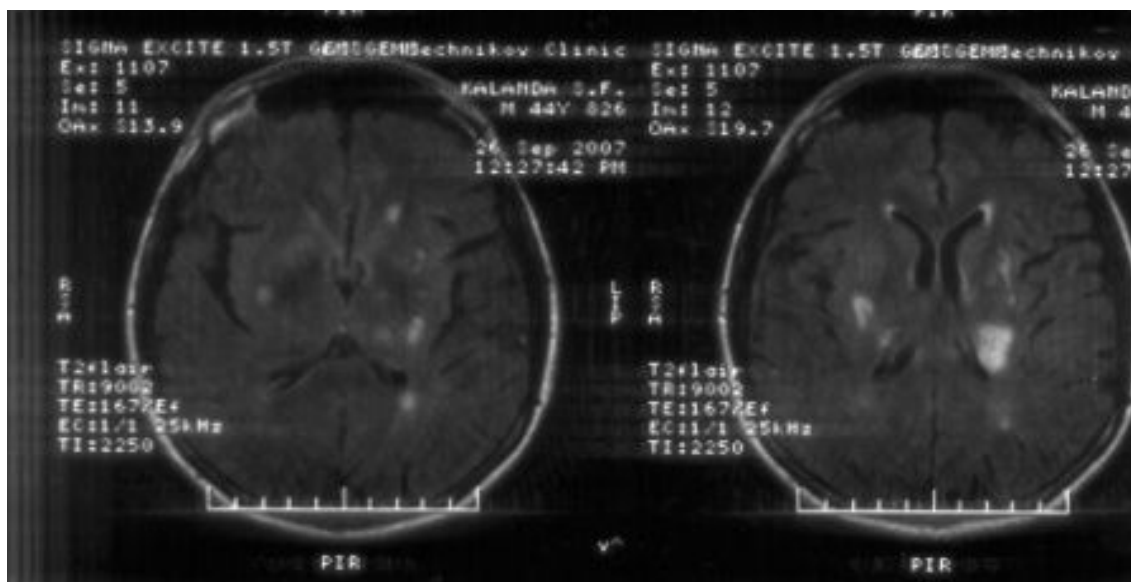


Рис. 1. Больная С., лейкоараиоз. T2 взвешанная томограмма

Важным показателем считают также объем сохранившейся мозговой ткани, который рассматривается как важный морфологический признак, отражающий выраженность атрофических процессов и когнитивного снижения, хотя основные процессы, определяющие развитие атрофии остаются неясными. Четких критериев, позволяющих дифференцировать атрофические процессы при сосудистой и нейродегенеративной деменции, не существует. Выраженность атрофических процессов коррелирует с выраженностью гидроцефалии, которая также может иметь значение для развития нарушения памяти, ориентировки в окружающем, пароксизмальных нарушений сознания. Это соотносится с данными о том, что у 5% взрослых людей гидроцефалия с нормальным давлением ликвора является причиной сосудистой деменции.

Последние годы значительно расширились возможности по количественной оценке перфузии мозга. В настоящее время оценка перфузии мозга возможно с использованием широкого набора методов, – позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ - самый точный, но дорогой и малодоступный для практического применения метод), однофотонной эмиссионной томографии (СПЕКТ), динамической компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Большинство исследований с использованием этих методов было проведено для оценки снижения перфузии в очаге инсульта. Работы по оценке перфузии у пациентов с когнитивными нарушениями, не имеющими инсульта в анамнезе, малочисленны и результаты их противоречивы. Имеются данные, подтверждающие снижение перфузии в одинаковых зонах при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции по сравнению со здоровым контролем по данным СПЕКТ, а также данные свидетельствующие об отсутствии снижения перфузии у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

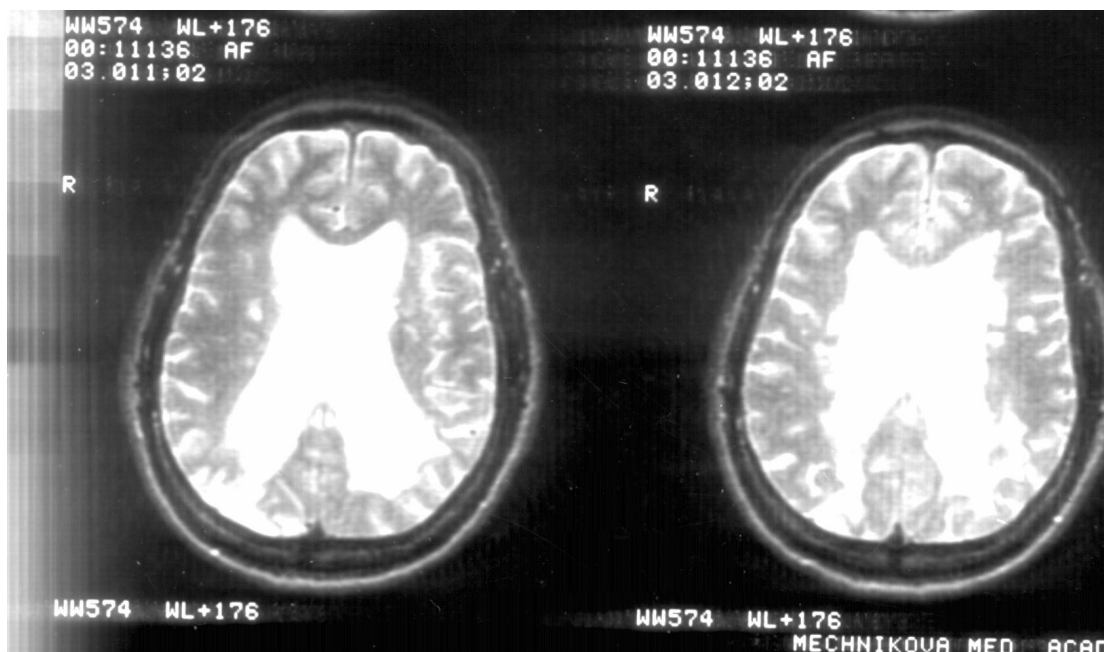


Рис.2. Больная Е.,. T2 взвешанная томограмма головного мозга.

Нами была проведена оценка перфузии головного мозга с помощью ПКТ у 76 участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (90% мужчины), в возрасте от 39 до 69 лет ($55 \pm 7,6$), имевших жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, внимания, памяти, частые головные боли и головокружения несистемного характера и отсутствие инсульта в анамнезе. У всех ликвидаторов были выявлены факторы сосудистого риска: гипертоническая болезнь у 80%, сахарный диабет у 5%, дислипидемия с уровнем ЛПНП более 4 ммоль/л у 38%. По результатам нейропсихологического тестирования (MMSE и FAB) были выделены пациенты с отсутствием значимых когнитивных нарушений ($n=31$) и наличием умеренных когнитивных нарушений ($n=45$). В результате исследования было выявлено достоверное снижение перфузии в сером веществе лобной доли и подкорковых ядрах у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС по сравнению со здоровым контролем. В тоже время не было получено никаких различий по показателям перфузии в выделенных подгруппах.

В заключении необходимо подчеркнуть, что все больше данных склоняют к необходимости отказа от дихотомической теории развития когнитивных расстройств в сторону объединенной.

По результатам аутопсии более 40% лиц с диагностированной при жизни сосудистой деменцией имеют болезнь Альцгеймера и, наоборот, среди пациентов с БА по данным аутопсии она подтверждается только в 21% случаев, в то время как поражение белого вещества имеет место в 94% случаев. Доказано, что наличие сосудистого поражения значительно модифицирует развитие дегенеративного процесса. С другой стороны при хронической ишемии мозга существенную роль в развитии КР играют вторичные нейродегенеративные процессы, так как гипоксия является фактором,

ускоряющим нейродегенеративные изменения, причем особенно чувствительны к гипоксии нейроны гиппокампа.

Диагностические критерии, выделяющие сосудистую деменцию от других деменций, особенно БА не принимают во внимание реальную ситуацию, в которой большинство пациентов с БА имеют сосудистые поражения мозга. В настоящее время нет строгих критериев, позволяющих дифференцировать сосудистую и нейродегенеративную деменцию, а в подавляющем большинстве случаев деменции имеет смешанный генез. Все это позволяет говорить о необходимости интеграции концепции развития деменции.

Лечение

Гетерогенность деменции требует комплексного терапевтического подхода. В первую очередь необходимо определение основных сосудистых факторов риска у каждого из пациентов и их целенаправленная коррекция.

1. Лечение артериальной гипертензии проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями, однако необходимо учитывать следующие моменты: согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999) и российским рекомендациям (2004), у большинства больных АГ с целью предупреждения возможных осложнений, включая церебральные, необходимо поддерживать АД на уровне не выше 140/90 мм рт. ст., однако нужно избегать гипотонию, так как не только повышение давления, но и его снижение являются важными факторами развития деменции. В рамках доказательной медицины, препаратами выбора для лечения АГ с учетом их положительного влияния на когнитивные функции являются – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальциевых каналов в форме препаратов длительного действия. В исследовании PREVENT (1999) антагонист кальция (амлодипин), применявшийся у больных АГ в дозе 10 мг/сут в течение трех лет, замедлял прогрессирование каротидного атеросклероза. Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии, являющегося независимым фактором риска ишемических осложнений и инсульта, снизилась в группе амлодипина и повысилась в контрольной группе. Контролируемые исследования MIDAS (1996) и VHAS (1998) также показали преимущества антагониста кальция исрадипина и верапамила над диуретиками с точки зрения профилактики когнитивного снижения и мозгового инсульта [Гуревич М., 2006]. Наиболее убедительные результаты в отношении церебропротективного действия получены для эпросартана (теветена) в исследовании MOSES (2005). Международное открытое многоцентровое исследование OSCAR также показало преимущества препарата Теветен® не только по таким параметрам, как эффективность влияния на уровень систолического АД, но и на когнитивную функцию.

2. Лечение метаболического синдрома является обязательной составляющей в профилактике развития когнитивных нарушений.

Важнейшим в лечении метаболического синдрома является изменение образа жизни с коррекцией неправильного питания, гиподинамии, курения и

психоэмоциональных перегрузок. Необходимо значимое увеличение физических нагрузок и низкокалорийное, но многократное (5-6 раз в день) питание. При недостаточной эффективности этих мероприятий необходимо медикаментозное лечение. При наличии ожирения (ИМТ >30) целесообразно использование препаратов способствующих снижению веса (орлистат и сибутрамин). При наличии нарушений углеводного обмена в форме нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, при отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен (акарбоза). Медикаментозная коррекция дислипидемии проводится преимущественно с использованием статинов. Статины показаны всем больным с МС, если у них уже развились проявления атеросклероза, если они перенесли его осложнения (ИМ, инсульт), а также, если у них имеется сахарный диабет. Препаратами выбора для лечения АГ в рамках метаболического синдрома являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальциевых каналов в форме препаратов длительного действия.

3. Антиагрегантная терапия является обязательной для профилактики развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, в том числе деменции, и должна проводиться всем пациентам с диагностированным атеросклерозом. Основными препаратами являются тромбоАсс, сочетание аспирина с дипиридамолом (агренокс) и плавикс.

4. Нейротрофическое лечение деменции включает воздействие на три основных механизма – нейропротекцию (улучшение выживания нейронов, протекция от апоптоза), нейропластичность (оптимизация ответов нейронов на стимуляцию) и нейрогенез. Препараты, обладающие нейротрофическим действием должны иметь множественные точки воздействия, так как хроническое воздействие патологических агентов, запускающее механизм гибели нейронов, реализует свое действие через множественные механизмы, такие как оксидативный стресс, энергетический дефицит, эксайтотоксичность и др. Широкое применение в практике в рамках нейротрофического лечения получили такие препараты как цитофлавин, церебролизин, актовегин, цитихолин, глиатилн, кортексин и др.

Церебролизин, представляющий собой концентрат, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды (их молекулярный вес не превышает 10 000 дальтон), которые проникают через гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат обладает уникальным органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, что проявляется в способности церебролизина к метаболической регуляции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности, к оказанию нейропротекторного действия.

Перспективными препаратами для стабилизации когнитивных функций у больных АГ на стадии УКН являются препараты Гинкго билобы (танакан, билобил, мемоплант и др.), которые содержат природные антиоксиданты. Недавние исследования, проведенные в США и во Франции, свидетельствуют,

что постоянное применение стандартизованного экстракта Гинкго билобы (Egb 761) способствует уменьшению темпа прогрессирования когнитивных нарушений.

5. Заместительная нейротрансмиттерная терапия.

Существенным моментом в развитии когнитивного дефицита является утрата синапсов и снижение холинергической передачи. В этой связи эффективным, особенно при выраженном нейродегенеративном компоненте, является использование препаратов облегчающих холинергическую передачу. В 1990-х годах были синтезированы селективные по отношению к рецепторам головного мозга ингибиторы ацетилхолинэстеразы нового поколения – ривастигмин (экселон), Ривастигмин - селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга. Инактивация фермента обусловлена временным образованием комплекса с ковалентной связью. Замедление распада ацетилхолина, который выделяется функционально интактными холинергическими нейронами, приводит к облегчению холинергической нейротрансмиссии. В экспериментальных исследованиях показано, что ривастигмин селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе.

Снижение дофаминергической передачи, особенно у пожилых пациентов, вносит существенный вклад в прогрессирование когнитивного снижения. Эти данные послужили основанием для использования агонистов дофаминергических рецепторов для лечения когнитивного снижения (прамипексол, ропинерол, пронаран).

6. Наряду с медикаментозным лечением все больше внимания уделяется постоянному тренингу когнитивных функций и социальной поддержке пожилых людей, что в значительной степени замедляет прогрессирование развития когнитивного дефекта.

7. В качестве других средств, потенциально эффективных для первичной и вторичной профилактики когнитивных нарушений, рассматриваются фолиевая кислота, статины, нестероидные противовоспалительные средства (селективные ингибиторы ЦОГ-2), половые гормоны и некоторые другие лекарственные препараты. Их нейропротективные свойства активно изучаются в настоящее время.

Следует подчеркнуть, что только постоянная тренировка когнитивных функций и пожизненное комплексное медикаментозное лечение способствуют профилактике и лечению когнитивного снижения.

Список литературы:

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина, 1997.
2. Бугрова С.Г. Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал – 2008. – Т. 16, № 5. – С. 1726-1732.

3. Гашилова Ф.Ф. Опыт применения препарата «Мексидол» для лечения когнитивных расстройств у больных с цереброваскулярными заболеваниями головного мозга и болезнью Паркинсона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины - 2006.- № 4, приложение 1.

4. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002

5. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Неврологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 39-43.

6. Киспаева Т.Т., Грудень М.А., Черных Н.П., Скворцова В.И. Биохимические аспекты когнитивного дефицита при различных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии – 2008. – № 11. – С. 102-105.

7. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии /СПб.: ВМедА 2006. – 158 с.

8. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал., 2007.-Т.12. - №5. – С.45-51.

9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, основы профилактики / М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256с.

10. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. невропатол. и психиатр. – 2005. – №2. – С. 13-17.

11. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Невролог. жур. – 2006. – Т.11, №1. С.4-12.

12. Cummings J.L. Introduction // Subcortical dementia. – New York, 1990. – P. 3-16.

13. Erkinjuntti T. Cognitive decline and treatment options for patients with vascular dementia. // Acta Neurol. Scand. – 2002. Vol.106 (Suppl.178). – P.15-18

14. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1793-1796.

15. Hachinski V.S., Potter P. and Merskey H. Leuko-araiosis // JAMA. – 1987. – Vol. 44, № .1. – P. 21-28.

16. Huynh TJ, Murphy B, Pettersen JA, Tu H, Sahlas DJ, Zhang L, Symons SP, Black S, Lee TY, Aviv RI. CT perfusion quantification of small-vessel ischemic severity // Am J Neuroradiol. 2008 Nov;29(10):1831-1836.

17. Kalaria R.N., Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. – 1999. – Vol. 13, №3, P.115-123.

18. Looi J., Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests // Neurology. – 1999. – Vol. 53, №4. – P.670-678.

19. Ostrow P.T., Miller L.L. Pathology of small artery disease // Adv. Neurol. – 1993. – № .62. – P.93-123.

20. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* – 1999. – Vol. 56. – P. 303-308.
21. Petersen R.S., Touchon J., Consensus on mild cognitive impairment // *Research and Practice in Alzheimer's Disease.* – 2005. – Vol. 10. – P. 24-32.
22. Roman G.C. Stroke, cognitive decline and vascular dementia: the silent epidemic of the 21st century // *Neuroepidemiology.* – 2003. – Vol. 22, №.3. – P. 161-164.
23. Rosvold H. E. The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships // *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.).* – 1972. – Vol. 32. – P. 449-460.
24. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, Yasar S, Atkinson H, Robbins M, Psaty B, Goff DC Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study // *Arch Intern Med.* 2009 Jul 13;169(13):1195-1202
25. Yu F, Ryan LH, Schaie KW, Willis SL, Kolanowski A. Factors associated with cognition in adults: the Seattle Longitudinal Study // *Res Nurs Health.* 2009 Oct;32(5):540-550.
26. Wallin A., Blennow K: Heterogeneity of vascular dementia: Mechanisms and subgroups // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 1993. – N.6. – P. 177-188.

Лекция 5. Ранняя диагностика и профилактика злокачественных образований слизистой оболочки пищевода, желудка и кишки у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Авторы: Саблин О.А.

Сегодня в структуре онкозаболеваний среди россиян рак желудка продолжает занимать 2-е место у мужчин и 3-е - у женщин, что опережает не только европейские, но и афроамериканские страны. Более чем в 80% случаев рак желудка (РЖ) первично диагностируется уже на стадии тяжелой опухолевой прогрессии и удерживает РЖ в группе низкокурабельных заболеваний (Симонов Н.Н. и др., 2001).

Многочисленными исследованиями в последние два десятилетия доказана и общепризнана роль хеликобактерной инфекции в патогенезе кислотозависимых заболеваний и рака желудка. Международное агентство по изучению рака признало достаточно доказательным отнести *Helicobacter pylori* (НР) к канцерогенам первой группы (ИАКС, 1994). Как известно, лучевые воздействия также приводят к повышению риска малигнизации, особенно в отдаленные сроки после облучения. По этой причине исследование НР в слизистой оболочке желудка (СОЖ) у ликвидаторов представляется актуальным и своевременным.

В настоящей лекции представлена методика комплексного обследования пациентов с НР-ассоциированными заболеваниями желудка для ранней диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка, изложены современные подходы к лечению этой группы больных.

Рак желудка и *helicobacter pylori*

Заболеваемость раком желудка в России в настоящее время одна из самых высоких в мире и составляет более 30 человек на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге в 2008 году, по данным комитета по здравоохранению администрации города, на 100 000 человек приходилось 34,7 больных раком желудка.

Одной из причин развития рака желудка, особенно его дистальной, кишечной формы является заражение пациента инфекцией НР. Большое количество исследований убедительно показало достаточность доказательств канцерогенности инфекции НР (рис.1).

Это позволило Интернациональному Агентству по изучению рака считать инфекционный процесс, инициированный НР, канцерогеном 1-й группы (World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1994).

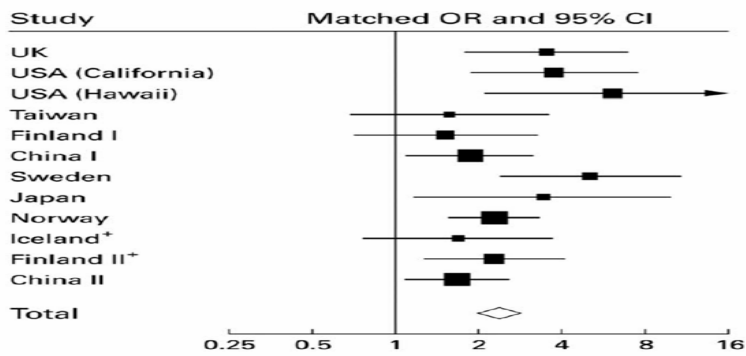


Рис. 1. Взаимосвязь *Helicobacter pylori* и рака желудка (по данным Группы по изучению *Helicobacter pylori* и рака, Gut, 2001).

С учетом открытия важной роли бактерии НР в патогенезе кислотозависимых заболеваний желудка парадигма развития рака желудка выглядит следующим образом (рис.2). При заражении пациента хеликобактериозом в случае высокого уровня кислотопродукции в желудке, возрастает риск развития антрального гастрита, дуоденальной язвы, MALT-лимфомы. В условиях снижения кислотности желудка, возникающей вследствие атрофического гастрита тела желудка, повышается риск развития язвы желудка.

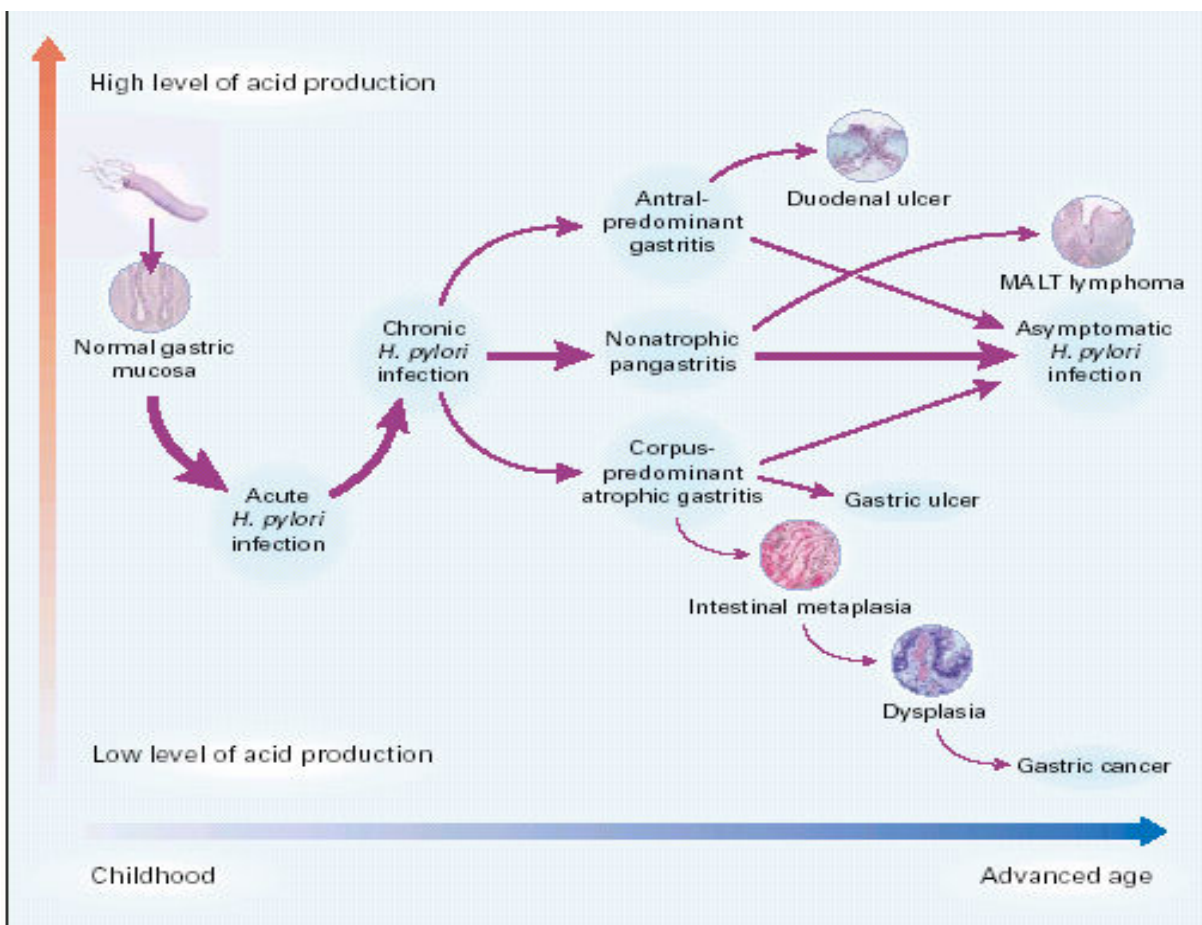


Рис. 2. Современная парадигма развития кислотозависимых и онкологических заболеваний желудка

Данную концепцию подтверждает ряд убедительных исследований, одно из которых провел N.Uemura с соавт. (2001). При наблюдении за 1536 пациентами оказалось, что в течение 8 лет рак желудка выявлялся только в 2,9% случаях. При этом рак желудка не выявлялся у НР-негативных пациентов, или у НР-позитивных пациентов с дуоденальной язвой.

В то же время в Индии все попытки выявить корреляцию между НР и желудочным раком были неудачными. Там регистрируются высокая распространенность НР и низкая частота рака желудка, в отличие от соседнего Китая и Японии. Вследствие этого исследователями не прекращаются поиски факторов канцерогенности НР. Было выявлено, что дополнительный риск развития рака желудка у пациентов, инфицированных (CagA+)-штаммами, по сравнению с неинфицированными увеличен до 7-15 %, при наличии у НР аллелей VacAs1 и VacAm1 увеличен до 6 и 17%, соответственно. Но все эти штаммы почти в 100% случаев выявляются при дуоденальной язве, при которой рак желудка встречается крайне редко.

В желудочном канцерогенезе существенное значение имеют особенности местной воспалительной реакции СОЖ на инфекцию НР. В последние годы накоплена достаточная информационная база, подтверждающая взаимосвязь между раком желудка и полиморфизмом цитокинов IL-1, IL-10 и TNF, особенно в условиях инфицирования НР.

Безусловно, негативное значение в канцерогенезе имеют внешние факторы:

- избыточное употребление соленой пищи;
- злоупотребление алкоголем;
- недостаточное употребление свежих овощей и фруктов;
- недостаток аскорбиновой кислоты в пище;
- возраст >50 лет;
- определенные характеристики HLA (наличие локуса DQB 1*0301);
- употребление копченой пищи;
- низкий социально-экономический статус;
- I группа крови;
- табакокурение;

Большое количество экспериментальных исследований демонстрируют, что соль является наиболее распространенным канцерогеном. Высокое содержание соли в рационе мышей, инфицированных НР, привело к развитию более выраженной атрофии тела желудка с утратой париетальных клеток и усилением пролиферации. Введение инфицированным НР монгольским песчанкам канцерогена в малых дозах на фоне инфузии 10% раствора NaCl приводило к образованию аденокарциномы у 32% животных (против 11,2% без NaCl).

Алкоголь индуцирует развитие орофарингиального, пищеводного, желудочного и кишечного рака. Рак пищевода встречается в 4-20 раз чаще у злоупотребляющих алкоголем лиц, чем в популяции. В то же время

алкогольные напитки, вина большой выдержки, оказывают важное влияние на НР и другие энтеропатогенные бактерии. В результате контролируемого рандомизированного сравнительного популяционного исследования, включающего обследование 10537 человек, установлено, что употребление вина и пива (приблизительно 7 стаканов в неделю) на 11% снижает риск хеликобактериоза, способствует эрадикации НР. Регулярное употребление 3 кружек пива или 3 бокалов вина характеризуется протективным эффектом в отношении *H. pylori*.

Большое значение в канцерогенезе имеют генетические особенности макроорганизма, так риск дистального рака у близких кровных родственников больных раком желудка в 3 раза выше, чем в контроле. При наличии у них инфекции НР - в 8 раза выше, чем в контроле.

Доказано, что расовая принадлежность не влияет на частоту выявления рака желудка. Выявлены существенные различия в частоте рака желудка между жителями южной, восточной частями Индии и индусами в северной части страны; жителями северных районов Китая и Гон-Конга и китайцами США .

Таким образом, в настоящее время существует большое количество убедительных данных о взаимосвязи между НР и раком желудка. В целом большинство исследователей признает, что только в условиях НР-инфекции возможна активизация генетических детерминант болезни и протрагирование внешних предрасполагающих факторов.

Диагностика пренеопластических изменений СОЖ

Учитывая важную роль НР-инфекции в желудочном канцерогенезе, одним из основных направлений оценки риска развития пренеопластических изменений СОЖ является диагностика хеликобактериоза.

Основные методы диагностики НР-инфекции

По своей информативности методы диагностики НР можно подразделить на две группы (табл.1). Прямые методы направлены на выявление бактерии НР, её антигенов или ДНК. Непрямые методы основаны на определении косвенных параметров, таких как антитела в биологической жидкости или продукты жизнедеятельности НР.

По способу взятия материала для исследования методы диагностики НР подразделяются на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы диагностики предусматривают проведение эндоскопического исследования с последующим взятием и морфологическим изучением биопсийного материала. Неинвазивные методы включают в себя различного рода иммунологические исследования, позволяющие определять наличие антител в сыворотке крови или бактериального антигена в фекалиях, ПЦР с определением ДНК НР в фекалиях и уреазный дыхательный тест меченым атомом углерода по C^{13} или C^{14} .

Неинвазивные методы имеют ряд преимуществ при скрининге пациентов, затруднениях при заборе биоптатов (например, язвенное кровотечение, применение антикоагулянтной терапии), оценке эффективности эрадикационной терапии, эпидемиологических исследованиях. Спектр лабораторных тестов включает бактериологические, гистологические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические исследования НР-инфекции. Они используются для проведения эпидемиологических исследований, при первичном выявлении НР и для контроля эффективности лечения хеликобактериоза.

Таблица 1
Методы диагностики НР-инфекции

Метод	Субстрат, особенности методики	Краткая характеристика метода
Бактериологический	Биоптаты СОЖ; сложные питательные среды; сложные анаэробные условия культивирования	Прямой инвазивный метод; специфичность 100%; выделение культуры; определение антибиотикорезистентности
Морфологический	Биоптаты СОЖ и мазки-отпечатки; окраска по Романовскому-Гимза; по Грамму; серебрение по Warthin-Starry.	Прямой инвазивный метод; оценка состояния СОЖ.
Иммуноцитохимический	Биоптаты СОЖ и мазки-отпечатки; поликлональные антитела к лизатам НР	Прямой инвазивный метод; выявление коккоподобных форм НР; широко не используется
ПЦР	Слюна, кал, биоптаты СОЖ	Прямой метод; оценка патогенности НР по отдельным генам
Иммуноферментный анализ (ИФА)	Лизаты НР; комбинация лизатов и рекомбинантных белков; синтетические пептиды	Непрямой неинвазивный метод; скрининговые исследования; определение IgA, IgM, IgG и антигенов НР
Блот-техники (Western-blot)	Рекомбинантные белки	Высоко специфичен; используется в основном как подтверждающий метод
Экспресс-тесты (CLO-тест; биохит-тест, helpil-тест и др.)	Выявление уреазной активности бактерий в биоптате	Непрямой инвазивный экспресс-метод; ложноположительные реакции дают другие грамотрицательные бактерии
Уреазный дыхательный радиоизотопный	¹³ C- или ¹⁴ C-мочевина	Непрямой неинвазивный метод; постановка анализа только в условиях специализированных лабораторий;

Различная специфичность и чувствительность диагностических методов в некоторых случаях затрудняют оценку полученных результатов. Это не

позволяет реально оценить степень инфицирования СОЖ при хеликобактериозе и определить эффективность эрадикационной терапии.

Большинством исследователей признается, что отсутствует метод, который мог бы использоваться в качестве «золотого стандарта» для диагностики НР. В настоящее время предложено много методов идентификации НР, однако их различная чувствительность приводит к значительным разногласиям при оценке полученных результатов, что не дает возможность оценить степень инфицирования слизистой оболочки на этапах диагностики заболеваний и оценить эффективность терапии. Поэтому для достоверной диагностики хеликобактериоза рекомендуется использовать 2 и более методов, базирующихся на различных принципах определения НР. Отдельные авторы с уверенностью говорят об отсутствии инфицированности НР только в случае наличия трех отрицательных результатов полученных различными методами определения НР.

При оценке точности методов после проведения эрадикационной терапии Терес В. (2007) подчеркивает необходимость забора биоптатов как из антрального, так и из фундального отделов желудка для увеличения показателей чувствительности быстрого уреазного теста.

Особого внимания заслуживают работы, показывающие, что помимо НР, клинически выраженные заболевания верхних отделов ЖКТ могут вызывать и другие бактерии, например, *H. cinaedi*, относящийся к группе так называемых *Helicobacter heilmanii* – похожих микроорганизмов и способных передоветься через животных. А у пациентов с гипохлоргидрией в желудке могут присутствовать много уреаз-положительных бактерий помимо НР. И их сильная уреазная активность может служить причиной ложно-положительных результатов при проведении БУТ или УДТ у пациентов с подозрением на НР-инфекцию.

Патологи должны быть осведомлены о недавнем (extensive use) использовании ингибитора протонной помпы (ИПП) или эрадикационной терапии, их связи с хроническим неактивным гастритом и редкой встречаемости НР, которые чаще представлены кокковыми формами. В этом случае модифицированная окраска по Гимза может не являться оптимальным методом для определения НР у этих групп пациентов.

Некоторые исследователи к критериям исключения из исследования относят также эрадикационную терапию в предшествующие 6 месяцев, применение ИПП, висмутсодержащих препаратов за 4 недели до исследования, а сукральфата за 2 недели до ФГДС. Три дня рассматривается как минимальный срок от прекращения приема ИПП до проведения исследования, хотя оптимальным остается отказ от приема препарата за 14 дней для предотвращения ложно-положительных результатов.

Бактериологический метод диагностики НР-инфекции

Основным преимуществом метода является возможность выявления чистой культуры НР при посеве материала на дифференциально-

диагностическую среду, изучение морфологических свойств микроорганизма и определение антибиотикорезистентности. Специфичность бактериологического метода составляет 100%.

В последние годы усовершенствованы методы хранения и культивирования НР. Бактерию выделяют из биоптата СОЖ, слюны, кала и сыворотки крови. Микроорганизм быстро погибает в воздушной среде, т.к. является микроаэрофиллом, биоптат сразу после взятия должен быть помещен в транспортную среду. Показано, что транспортировка на среде Cary-Blair при температуре 4–15°C позволяет увеличить время доставки материала в бактериологическую лабораторию до 48 ч. Для роста микроорганизма используют селективную питательную среду, обогащенную циклодекстрином с добавками препаратов, подавляющих рост сопутствующей микрофлоры. Культивирование НР проводится в микроаэрофильных условиях в атмосфере 5% CO₂. Обычно колонии НР появляются через 3–5 дней. Оптимизация условий культивирования при температурном режиме от 4 до 30° С, позволила получить рост бактерий в течение 48 ч. Показана возможность длительного хранения культуральной среды (в течение 2 лет) при хранении при –70°C в присутствии глицерола.

Трудоемкость и дороговизна бактериологического метода ограничивает его широкое использование.

Морфологический метод диагностики НР-инфекции

Производится окраска бактерии в гистологических препаратах СОЖ по Гимза, толуидиновым синим, серебрение по Warthin-Starry. Преимущество метода заключается в возможности не только выявить бактерию, но и оценить состояние слизистой оболочки желудка. Существенным недостатком метода является продолжительность исследования, которая может достигать до 7 дней. Метод может быть использован для определения не только НР, но и *H.heilmanii*.

Для цитологического исследования используются мазки-отпечатки. Метод не дает полной информации о состоянии СОЖ.

В последнее время получили развитие иммуноцитохимические и иммуногистохимические методы исследования с использованием аффинных поликлональных антител к лизатам НР. Эти методы используются для выявления коккоподобных форм микроорганизма, но они не дают информации о вегетативной способности НР.

Дыхательный изотопный уреазный метод диагностики НР-инфекции

Определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов ¹⁴С или ¹³С, образующихся в результате расщепления в желудке больного радиоактивно меченой мочевины под действием уреазы НР. Дыхательный тест эффективен сразу после окончания эрадикационной терапии. Мочевина после попадания ее в желудок человека, инфицированного НР, под воздействием уреазы

подвергается гидролизу, в результате которого образуется углекислый газ, содержащий меченный атом углерода. Он попадает в кровоток, а затем выделяется через легкие. Увеличение экскреции меченого углекислого газа в выдыхаемом воздухе используется как маркер наличия НР в желудке.

Экспресс-тесты диагностики НР-инфекции

Определение уреазной активности в биоптате СОЖ путем помещения его в реакционную среду, содержащую мочевины и индикатор. Под действием уреазы НР мочевины разлагаются на CO_2 и ионы аммония. При накоплении в реакционной среде ионов аммония, цвет индикатора меняется. Метод используется для экспресс-диагностики НР. К существенным недостаткам метода относится то обстоятельство, что уреазные тесты дают представление о наличии НР только на ограниченном участке СОЖ. Ложноположительные результаты уреазного теста могут быть связаны с присутствием в верхних отделах ЖКТ уреазо-положительных микроорганизмов *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcal species* и других представителей *Helicobacter spp.*

В 2005 г. Третьим Московским соглашением гастроэнтерологов к числу методов первичной диагностики НР были добавлены серологические и молекулярно-генетические исследования.

Полимеразная цепная реакция в диагностике НР-инфекции

Материалом для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) по выявлению антигенов НР может служить биоптат слизистой оболочки желудка, кал, зубной налет, моча. В этом заключается универсальность метода. Двухпраймерный ПЦР анализ биопсийного материала позволяет добиться чувствительности 96% и специфичности 100%. С помощью методов ПЦР возможно выявление коккоподобных форм НР.

В последнее время ПЦР проводится не столько для выявления НР, сколько для выявления штаммов данной бактерии. ДНК-типирование позволяет определять полиморфизм генов, кодирующих уреазу или другие специфические белки НР.

Серодиагностика НР-инфекции

Серологические тесты широко используются в клинической практике, как на стадии выявления микроорганизма, так и после применения антихеликобактерной терапии.

Колонизация СОЖ НР вызывает появление различных классов антител против антигенов бактерии. Наличие антител к НР в сыворотке крови является следствием реактивного ответа и свидетельствует об инфицированности организма. Выявление антител к НР проводится серологическими методами. Самым распространенным серологическим методом является иммуноферментный анализ (ИФА). С помощью ИФА тест-систем в настоящее

время можно проводить не только определение различных классов специфических иммуноглобулинов, но и выявлять антитела к различным антигенам НР (табл.2).

В России для диагностики НР зарегистрированы серологические тесты на основе сэндвич-метода ИФА. Характеристики некоторых тест-систем для выявления антител к НР представлены в табл. 3.

Таблица 2

Антигены НР

Н-антигены (жгутиковые)	Fla A Fla B	Фактор подвижности; Фактор подвижности
О-антигены (группоспецифические)	Lp	Липополисахарид
Основные видоспецифические антигены	CagA VacA UreA UreB Hsp60	Основной маркер патогенности – 128 кДа; Цитотоксин, фактор адгезии – 87 кДа; Малая субъединица уреазы; Большая субъединица уреазы; Белок теплового шока – 60 кДа

Таблица 3

Характеристика тест-систем ИФА для выявления антител к НР

Наименование тест-системы	Адсорбированные антигены	Результат определения	Ед.изм.
ELISA «БИОНТ»	Аффинноочищенный белок Cag A	IgG/IgA к антигену CagA НР	Иммуноферментные единицы (ЕИУ)
IMMULITE 2000 «DPC»	Лизаты культуры НР	IgG к антигенам НР	Индекс позитивности
IMMUNOCOMB II «БИОГРАД-ОРДЖЕНИКС»	Лизаты культуры НР	IgG к антигенам НР	Титр антител
Хеликобактер-антитела «ВЕКТОРБЕСТ»	Рекомбинантный белок CagA	Суммарные антитела к антигену CagA НР	+/- (качественный анализ)

Преимуществом методик является простота выполнения. Это неинвазивные методы. Их используют для эпидемиологических исследований, при назначении терапии и скрининге пациентов групп риска.

Вместе с тем результаты определений уровня антител к НР с помощью различных диагностических наборов не всегда совпадают. Это зависит, во-первых, от структуры антигенов НР, которые использованы производителями диагностической продукции для создания конкретной тест-системы; во-вторых, от выявляемого класса иммуноглобулинов. При использовании лизатов культуры НР возможны ложноположительные реакции с антителами к роду хеликобактеров – *H.felice*, *H.mustelae*, *H.heilmanii*. В большинстве методов ИФА проводится определение антител класса IgG, некоторые методы – позволяют выявлять IgA.

Перспективным материалом для ИФА являются слюна и моча. Специфичность определения IgG в моче хорошо коррелирует с уровнями НР в слюне и сыворотке у инфицированных пациентов. Чувствительность и специфичность определения IgG в моче методом ИФА составляет 95,9% и 90%, соответственно. Разработка ИФА методов определения уровня антител к НР в моче является перспективной в отношении диагностики инфекции, прогноза и мониторинга эффективности эрадикации.

Большие перспективы в оценке патогенности штаммов НР получили методы анализа антител к цитотоксинассоциированному белку CagA. Возможность использования рекомбинантного антигена CagA (128 кДа) обеспечивает чувствительность и специфичность анализа более 96%, сопоставимую с Вестерн-блотом (Western-blot). Пациенты с наличием антител к CagA в большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и рака желудка. Пациенты с язвой двенадцатиперстной кишки имели значительно более высокий ответ на этот антиген, чем пациенты с хроническими гастритами. После успешной эрадикации титр IgG снижается.

Первичный диагноз НР-инфекции при обнаружении бактерии одним из перечисленных выше методов является достаточным для начала эрадикационной терапии. Под эрадикацией подразумевают полное уничтожение вегетативных и коккоподобных форм НР в желудке и ДПК.

Диагностика эрадикации должна осуществляться как минимум двумя из указанных диагностических методов через 4–6 нед. после окончания курса антихеликобактерной терапии. Причины несовпадения результатов выявления НР различными методами анализа могут зависеть от следующих причин:

Серологические тесты:

- Использование тест-систем разных производителей может приводить к высокой вариабельности результатов определения уровня анти-НР из-за выявления различных классов иммуноглобулинов (А, G или суммарные антитела) и антител к разным антигенам бактерии.

Уреазные экспресс-тесты:

- Малый размер биоптата (составляет 0,25% от всей поверхности СОЖ).
- Биоптат получен из сильно поврежденной части СОЖ.
- При наличии сопутствующей микрофлоры *Streptococcus species*, *Staphylococcus species*, *Proteus* тест дает ложноположительный ответ.

ПЦР, иммуноцитохимия, гистология, морфология:

- Квалификация специалиста, проводящего исследование.
- Не оценивается жизнеспособность *H.pylori*, особенно коккоподобных форм.

- Могут выявляться непатогенные представители *Helicobacter spp.*

Исследователями Европейской группы по изучению НР (2005 г.) рекомендовано после проведенного лечения блокаторами протонной помпы и антибиотиками использование серологического метода, как теста, исключаяющего, в отличие от других методов, ложноотрицательные результаты.

Неинвазивная диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка

Учитывая высокую распространенность злокачественных новообразований, все большее значение приобретает проблема ранней диагностики предраковых состояний: атрофий, метаплазий, дисплазий с использованием современных неинвазивных клинико-лабораторных методов.

Доказано, что риск развития рака желудка повышается параллельно степени тяжести атрофического гастрита. Риск развития рака желудка у лиц с атрофическим гастритом тела желудка в 3-5 раз выше по сравнению с остальной популяцией.

В настоящее время исследование гастробиоптатов морфологическим методом является единственным способом диагностики атрофических и пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка. Однако, учитывая неравномерность и очаговость распространения данных изменений в желудке, гистологическим методом зачастую бывает очень сложно оценить характер патологии СОЖ. В силу инвазивного характера исследования, необходимости высокого профессионализма морфолога, гистологический анализ гастробиоптата не может быть скрининговым методом диагностики и профилактики рака желудка.

В настоящее время разработан неинвазивный метод диагностики пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка, который базируется на определении в сыворотке или плазме крови четырех биомаркеров: пепсиногена I (ПГ I), пепсиногена II (ПГ II), гастрин-17 (Г-17) и антител к НР (анти-НР), количественное определение которых дает информацию о функциональном состоянии различных участков СОЖ. Этот комплекс показателей получил коммерческое название тест «ГастроПанель» (GastroPanel, Biohit Diagnostics, Финляндия) (табл.4).

Таблица 4

Серологическая оценка риска предраковых изменений (Biohit GastroPanel)

Биомаркер	
Пепсиноген I	Маркер атрофии СО тела желудка
Pg I/ Pg II	Маркер атрофии СО тела желудка
Пепсиноген II	Маркер воспаления и атрофии СО
G-17 (стимулированный)	Маркер атрофии антральной СО
G-17 (базальный)	Маркер повышенной кислотности
Антитела H.Pylori	Маркер инфекции Helicobacter pylori

Определение пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17 проводится сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). H. Vaananen и соавт. (2003) провели мультицентровое исследование по использованию «ГастроПанели» для неинвазивной диагностики заболеваний желудка. В исследование было включено 404 пациента с диспепсией.

Результаты, полученные с помощью теста «ГастроПанель», сравнивались с результатами гистологического метода (табл.5).

Авторами показана высокая достоверность верификации атрофического гастрита как при серологическом исследовании крови с помощью теста «ГастроПанель», так и при проведении гастроскопии с гистологическим исследованием биоптатов. Так же были получены сопоставимые результаты по определению здоровой СОЖ. Эти фундаментальные исследования финских ученых послужили отправной точкой к широкому использованию теста «ГастроПанель» в клинической практике при скрининге пациентов групп риска.

Таблица 5

Достоверность результатов диагностики атрофического гастрита с помощью теста «ГастроПанель» в сравнении с гистологическим методом исследования

Метод	«ГастроПанель»	Гистологическое исследование
Общая достоверность	81 %	77 – 85 %
Чувствительность	79 %	69 – 89 %
Специфичность	91 %	88 – 94 %
Положительное прогностическое значение (PPV)	64 %	54 – 75 %
Отрицательное прогностическое значение (NPV)	93 %	90 – 96 %

Российскими исследователями также была подтверждено, метод определения сывороточных концентраций пепсиногена-1 и гастрин-17 (Biohit GastroPanel) обладает достаточно высокой чувствительностью при диагностике неатрофического и выраженного атрофического антрального и фундального гастрита, при этом он характеризуется высокой позитивной и негативной прогностической ценностью. Определение сывороточных концентраций пепсиногена I и гастрин-17 позволило авторам выделить пациентов с различными рисками развития рака желудка (рис.3).

Гастрин-17 синтезируется преимущественно антральными G-клетками – это доминирующая и сильнодействующая форма гастрин в здоровой СОЖ, поэтому было предложено использовать данный показатель в качестве биологического маркера атрофии антрального отдела желудка. При атрофии слизистой антрального отдела секреция Г-17 снижается.

Синтез гастрин стимулируется как белками, поступающими с пищей, так и растяжением желудка. В результате чего образуются α -амидированные биоактивные гастрины, имеющие одинаковые участки на С-конце полипептидной последовательности, состоящие из четырех аминокислотных остатков: -Trp-Met-Asp-PheNH₂. Пятую позицию от С-концевого фенилаланиламида (-PheNH₂) занимает глицин (-Gly), а шестую – тирозин (-Tyr). Основная часть (90%) амидированных гастринов представлена амидом 17-членного пептида, его также называют маленьким гастрином (Г-17); 5% -

большим гастрином Г-34 (34 остатка); остальные 5% - смесью большого-большого гастрина (71 и 52 остатка), минигастрина (14 остатков) и короткого гепта- и гексапептидного аминного фрагмента.

Амидированные гастринны, в основном, вырабатываются антральными G-клетками. Они обладают в 100 раз большей активностью в отношении высвобождения гистамина по сравнению с гастриннами, заканчивающимися глицином. Амидированные гастринны могут существовать в двух формах – несulfатированной и O-sulfатированной по тирозиновому остатку. Исключение составляет гастрин G6, который полностью sulfатирован. Sulfатированная форма Г-17 в 1000 раз более эффективно стимулирует секрецию соляной кислоты слизистой желудка, чем гистамин. В экстрактах слизистой антрального отдела желудка преобладают более короткие формы гастриннов, а в сыворотке – более длинные. В слизистой антрального отдела желудка 90% представлено амидированным гастрином-17, тогда как гастрин-34 в основном представлен в тонком кишечнике.

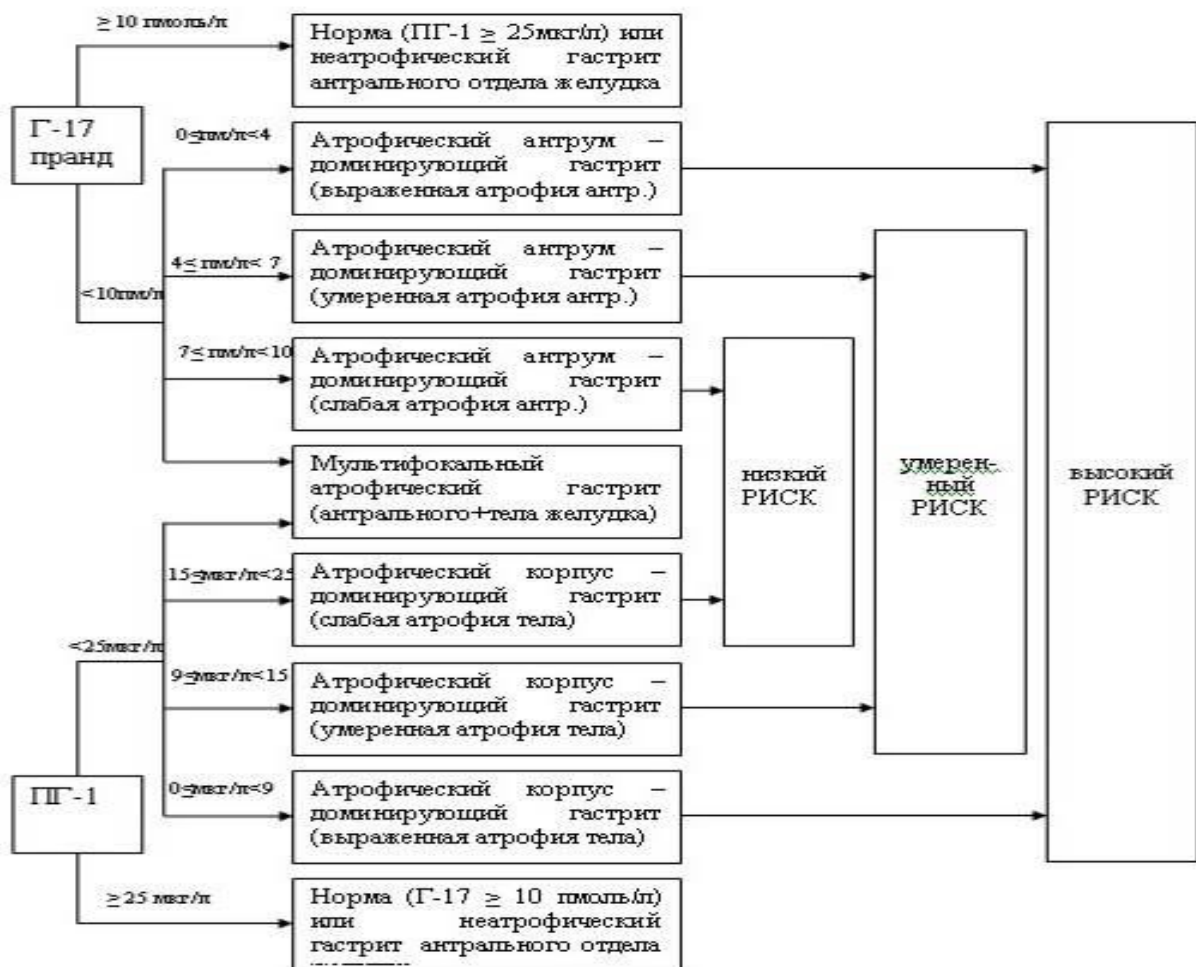


Рис. 3. Выделение пациентов с различными рисками развития рака желудка по сывороточным уровням пепсиногена I и гастрина-17

Синтез и высвобождение амидированных гастринов в кровеносное русло происходит максимально через 20 мин. после белковой нагрузки, в этот момент Г-17 стимулирует секрецию соляной кислоты. Высокая кислотность ($\text{pH} < 2.5$) угнетает дальнейшую секрецию Г-17 по механизму отрицательной обратной связи.

Гастрин-17 оказывают выраженное влияние на кислотную продукцию в теле желудка, причем активность гормона антрального отдела желудка Г-17 наивысшая из всех известных гастринов. Кроме того, гастрин-17 регулируют регенерацию слизистой желудка, стимулируют пролиферацию ECL-клеток, моторику желудка, секрецию холецистокинина, секрецию поджелудочной железы, стимулируют злокачественную трансформацию.

В настоящее время разработан иммуноферментный метод количественного определения Г-17 в сыворотке крови пациентов, который обладает высокой специфичностью выявления Г-17 по сравнению с его структурными аналогами (табл.6).

Таблица 6

Специфичность определения Г-17 в сыворотке крови

Пептид	Гастрин-17 ELISA Biohit (выраженное в % от результата радиоиммунологического исследования)
Несульфатированный гастрин 2-17	0
Гастрин 1-13	0
Несульфатированный гастрин-17	104.3 ± 4.1
Сульфатированный гастрин-17	37.8 ± 4.6
Несульфатированный гастрин-34	0

Основоположником определения пепсиногенов в сыворотке крови серологическим методом стал американский гастроэнтеролог М. Samloff с соавт. (1975). В начале 80-х годов им была установлена корреляционная зависимость между концентрацией в сыворотке крови пепсиногенов, определяемых методом иммунодиффузии, и степенью тяжести поражения желудка по результатам гистологического исследования биоптатов СОЖ. Иммунологический метод определения пепсиногенов получил название «серологической биопсии» и является малоинвазивным способом оценки пептической секреции желудка.

Из слизистой желудка человека выделены два пепсиногена. Пепсиноген I или пепсиноген А является предшественником пепсина. Пепсиноген II или пепсиноген С относится к группе аспарагиновых протеаз, которые превращаются в пепсин под действием кислой среды желудочного сока. В процессе активации с N-конца пепсиногенов (неактивных форм) отщепляются аминокислотные остатки в виде смеси пептидов, некоторые из этих пептидов могут действовать как ингибиторы пепсина. ПГ I синтезируется главными клетками слизистой оболочки тела желудка. Уровень пепсиногена I достоверно коррелирует с количеством главных клеток в слизистой тела желудка. В случае

тяжелого атрофического гастрита происходит потеря главных клеток, что приводит к снижению ПГ I. Клетки, секретирующие ПГ II, представлены практически в каждой железе желудка и Бруннеровых железах двенадцатиперстной кишки. Сывороточный уровень пепсиногена II отражает состояние СОЖ. В табл.7 показано распределение пепсиногенов у человека.

Таким образом, ПГ I секретируется исключительно в области тела и дна, а ПГ II – во всех отделах желудка. Поэтому определение уровней ПГ I и ПГ II, а также их соотношение может дать важную информацию о гистологическом и функциональном состоянии слизистой желудка.

Таблица 7

Распределение пепсиногенов в организме человека

	Пепсиноген I	Пепсиноген II
Тело и дно желудка	+	+
Антральный отдел желудка	-	+
Двенадцатиперстная кишка	-	+
Сыворотка	+	+
Моча	+	-
Семенная жидкость	-	+

Секреция Г-17 регулируется с помощью отрицательной обратной связи между рН в просвете желудка и уровнем пепсиногенов. Наличие высокого уровня Г-17 при низком уровне ПГ I подтверждает диагноз атрофического гастрита с поражением тела желудка. С другой стороны, высокая концентрация Г-17 может свидетельствовать о гипо- и ахлоргидрии. Напротив, низкий уровень сывороточного Г-17 отмечается у пациентов с атрофическим гастритом в антральном отделе желудка, чаще всего такие пациенты инфицированы НР. Низкие концентрации Г-17 и ПГ I могут подтверждать распространенное поражение стенки желудка. При аномально низком уровне сывороточного Г-17 повышается риск развития рака и язвенной болезни желудка.

Определение уровня гастрин-17 в сыворотке или плазме крови может использоваться при верификации диагноза гипергастринемий опухолевой или неопухолевой природы. При последних - уровень Г-17 не увеличивается, в отличие от форм гастрин-17 с высокой молекулярной массой. Определение Г-17 также может быть использовано для наблюдения за пациентами, подвергшимися хирургическому лечению. После успешной антрумэктомии секреция Г-17 в общий кровоток практически равна нулю.

Наблюдается четкая положительная зависимость между уровнями сывороточного ПГ I и выработкой соляной кислоты. Большинство заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются кислотозависимой патологией и адекватное лечение состоит в назначении препаратов, ингибирующих желудочную секрецию. Таким образом, определение ПГ I дает информацию об эффективности лечения этих заболеваний. Большое количество исследований показало значительное повышение уровня ПГ I у пациентов с неатрофическим НР-ассоциированным гастритом. Тем не менее, для

объективной оценки уровня ПГ I важно исключить факторы, способные влиять на его секрецию, например, ингибиторы протонной помпы. Согласно некоторым сообщениям, уровень ПГ I повышен у курящих и потребляющих алкоголь, особенно у людей не инфицированных НР.

Инвазивная диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка

Основным методом диагностики пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка позволяющим макроскопически оценить СОЖ и получить ее биоптаты является эндоскопия желудка. Применение хромокопии (окраски СОЖ метиленовым синим 0,5%) позволяет визуально оценить распространенность кишечной метаплазии в желудке (рис.4).

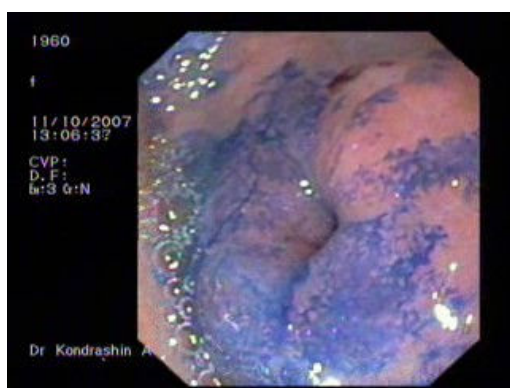


Рисунок 4. Результаты эндоскопического исследования желудка с хромокопией (окраска метиленовым синим 0,5%).

Основным методом ранней диагностики предраковых изменений СОЖ, с установлением атипии клеточной и структурной, является морфологический метод.

В настоящее время существуют методики, позволяющие определять баланс апоптоза и пролиферации клеток, который поддерживает функционирование нормальной слизистой. p53 как ген-супрессор опухолей играет значительную роль в канцерогенезе и злокачественной трансформации слизистой желудка. Мутации гена p53 наблюдаются при раке желудка около 40% и коррелируют с глубиной инвазии и стадией онкологического процесса. Мутации вызывают конформационные изменения в протеине и тот накапливается в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическим методом. Ген p53 регулирует цикл гена p21, который экспрессирует прямую супрессию клеточного цикла в позднюю G1-фазу и может индуцировать последовательно апоптоз. Апоптоз индуцирует дикий тип p53 который может быть блокирован ингибитором регуляции протоонкогеном bcl-2. В нормальной слизистой его экспрессия снижена и наблюдается только в нескольких регенеративных эпителиальных клетках и шеечных отделах желез. Ингибиторы апоптоза или

сверх пролиферация (Ki-67) лидирует в накоплении мутантных клеток в развитии гастритической неоплазии.

Ki-67i маркер пролиферативной активности. Антиген Ki-67 является ядерным регуляторным белком. Антитела к антигену Ki-67 реагируют с пролиферирующими клетками (G1, S, G2 и M стадии клеточного цикла). Антиген Ki-67 не выявляется в покоящихся клетках (стадия G0). Имеющиеся на сегодняшний день результаты свидетельствуют о том, что антиген Ki-67 может быть успешно использован как в оценке пролиферативной активности новообразований, так и в изучении механизмов канцерогенеза

Белок P16INK4A (CDKN2/MTS1) ингибитор циклинзависимой киназы, которая действует как регулятор G1 фазы клеточного цикла, вызывая высвобождение транскрипционных факторов из комплекса с белком ретинобластомы pRb и их активацию.

Предполагается, что метилирование - главный механизм инактивации белка p16, который может играть важную роль в раннем канцерогенезе желудка. На сегодняшний день известно, что метилированный белок p16 достаточно часто (до 42%) встречается в различных злокачественных опухолях человека.

Онкобелок HER-2/neu, этот рецептор, который является уникальным представителем семейства трансмембранных тирозинкиназных белков. Рецепторы HER-2/neu, связываясь с факторами роста, являются важнейшим звеном регуляторной системы передачи митогенного сигнала. Для раков различных локализаций повышенное содержание этого онкобелка на мембранах опухолевых клеток коррелирует с короткой продолжительностью жизни и является маркером лекарственной резистентности.

Онкобелок Bcl-2 является протоонкогеном человека, локализованном в 18-й хромосоме. Онкобелок Bcl-2 играет важную роль в апоптозе, действуя как его ингибитор. Роль онкобелка Bcl-2 в развитии злокачественных опухолей до конца неясна. Однако некоторые авторы рассматривают сверхэкспрессию онкобелка Bcl-2 как ранний маркер развития рака желудка. Сверхэкспрессия bcl-2 отвечающего за иммортализацию трансформирующих клеток, наблюдается на ранних фазах возникновения опухоли. Исследование факторов апоптоза регуляции клеточного цикла и пролиферации позволит определить возможные механизмы канцерогенеза и определить наиболее эффективные молекулярно-генетические маркеры ранней диагностики рака.

Экспрессию онкобелка-сег-В-2 онкогенов -p53, p21, p16, маркеров апоптоза- bcl-2 и пролиферации-Ki-67 изучают иммуногистохимическим методом.

Молекулярные методы являются высокотехнологичными методами диагностики, активно используемыми в зарубежных клиниках. В последние годы эти методы стали применять и в нашей стране в наиболее хорошо оснащенных клинических центрах, обладающих соответствующей аппаратурой и высококвалифицированными кадрами сотрудников. Методы молекулярной генетики и клинической цитогенетики не только способствуют ранней диагностике и выбору адекватной терапии целого ряда заболеваний, но

позволяют предвидеть возможность возникновения и специфику развития заболеваний в будущем.

Цитогенетический анализ хромосомных aberrаций включает в себя постановку культуры лимфоцитов периферической крови с последующим анализом препаратов хромосом (метафазных пластинок) под микроскопом. Этот метод позволяет оценить общее состояние генома человека на цитогенетическом уровне: суммарную мутагенную нагрузку на организм, его реакцию на те или иные факторы внешней и внутренней среды, а также выявить первые признаки некоторых онкологических заболеваний. Как известно, повышенная хромосомная ломкость рассматривается в качестве одного из основных механизмов канцерогенеза. Появление клеток со специфическими патологическими изменениями хромосом является сигналом онконастороженности и может свидетельствовать о развитии заболевания.

FISH-диагностика онкологических заболеваний - это метод молекулярной цитогенетики который позволяет проводить диагностику злокачественных новообразований различной локализации. Так как в основе процесса малигнизации лежат генетические нарушения, регистрация первичных генетических изменений представляет собой способ самой ранней диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний. Методами молекулярной цитогенетики патологические клетки могут быть выявлены тогда, когда изменения еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях.

Сущность метода флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) заключается в использовании гибридизации *in situ* исследуемых клеток со специфическими хромосомными зондами, позволяющими визуально (под флюоресцентным микроскопом) регистрировать патологические клетки.

Применяются различные модификации FISH гибридизации, учитывающие специфику изучаемых тканей и характеристики применяемых молекулярных зондов.

Эрадикация *helicobacter pylori* и желудочный канцерогенез

Одним из путей профилактики и предотвращения рака желудка является лечение желудочного хеликобактериоза. Маастрихтский консенсус 2005 года определил, что эрадикация НР потенциально может уменьшить риск развития предраковых изменений СОЖ. К настоящему времени накопилась достаточная доказательная база, свидетельствующая о том, что все стадии каскада канцерогенеза Корреа (хронический активный гастрит→ атрофический гастрит→ кишечная метаплазия→ дисплазия низкой степени→ дисплазия высокой степени→ рак желудка) до развития дисплазии (рис.5), на фоне эффективной эрадикации НР обратимы.

Эрадикация НР остается важной проблемой общественного здравоохранения, особенно в свете расширения показаний для антибиотикотерапии и роста антимикробной резистентности. Согласно современным рекомендациям Европейской группы по изучению НР, схема

первой линии предусматривает назначение ингибитора протонной помпы (ИПП) и двух антибиотиков в течение 7-14 дней:

- ИПП 2 раза в сутки +;
- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки +;
- амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки;
- или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки.

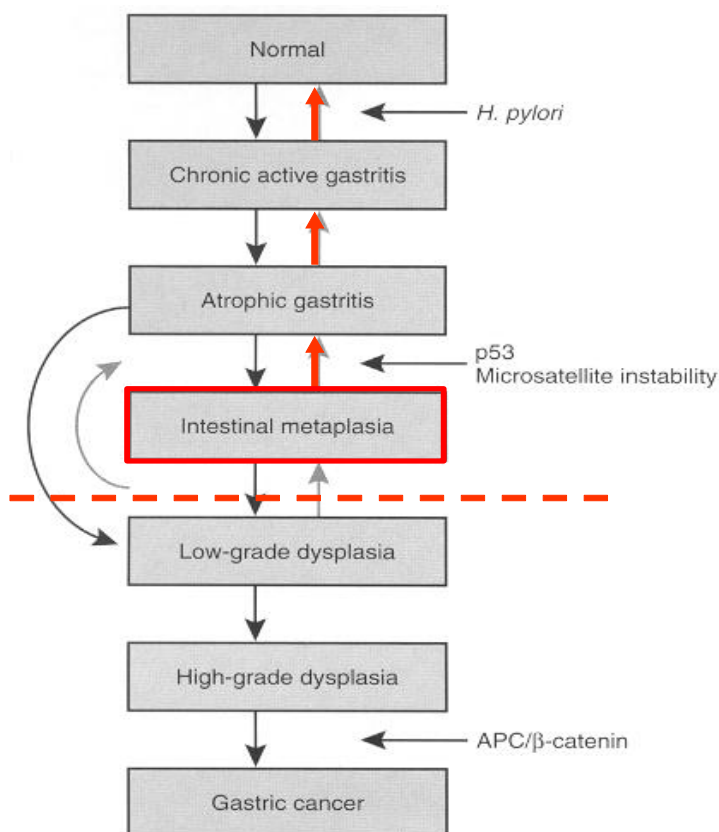


Рис.5. Каскад канцерогенеза P.Correa (1995).

При неэффективности терапии первой линии используется терапия второй линии:

- ИПП 2 раза в сутки +;
- висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в сутки +;
- метронидазол 500 мг 2 раза в сутки +;
- тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки.

Курс лечения составляет 7-14 дней.

Суммарный эффект ИПП и антибиотиков превосходит простую сумму антихеликобактерных эффектов каждого отдельного препарата схемы. ИПП имеют с антибиотиками прямой синергизм, потенцируя эффекты друг друга. Кроме того, установлено, что эти ИПП обладают самостоятельной антибактериальной активностью против НР. Хотя механизм самостоятельного антибактериального действия ИПП на НР до конца не выяснен, предполагается, что он основан на связи с ингибированием протонных помп мембраны самого микроба.

Исследования последних лет продемонстрировали весомую роль генетики индивидуума в эффективности ИПП. Степень подавления кислотопродукции зависит от генетического полиморфизма генов, определяющих метаболизм лекарственных средств системой цитохрома P450. Подавляющее большинство европейцев по фармакогенетике соответствуют «быстрым метаболизаторам» ИПП (мутация в гене CYP2C19 отсутствует), что приводит к снижению эффективности ИПП. Захарова Н.В.(2006), используя данные о генетических особенностях метаболизма ИПП в российской популяции, теоретически обосновала необходимость повышения дозы ИПП на весь период лечения.

Однако, несмотря на использования многокомпонентных противомикробных схем, неудачи антихеликобактерной терапии встречаются довольно часто. Как минимум у 20% пациентов в клинической практике эрадикации не удаётся добиться.

Кларитромицин рассматривается как ключевой компонент большинства схем эрадикации и резистентность к макролидам наиболее частая причина неудачной эрадикационной терапии. В развитых странах приблизительно 10% штаммов НР являются резистентными к кларитромицину. В развивающихся странах уровень резистентности к кларитромицину выше, варьируя от 25 до 50%.

Правилом антибактериальной терапии считается достижение эрадикации при снижении риска селекции резистентных штаммов. С этой целью и для повышения эффективности терапии в Маастрихтских рекомендациях 3 продолжительность лечения увеличена с 7 до 14 дней, так как, согласно последним исследованиям, увеличение длительности традиционной трехкомпонентной терапии приводит к значительному увеличению уровня успешной эрадикации. А включение в схему пробиотиков достоверно уменьшило случаи реинфекции в течение последующих 12 месяцев.

Не менее важной проблемой является выбор метода для оценки успешности эрадикации. Применение антибактериальных препаратов резко снижает количество НР в слизистой оболочке желудка, поэтому сразу после лечения даже в случае его неэффективности бактерия не обнаруживается.

Появление бактерии в организме больного спустя год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция) и требует назначения более эффективной эрадикационной схемы. Однако после эрадикационной терапии в ряде случаев встречаются штаммы НР, которые не были характерны для данного пациента до проведения антимикробного лечения. Наиболее частый вариант – переход метронидазол- и кларитромицин-чувствительных штаммов в резистентные, что диктует необходимость определения антимикробной чувствительности после неудачной эрадикации.

Имеется большое количество исследований посвященных проспективному наблюдению за пациентами после эрадикационной терапии (табл. 8).

В целом, в большинстве данных работ отмечается регрессия атрофии и кишечной метаплазии после эрадикации НР.

Среди когорты НР-инфицированных больных с кислотозависимыми заболеваниями наибольшим карциногенным потенциалом, по данным Uemura с

соавт. (2001), обладают пациенты с неязвенной диспепсией. Они имеют самый высокий риск развития рака (4,7% за 8 лет), более высокий, чем больные язвенной болезнью желудка и с гиперпластическими полипами в желудке. Это обосновывает применение у них эрадикационной терапии.

Успешная эрадикационная терапия снижает риск развития рака желудка. Так, у НР-негативных пациентов через 10 лет после эффективной эрадикации рак желудка был обнаружен лишь в 0,7 % случаев, в то время как у НР-позитивных – он выявлялся в 3,2 % случаев. По данным В.С. Wong и соавт. (2004), при наблюдении за 1630 пациентами в течение 7,5 лет, после эрадикации частота появления рака желудка снижается на 37% по сравнению с плацебо (0.86 % и 1.35 %, соответственно).

Таблица 8

Исследования, посвященные проспективному наблюдению за распространенностью атрофии и кишечной метаплазии СОЖ у пациентов после эрадикационной терапии

	Регрессия		Период наблюдения
	Атрофия	Кишечная метаплазия	
Genta, 1993	--	Да	1 год
Witteman, 1995	Нет	Нет	1 год
Cayla, 1995	Да	Да	5 лет
El-Omar, 1997	Нет	Нет	6 мес.
Van der Hulst, 1997	Нет	Нет	1 год
Satoh, 1997	Нет	Нет	1 – 6 лет
Sung, 2000	Нет прогрессии	Нет прогрессии	1 год
Ohkusa, 2001	Да	Да	1 год
Correa, 2000	Да	Да	6 лет
Leung 2004		Да	5 лет

В другом исследовании наблюдали 1342 больных в течение 3,4 года. При успешной эрадикации НР рак желудка развился в 0,9% случаев, при неудовлетворительном результате терапии - в 2,3% случаев.

Постоянно активно осуществляется поиск других методов снижения риска опухолевой прогрессии при метапластических изменениях СОЖ. В литературе имеются данные о том, что на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, в частности целекоксиба отмечалась более

выраженная (ОШ 1.2 против 1.8, $p < 0,005$) и полная (42 % против 20 %, $p = 0,027$) по сравнению с плацебо, регрессия кишечной метаплазии СОЖ в желудке у пациентов с хроническим гастритом. Но эти данные неоднозначны.

Другое - двойное-слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с использованием рофекоксиба (25 мг) в течение 2-х лет показало, что данный ингибитор циклооксигеназы - 2 не вызывает регресса кишечной метаплазии СОЖ.

Таким образом, онкопревенция при заболеваниях желудка должна включать раннюю диагностику нарушений клеточного обновления СОЖ (атрофии, метаплазий и дисплазий) > хромогастроскопия+гистологическое исследование+ GastroPanel; эффективную диагностику хеликобактериоза (не менее 3-х методов); эрадикационную терапию НР с использованием эффективных схем (ультоп 40 мг/сут +фромилд 1000 мг/сут +хиконцил 2000 мг/сут; 14 дней).

Онкопревенция при выявлении нарушений клеточного обновления СОЖ (выраженной атрофии слизистой тела желудка и метаплазий) подразумевает динамическое наблюдение, включающее ежегодную хромогастроскопию с обязательной биопсией из очагов прокрашивания; серологический мониторинг функциональной активности СОЖ (Biohit GastroPanel), контроль эффективности эрадикации НР (не менее 3-х методов); ежегодную рентгенографию желудка для исключения диффузного рака желудка.

Список литературы:

1. Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к основным компонентам эрадикационной схемы // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – Приложение 2. – С.21-22.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Триада-Х. 1998. - С. 80-85, 272.
3. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2002. - Т. 12, № 3. - С. 7-14.
4. Данилова И.А. Анализ современного патоморфоза рака желудка на популяционном уровне / И.А. Данилова, В.М. Мерабишвили, М.Н. Аничков, О.Ф. Чепик // Медицинский академический журнал. – 2008. – Том8. - №3. - С.35-45.
5. Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. и др. Формирование групп риска по раку желудка // Кремлевская мед. - 1999. - № 1. - С. 13-17.
6. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции: рекомендации третьей конференции Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori*, 2005 // Клиническая фармакология и терапия. –2006. –№15 (1). –С.32-35.
7. Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Стандарты // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. –№3. –С.1-4.

8. Захарова Н.В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т.16, №3. – С.45-51.

9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей) – М. 2004. – 89с.

10. Ильчишина Т.А. Особенности лабораторной диагностики *Helicobacter pylori* и клинического течения хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при бациллярно-кокковом диморфизме бактерии : дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.46, 14.00.47 / Ильчишина Т.А. ; ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России – СПб., 2008. – 136 с.

Лекция 6. Функциональная активность слизистой оболочки желудка как критерий эффективности эрадикационной терапии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Авторы: Дрыгина Л.Б., Пояркова Н.А.

По данным многолетних исследований, проводимых в ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, установлено, что в структуре соматической патологии ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС ведущей патологией, наравне с болезнями системы кровообращения, остаются болезни системы пищеварения. В процентном отношении доля болезней органов пищеварения колеблется в широких пределах – от 10 до 33%. Углубленное обследование позволяет выявлять патологию органов пищеварения практически в 100% случаев, при этом у большинства пациентов имеет место сочетание двух и более заболеваний пищеварительной системы. Распространенность заболеваний органов пищеварения среди ЛПА на ЧАЭС представлена в табл.1.

Таблица 1

Частота выявления заболеваний органов пищеварения у ЛПА на ЧАЭС

Нозологическая форма	Частота встречаемости, %
Язвенная болезнь	23
Хронический гастрит	60
Заболевания пищевода	23
Гепатобилиарная патология	43
Хронический панкреатит	37
Болезни кишечника	20

Анализ эпидемиологических данных показывает, что значительную долю заболеваний органов желудочно-кишечного тракта составляет гастродуоденальная патология. Наиболее часто встречаются хронические гастриты и язвенная болезнь. Ведущая роль в этиопатогенезе хронического гастрита, язвенной болезни у ЛПА, так же как и в популяции, отводится *Helicobacter pylori* (HP). Доля хеликобактерного гастрита у ЛПА составляет от 70 до 80%.

Частота хеликобактериоза у ЛПА несколько ниже, чем в популяции. Данный факт обусловлен тем, что у этой категории больных имеет место сочетанная патология, приводящая к выраженным метаболическим изменениям, что требует значительной медикаментозной терапии. В свою очередь, лечение сопутствующих заболеваний часто усугубляет состояние измененной слизистой оболочки желудка, в связи с чем снижается эффективность лечебных мероприятий, а также увеличиваются сроки и стоимость курсов лечения.

Что касается злокачественных новообразований, прежде всего рака желудка (РЖ), то его у ликвидаторов уровень высок и соответствует

общепопуляционному. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от РЖ, наблюдаемое в последнее десятилетие во многих странах и в России, РЖ находится на четвертом месте по частоте и на втором месте среди причин смерти от злокачественных опухолей. Одной из причин развития РЖ, особенно его дистальной, кишечной формы, является заражение пациентов инфекцией НР.

Гистологические и биохимические изменения СОЖ при хеликобактерной инфекции

Согласно современным представлениям, опухоль в желудке исключительно редко возникает на фоне неизменной слизистой оболочки желудка (СОЖ). Гораздо чаще развитию РЖ предшествуют определенные патологические изменения, триггерную роль в развитии которых играет *H. Pylori*. Колонизация бактерии вызывает воспаление слизистой оболочки желудка практически у всех инфицированных людей, но клинически проявляемые заболевания (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неатрофический и атрофический гастрит, аденокарцинома и В-клеточная лимфома желудка) возникают у 10-20% инфицированных.

H. Pylori-ассоциированный гастрит может быть представлен различными гистопатологическими формами: активным острым, активным хроническим и атрофическим (Рис.1).



Рис. 1

В первую очередь, *H. pylori*-инфекция приводит к развитию острого активного гастрита, который характеризуется нейтрофильной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Со временем,

моноклеарные клетки, в основном плазматические клетки и эозинофилы, проникают в собственную пластинку и, в конечном счете, количественно преобладают над нейтрофилами (активный хронический гастрит) (Рис. 2).

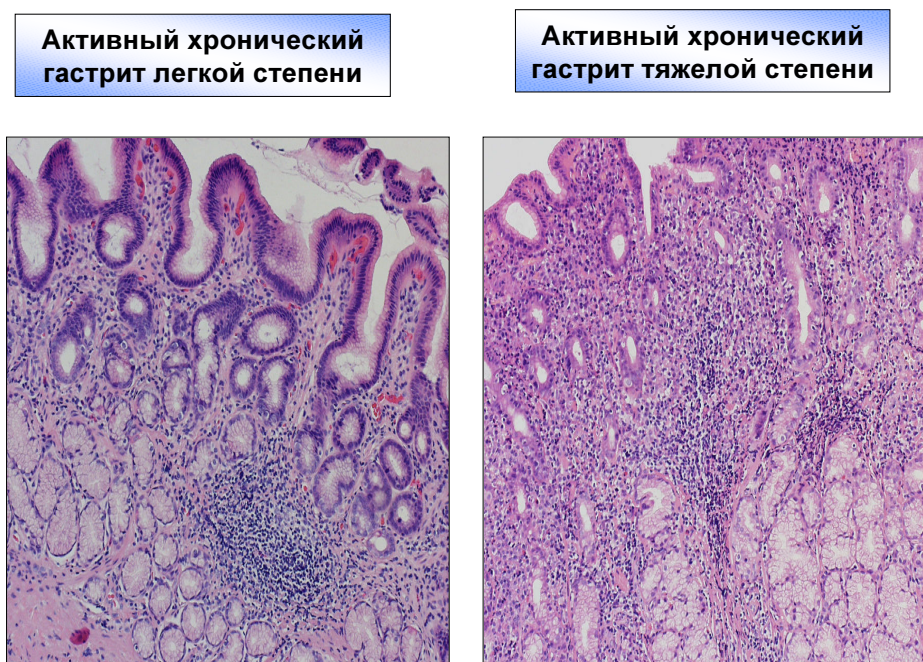


Рис. 2

НР, попадая на нормальную слизистую оболочку, вызывают развитие острого, а затем хронического гастрита, который сначала локализуется в антральном отделе и является неатрофическим, а по эндоскопической классификации – поверхностным.

Персистирование хронического воспалительного процесса в желудке у некоторых восприимчивых пациентов может обуславливать в дальнейшем развитие пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, у других пациентов, менее часто – MALT лимфомы (Рис. 3).

У части пациентов хронический гастрит, вызванный *H. pylori*, со временем превращается в атрофический гастрит, характеризующийся различной степенью потери желёз, он часто сочетается с кишечной метаплазией. Эти патологические состояния, вызываемые НР, универсальны для всех клинических форм хеликобактериоза и их рассматривают как промежуточную ступень в развитии рака желудка (Рис. 4).

Путь развития хеликобактерной инфекции в СОЖ достаточно специфичен, поскольку подобный каскад патологических реакций не свойственен другим возбудителям. Основными компонентами этого воспаления являются лимфоплазмоцитарная инфильтрация СОЖ и эпителия желудка, формирование лимфоидных фолликулов в желудке и повреждение эпителиоцитов. Очаги воспалительной инфильтрации из антрального отдела желудка могут распространяться на тело желудка, атрофия станет мультифокальной и начнется опухолевый рост.

Путь развития хеликобактерной инфекции в СОЖ достаточно специфичен, поскольку подобный каскад патологических реакций не свойственен другим возбудителям. Основными компонентами этого воспаления являются лимфоплазмоцитарная инфильтрация СОЖ и эпителия желудка, формирование лимфоидных фолликулов в желудке и повреждение эпителиоцитов. Очаги воспалительной инфильтрации из антрального отдела желудка могут распространяться на тело желудка, атрофия станет мультифокальной и начнется опухолевый рост.

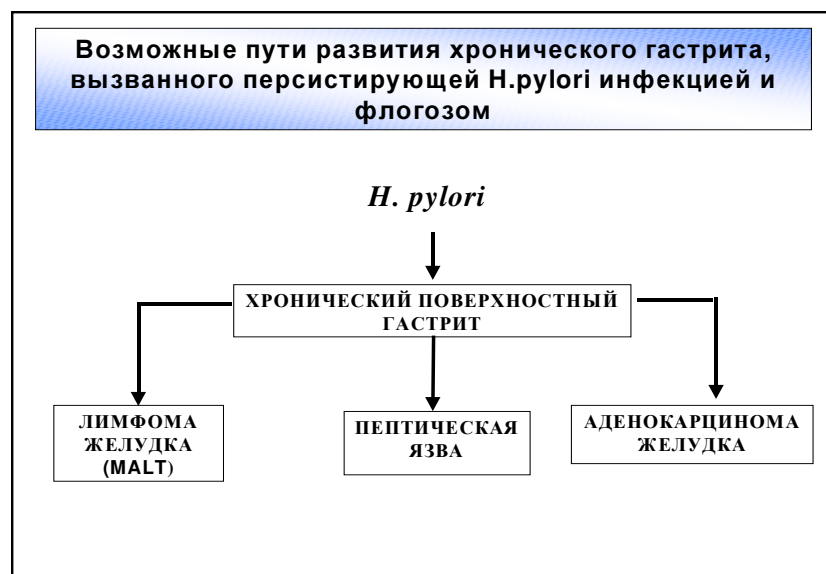
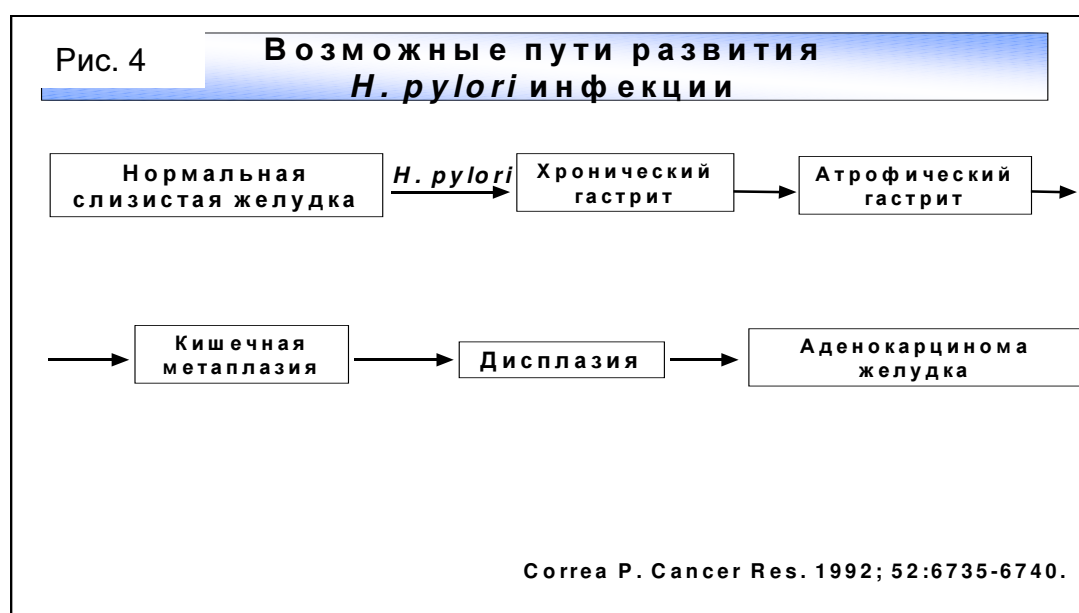


Рис. 3



Инфекция *H. Pylori* признана ВОЗ канцерогеном первой группы для человека, поскольку в большом количестве исследований была доказана четкая связь между инфицированием НР и развитием аденокарциномы и лимфомы желудка. Взаимосвязь между атрофическими и предопухолевыми изменениями СОЖ основана на том факте, что *H.pylori* приводит к воспалительно-дистрофическим изменениям в слизистой оболочке желудка с нарушением процессов клеточного обновления с формированием очаговой или диффузной атрофии, метаплазии и дисплазии. Таким образом, хронический атрофический гастрит можно считать наиболее значимым предраковым заболеванием желудка.

Риск развития рака желудка повышается параллельно степени тяжести атрофического гастрита. В целом, атрофический гастрит повышает риск РЖ по сравнению со здоровыми людьми в 3-5 раз. Наиболее опасным в плане малигнизации является тяжелый атрофический гастрит с хеликобактерной инфекцией и распространенной кишечной метаплазией. Установлена выраженная причинная связь между инфекцией НР и хроническим атрофическим гастритом.

Известно, что исход гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с НР, зависит от результатов эрадикационной терапии. Однако эрадикация НР не всегда бывает успешной в связи с генетической предрасположенностью индивидуума, определяющей метаболизм лекарственных средств, расширением показаний для антибиотикотерапии и ростом антимикробной резистентности. По этой причине задача поиска новых лабораторных технологий, направленных на скрининг предраковых состояний СОЖ и оценку эффективности эрадикационной терапии *H. Pylori* неинвазивным способом у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС представляется актуальной и своевременной.

В последнее время получила развитие гипотеза, согласно которой *H. Pylori* непосредственно или через цитокины, приводит к нарушению соотношения G-клеток, продуцирующих гастрин, и D-клеток, продуцирующих соматостатин, играющих важную роль в регуляции функционирования париетальных клеток желудка, секретирующих соляную кислоту (рис. 5).

Гипергастринемия, обусловленная хеликобактерной инфекцией, вызывает нарастание массы париетальных клеток и повышение кислотной продукции, а также влияет на секрецию пепсиногенов. Успешное проведение антимикробного лечения приводит к нормализации этих показателей.

Этиопатогенез хеликобактерзависимых заболеваний

Как известно, не у всех инфицированных в дальнейшем развиваются хеликобактерассоциированные заболевания. Бактериальная колонизация СОЖ осуществляется посредством адгезии микробов к эпителиальным клеткам посредством специфического рецепторного взаимодействия. Согласно современным представлениям, индивидуумы с группой крови O (I) экспрессируют мембранные адгезионные рецепторы в большем количестве, чем

пациенты с группой крови АВ. Этим можно объяснить большую предрасположенность к развитию язвенной болезни у пациентов с группой крови (I). Желудочная метаплазия дуоденальной слизистой оболочки впоследствии колонизируется *H.pylori* и является фактором риска дуоденальной язвы. Примерно у 30% населения имеется такой ectopический желудочный эпителий в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

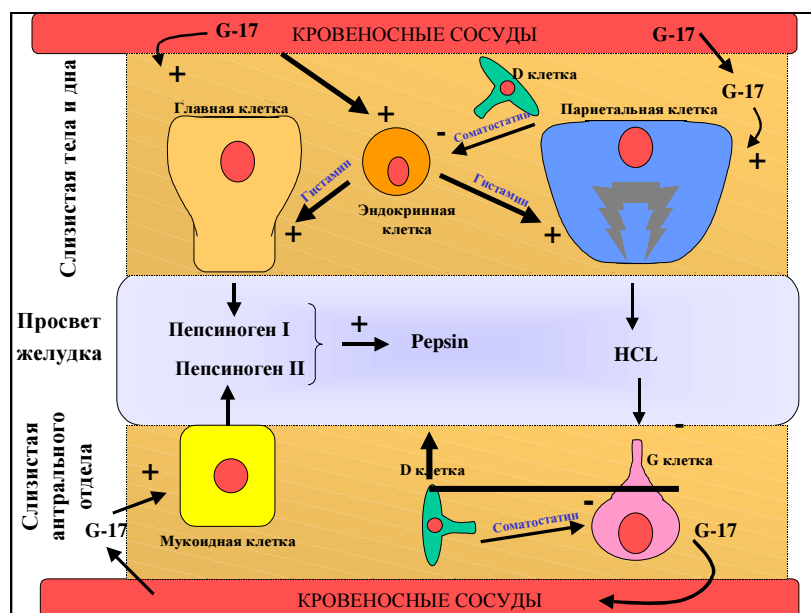


Рис. 5. Регуляция желудочной секреции соляной кислоты, гастрина и пепсиногенов.

Факторы, которые приводят к желудочной метаплазии следующие:

- генетическая предрасположенность;
- повышенная секреция соляной кислоты;
- прием нестероидных противовоспалительных средств;
- воздействие бактериальных факторов.

Разные штаммы *H.pylori* экспрессируют факторы, приводящие к желудочной метаплазии, в различной степени. Поэтому некоторые штаммы бактерий с большей частотой вызывают клиническую симптоматику, чем другие. В настоящее время штаммы *H.pylori* методом иммуноблота удалось разделить на четыре серотипа в зависимости от выработки микроорганизмом цитотоксина VacA и цитотоксинассоциированного белка CagA: тип I (CagA⁺, VacA⁺), тип Ia (CagA⁺, VacA⁻), тип Ib (CagA⁻, VacA⁺) и тип II (CagA⁻, VacA⁻). В своих исследованиях М. Plebani и соавт. В 1999 г. показали, что инфицирование CagA⁺ - штаммами (серотип Ia) *H.pylori* является фактором риска развития выраженного воспалительного ответа в СОЖ, язвенной болезни и рака желудка. Цитотоксический белок CagA имеет молекулярную массу 120 кДа, является маркером более вирулентных штаммов бактерии и может быть определен серологическим методом.

Все штаммы *H.pylori* продуцируют большое количество фермента уреазы, который гидролизует мочевину до углекислого газа и аммиака. Концентрации

последнего достаточно для прямого повреждения эпителиальных клеток. Другие бактериальные ферменты способны разрушать защитный слой слизи.

Хеликобактерная инфекция стимулирует как системный, так и местный иммунный ответ, что проявляется продукцией антител и мобилизацией воспалительных клеток, которые высвобождают значительное количество цитокинов и продуцируют токсичные радикалы кислорода. Этот воспалительный процесс не только вызывает местное повреждение СОЖ, но и способствует повышенной продукции гастрина и гиперсекреции соляной кислоты, которые сопровождают инфекцию *H.pylori*.

Исследование функциональной активности слизистой оболочки желудка с помощью неинвазивной лабораторной технологии GastroPanel

Новую неинвазивную лабораторную технологию GastroPanel мы применили в комплексном обследовании мужчин-ликвидаторов.

Под нашим наблюдением находилось 76 участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с диагнозом хронический гастрит, проходивших обследование и лечение в клинике №1 ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в 2007-2008 гг.

Возраст обследованных больных варьировал от 41 до 76 лет (средний возраст – $56,7 \pm 0,7$).

Всем пациентам, наряду с общеклиническим обследованием, проводилось эндоскопическое исследование с биопсией из антрального отдела и тела желудка, а также определение в сыворотке крови гастрина-17 (G-17), пепсиногена I и II (PGI, PGII) по технологии GastroPanel.

Диагноз хронического гастрита верифицировался морфологически. Антитела класса IgG к антигену Cag A *H. Pylori* определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Как известно, присутствие антител к *H. Pylori* свидетельствует об инфицированности организма бактериями. Содержание антител IgG к HP выше 42 EIU (EIU – иммуноферментные единицы) расценивалось нами как положительный результат (референтная норма по данным производителя GastroPanel®).

Среди обследованных пациентов хронический хеликобактерный гастрит, подтвержденный гистологическим, иммуноцитохимическим, серологическим методом и полимеразной цепной реакцией (ПЦР) встречался в 78,2% случаев. Нехеликобактерный гастрит установлен у 21,8% пациентов, при этом у 7,1% выявлялись только антитела к HP, что может быть связано с внежелудочной локализацией микроорганизма.

Схемы лечения пациентов с хроническим гастритом

В настоящее время существует большое количество терапевтических схем лечения инфекции *H. Pylori*, однако оптимальная терапия пока не разработана. В отечественной литературе для обозначения лечения в отношении *H. Pylori* широкое распространение получил английский термин «эрадикация».

Эрадикация – это полное уничтожение бактерии *H. Pylori*, как вегетативной, так и кокковидной форм, в желудке и двенадцатиперстной кишке больного.

Основой лечения инфекции является использование комбинированной терапии. Нами были использованы следующие терапевтические схемы:

1) 70 больным с хроническим хеликобактерным гастритом проводилась эрадикационная терапия по стандартной схеме I линии, включающая применение:

- омепразола (20 мг 2 раза в сутки),
- кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки),
- амоксициллина (500 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней.

2) Шесть пациентов без хеликобактерной инфекции получали монотерапию омепразолом (20 мг 2 раза в сутки).

Обследование пациентов проводилось в динамике лечения – при поступлении в стационар, через 2 и 12 месяцев после окончания терапии.

Через 2 месяца после окончания лечения все пациенты были разделены на четыре группы:

- в первую группу вошли НР-отрицательные пациенты с хроническим гастритом (НР0, n=6);

- во вторую - пациенты у которых произошла эрадикация *H. Pylori* (Э+, n=31);

- у пациентов третьей группы инфекция выявлялась только ПЦР методом (Э+/-, n=19).

- четвертую группу составили пациенты у которых не произошла эрадикацией *H. Pylori* (Э-, n=20).

Нами было показано, что эрадикационная терапия не всегда бывает успешной. Среди обследованных нами пациентов эрадикация *H. Pylori* не произошла у 28,6% ЛПА. Надо отметить, что для ведущих научных центров эрадикация выше 80% является отличным показателем эффективности терапии.

Динамика изменения показателей GastroPanel после терапии хронического гастрита

С учетом большой роли *H. Pylori* в отношении развития морфологических и функциональных изменений СОЖ, важно знать о наличии инфекции НР при обследовании пациентов с хроническим гастритом.

Обычно уровень антител выше у пациентов с хеликобактерным гастритом.

Действительно, до лечения в группах пациентов с хеликобактерным гастритом уровень IgG к НР составлял $109,1 \pm 5,9$ ЕIU и достоверно отличался от значений в группе НР-отрицательных пациентов ($p < 0,05$) (табл.2).

Таблица 2

Динамика изменения уровня IgG *H.pylori* (EIU) в сыворотке крови у пациентов с неязвенной диспепсией до и после лечения, медианы значений

Группы	До лечения	Через 2 месяца после лечения	Через 12 месяцев после лечения
НРО	32,5 ^a	25,4 ⁿ	31,6 ^m
Э+	84,7 ^{a1}	66,4 ⁿ¹	49,1 ^{m1}
Э+/-	78,4 ^{a2}	68,1 ⁿ²	31,9 ^{m2}
Э-	115,2 ^{a3}	132,8 ⁿ³	89,7 ^{m3}

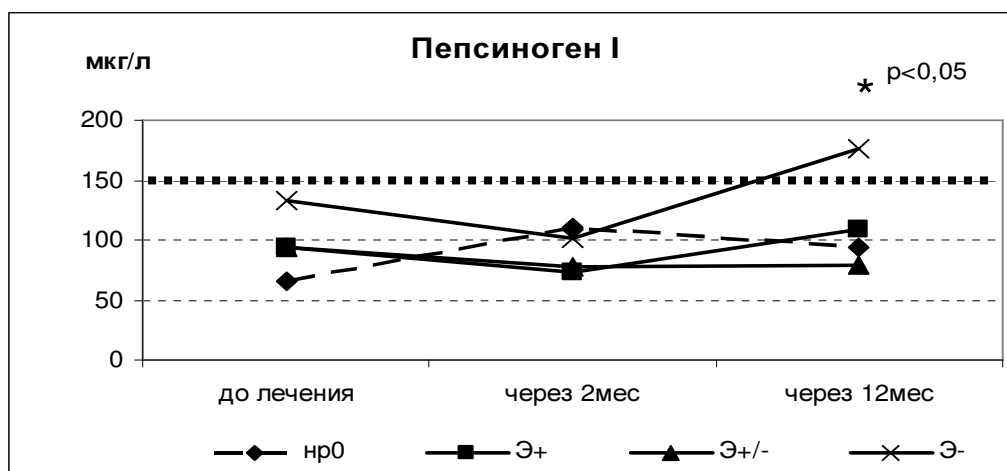
Примечание: различия между a3 и a, достоверны (p<0,05); различия между n3 и n, n1, n2, достоверны (p<0,05); различия между m3 и m, m1, m2, достоверны (p<0,05).

Через 2 месяца после лечения в группах (Э+, Э+/-) произошло достоверное снижение уровня антител на 21,6 и 13%, а через 12 месяцев – на 42 и 59%, соответственно. Известно, что после успешного лечения инфекции уровень антител к НР снижается в течение года (приближается к референтной норме), однако граница снижения уровня IgG в настоящее время не установлена. Нами показано, что через год у пациентов (НРО, Э+, Э+/-) уровень IgG был близок к значению 42 EIU. В группе (Э-) уровень антител к *H.pylori* незначительно изменялся в течение всего периода наблюдения, но в целом оставался достоверно высоким по отношению к НР-отрицательным пациентам. При эффективном лечении хеликобактерной инфекции иммунологический порог IgG не превысил значение 60 EIU (превышение референтной нормы составляло около 20 EIU).

Таким образом, выработка антител к *H. Pylori* представляет собой специфический иммунный ответ микроорганизма. Уровень антител медленно убывает после эрадикации НР. Минимальные значения обычно достигаются через 12 месяцев после эрадикации *H. Pylori*. Антитела на минимальном уровне могут сохраняться в течение многих лет, образуя, так называемый, иммунологический рубец, поэтому только один показатель – уровень IgG к НР нельзя рассматривать в качестве надежного маркера эрадикации.

Определение РG I позволяет оценить пептическую секрецию желудка. РG I вырабатывается исключительно секреторными клетками, локализованными в теле и дне желудка, и его уровень связан с продукцией желудком соляной кислоты. Большинство заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе, хронический гастрит является кислотозависимой патологией и адекватное лечение состоит в назначении препаратов, угнетающих желудочную секрецию. Серологическое определение РG I как малоинвазивный тест может быть полезно в эффективном лечении этого заболевания.

На рис. 6 показана динамика изменения концентрации РG I в зависимости от результатов лечения хеликобактерной инфекции.



Обозначения: пунктиром обозначен пороговый уровень пепсиногена I.

Рис. 6. Уровень пепсиногена I в сыворотке крови у пациентов с хроническим гастритом до и после лечения

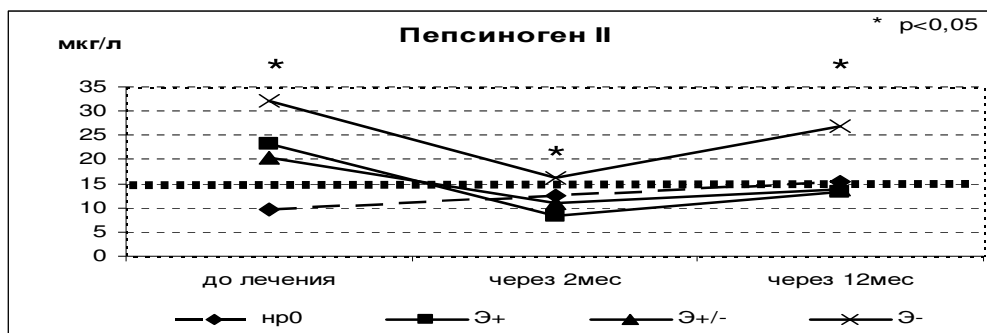
До лечения уровень PGI в группе НР0 составлял $66,0 \pm 17,5$ мкг/л и был достоверно ниже, чем у НР-положительных пациентов (Э+, Э+/-, Э-) – $107,1 \pm 12,9$ мкг/л ($p < 0,05$).

Установлено, что через 2 месяца лечения повышение концентрации PGI сохранилось только в группе НР0, где проводилась монотерапия ингибитором протонной помпы (ИПП). В группах пациентов с положительными результатами лечения (Э+, Э+/-) и при неэффективной терапии (Э-) к этому моменту отмечалось снижение концентрации PGI в среднем на 20 - 30% по отношению к базовым значениям.

Через 12 месяцев в группах НР-отрицательных пациентов и с успешной терапией (Э+ и Э+/-) значения PGI стали соответствовать базовому уровню и не превышали верхний референтный предел, равный 120 мкг/л. У пациентов с персистирующей инфекцией (Э-) через 12 месяцев концентрация PGI значительно повышалась по сравнению с предыдущим периодом наблюдения и составляла $175,8 \pm 18,3$ мкг/л, превышая верхнюю границу референтного диапазона, равного 30 – 120 мкг/л.

Таким образом, нами показано значительное повышение уровня PG I у пациентов с неатрофическим НР-ассоциированным гастритом. Определение концентрации PGI в отдаленном периоде (через год наблюдения) является одним из критериев эффективности эрадикации и лечения хронического гастрита. При эффективном лечении значения PGI нормализуются уже через два месяца от начала терапии и остаются на постоянно низком уровне в течение года наблюдения. При неэффективной эрадикации, наоборот, наблюдается кратковременное снижение показателя через два месяца наблюдения и резкое повышение в течение года наблюдения. Пороговый уровень для PG I составляет 150 мкг/л, при персистирующей инфекции НР значения PG I остаются значительно выше этой границы.

Другим серологическим показателем функциональной активности СОЖ является РGII, он вырабатывается во всех отделах желудка и бруннеровых железах двенадцатиперстной кишки и служит маркером воспаления.



Обозначения: пунктиром обозначен пороговый уровень пепсиногена I I.

Рис. 7. Уровень пепсиногена II в сыворотке крови у пациентов хроническим гастритом до и после лечения

До лечения концентрация РGII также была достоверно ниже у НР-отрицательных пациентов (НР0), чем у НР-положительных ($p < 0,05$) (рис. 7). На фоне лечения ИПП у НР-отрицательных пациентов отмечалось незначимое повышение концентрации РG II в течение всего периода наблюдения ($p > 0,05$).

В группах НР-положительных пациентов (Э+, Э+/-, Э-) концентрация РGII до лечения более чем в два раза превышала референтные значения 3 – 10 мкг/л, а через 2 месяца лечения уровень РGII уменьшался в 1,5–2 раза.

Концентрация РGII в группах (Э+, Э+/-) через 12 месяцев оставалась на уровне нормы и составляла $13,3 \pm 3,52$ мкг/л и $13,9 \pm 8,12$ мкг/л, соответственно, что может свидетельствовать о регрессии воспалительного процесса, а в группе (Э-) увеличивалась до $26,8 \pm 0,56$ мкг/л значительно превышая верхнюю границу референтного интервала, равного 10 мкг/л.

Через год наблюдения при эффективной эрадикации уровень РG II не превышал порогового значения 15 мкг/л. Это значение может быть рекомендовано в качестве критерия оценки лечения в отдаленные сроки.

Таким образом, при наличии НР-ассоциированного гастрита повышаются уровни гастритов обеих групп – РG I и РG II. При этом уровень РG II повышается в большей степени (в два и более раз), чем уровень РG I. Поскольку РG II вырабатывается во всех отделах желудка его уровень при наличии НР-инфекции повышается независимо от топографии воспалительных изменений в желудке. У пациентов с успешной эрадикацией НР инфекции уровень РG II возвращается к референтному уровню через два месяца после лечения. Показана высокая степень корреляции снижения уровня антител к НР и РG II ($r = +0,89$), поэтому определение РG II целесообразно использовать для верификации эффективности эрадикации НР.

Следует также отметить, что уровень РG II вырабатывается и при наличии метаплазии, которая часто сочетается с атрофией. У таких пациентов значения РG II остаются в пределах нормы, а уровень РG I снижается, что

свидетельствует о повреждении слизистой оболочки тела желудка. Таким образом, атрофический гастрит с поражением тела желудка будет сопровождаться низким соотношением PG I к PG II. За повышенными значениями PG II часто скрываются предопухоловые процессы, что требует назначения дополнительного инструментального обследования пациентов.

Секреция гастрина-17 регулируется с помощью отрицательной обратной связи между pH в просвете желудка и уровнем пепсиногенов. Уровень гастрина изменяется под фармакологическим воздействием ингибиторов протонной помпы, что и продемонстрировано ниже.

Данные изменения уровня гастрина-17 представлены на рис. 8.

Концентрация гастрина выше при неатрофическом гастрите, связанном с НР-инфекцией. Концентрации гастрина-17 в группах НР-отрицательных и НР-положительных пациентов повышается, но значительно не отличались в динамике наблюдения. В группах (Э+, Э+/-) динамические изменения G-17 происходили в диапазоне референтных значений от 2 до 10 пмоль/л и достоверно не отличались.

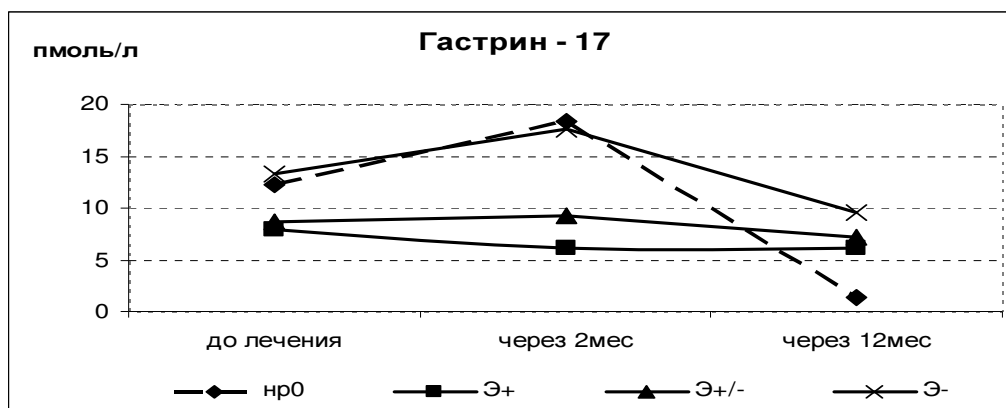


Рис. 8. Уровень гастрина-17 в сыворотке крови у пациентов с хроническим гастритом до и после лечения

Через 2 месяца после лечения в группах (НР0, Э-) наблюдалась тенденция повышения концентрации G-17, через год концентрация гастрина-17 стала соответствовать норме. Таким образом, об эффективности эрадикационной терапии НР по результатам определения гастрина мы можем судить только в отдаленный период – через год наблюдения.

Наличие высокого уровня гастрина при низком уровне PG I подтверждает диагноз атрофического гастрита с поражением тела желудка. Низкие уровни циркулирующего гастрина, исключая гиперхлоргидрию, могут подтверждать наличие атрофического гастрита в антральном отделе желудка, особенно при наличии активной хеликобактерной инфекции.

Заключение

При успешной эрадикации *H. Pylori* все показатели GastroPanel, а именно, PG I и II, G-17 и уровень специфических антител существенно снижаются у всех пациентов, что может служить критерием эффективности эрадикационной терапии НР в отдаленный период после начала лечения. При эффективной эрадикации *H. Pylori* пороговые значения для уровня IgG к *H. Pylori* составляют менее 60 ЕІU. Пороговый уровень антител после эрадикации НР превышает референтную норму на 20 ЕІU и представляет собой иммунологический рубец, который может сохраняться у пациентов в течение длительного времени (нескольких лет или пожизненно). Пороговый уровень для пепсиногена I равен 150 мкг/л, а пепсиногена II – 15 мкг/л. Наиболее чувствительным и специфичным среди всех параметров в отношении эффективности эрадикации НР является нормализация уровня PG II.

Динамика изменения сывороточных показателей PG I, PG II и антител к НР у пациентов, у которых хеликобактерная инфекция после лечения была выявлена только методом ПЦР, наблюдалась аналогичная динамика изменения этих показателей, как и для пациентов, у которых произошла эрадикация *H. Pylori* (Э–). Возможно, методом ПЦР были получены ложноположительные результаты, следовательно, требуется более длительное наблюдение для исключения реинфицирования у этих пациентов. Результаты GastroPanel позволят клиницистам определить тактику дальнейшего обследования и лечения пациентов с хроническим гастритом.

Список литературы:

1. Абдулхаков Р.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к основным компонентам эрадикационной схемы / Педиатрия им. Г.Н. Сперанского // Р.А. Абдулхаков, Л.В. Кудрявцева, В.А. Исаков. – 2002. – Приложение 2. – С.21-22.
2. Беспалов В.Г. Предраковые состояния и изменения желудка и их коррекция / Медлайн-Экспресс // В.Г. Беспалов, В.С. Султанов, А.М. Щербаков, В.И. Новик, О.Ф. Чепик, В.П. Калиновский. – 2009. – №2-3 (202). – С.40-45.
3. Дрыгина Л.Б. Клинико-лабораторная оценка эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* / Клини. и эксперимен. гастроэнтерол. // Л.Б. Дрыгина, Н.А. Пояркова, О.А. Саблин. – 2009. – №2. – С.
4. Захарова Н.В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori* / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии // Н.В. Захарова. – 2006. – Т.16, №3. – С.45-51.
5. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. - М.: Медпрактика-М, 2003. – 412 с.
6. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения: руководство для врачей / под.ред. С.С. Алексанина. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 440 с.

7. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне / Практическая онкология: Избранные лекции // В.М. Мерабишвили – СПб., 2004. – С.433-442.

8. Мироджов Г.К. Клиническое значение генотипирования *H. pylori* / Клини. медицина. // Г.К. Мироджов, Ф.Х. Мансурова, Д.М. Ишанкулова – 2008. - №12. – С.8-12.

9. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer / Cancer Res. // P. Correa – 1988. – Vol. 48. – P. 3554-3560.

10. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention / J. Gastroenterol. // P. Sipponen – 2002. – Vol.37. Suppl. 13. – P.39-44.

11. Fox J.G., Wang T.C. Inflammation, atopy and gastric cancer / J. clin. Invest. // J.G. Fox, T.C. Wang– 2007. – Vol.117. – P.60-69.

Лекция 7. Молекулярно-генетические методы в диагностике и лечении соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Авторы: Слозина Н.М., Неронова Е.Г., Филиппова Ю.Н.

В настоящее время методы молекулярной генетики широко применяются в различных областях медицины. Это и диагностика генетически детерминированных заболеваний, и трансплантология, и онкология, и выявление возбудителей инфекционных болезней, и фармакология, и многие другие направления.

Отличительной особенностью молекулярно-генетических методов является то, что анализу подвергается генетическая информация, зашифрованная в структуре нуклеиновых кислот. Специфика применения методов молекулярной генетики к такому контингенту, как ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЛПА) заключается в том, что количество диагнозов у таких пациентов, как правило, очень велико. Поэтому для обследования и контроля лечения ЛПА может потребоваться назначение широкого спектра молекулярно-генетических тестов, направленных на выявление патологических изменений в различных органах и тканях.

В настоящей лекции представлены основные направления применения молекулярно-генетических тестов для диагностики и лечения ЛПА с соматической патологией.

Молекулярно-генетическое обследование ЛПА с целью выявления предраковых состояний

В основе процесса малигнизации лежат генетические нарушения, поэтому регистрация первичных генетических изменений представляет собой способ самой ранней диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний. Выявление ранних маркеров повышенной вероятности развития онкозаболеваний является важным этапом в деле профилактики и своевременного лечения онкологических заболеваний. Геномная нестабильность является высокозначимым фактором для большинства раковых заболеваний. Методами молекулярной генетики и цитогенетики патологические клетки могут быть выявлены тогда, когда изменения еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях. Применение данных методов представляется особенно важным при обследовании такой категории пациентов, как ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Эти лица подверглись облучению в диапазоне малых доз, последствия которого для состояния здоровья до настоящего времени окончательно не ясны. Методы классической цитогенетики, основанные на анализе метафазных хромосом, являются высокоинформативными и сравнительно недорогими, однако они могут применяться только в тех случаях, когда имеется возможность получения делящихся клеток в культуре. Выявление

цитогенетических нарушений в неделящихся клетках (интерфазных ядрах) стало возможно только с появлением молекулярно-генетической технологии гибридизации *in situ*.

Развитие новых молекулярно-генетических технологий открыло возможность анализа хромосомного комплекса клеток без предварительного этапа культивирования (исследуются интерфазные клетки), на любом материале (секционный, биопсийный, нативные клетки) в кратчайшие сроки после получения материала. В настоящее время наибольшее распространение получил метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Он базируется на использовании меченных флуоресцентными красителями ДНК-проб, специфичных для центромерных районов или уникальных последовательностей хромосом, что позволяет выявлять числовые или структурные хромосомные аномалии. В процессе малигнизации может происходить как увеличение количества, так и утрата генетического материала, что выражается в изменении числа и, в некоторых случаях, цвета флуоресцентных сигналов. На рис. 1 приведены примеры флуоресцентного свечения нормальной и малигнизированных клеток.

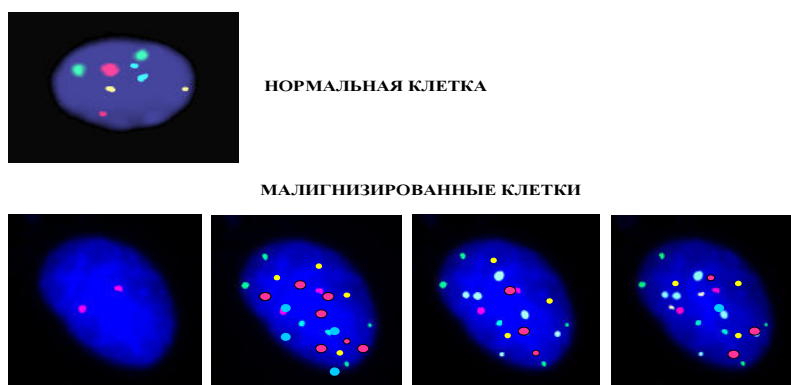


Рис.1. Вид нормальной (два сигнала каждого цвета) и малигнизированных клеток (отсутствие цветовых сигналов или сигналов каждого цвета более двух) при применении FISH.

Возможность быстрого выявления цитогенетических нарушений практически в любых тканях привлекла внимание онкологов. В настоящее время метод FISH широко применяется в диагностике наследственных болезней, онкологии, онкогематологии для выявления цитогенетических нарушений с целью постановки диагноза и мониторинга лечения. В сравнении с методами классической цитогенетики FISH – более быстрый, и, в ряде случаев, единственно возможный способ оценки хромосомных изменений при онкологических заболеваниях.

В настоящее время ведутся работы по внедрению в практику методов молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы,

печени и желчевыводящих путей, рака легких, простаты и других видов онкопатологии.

С целью наибольшей эффективности выявления предраковых состояний предлагается двухэтапная схема обследования лиц, подвергшихся действию радиации:

- на I этапе проводится скринирующая программа цитогенетического обследования лиц, подвергшихся действию радиации. Скрининг осуществляется путем анализа нестабильных хромосомных aberrаций. Лица, у которых по результатам скрининга выявляется повышенный уровень или необычный спектр хромосомных aberrаций, подлежат мониторинговому наблюдению и/или углубленному медицинскому обследованию как группа повышенного риска развития онкопатологии.

- на II этапе лицам с подозрением на онкопатологию по рекомендации лечащего врача проводится FISH-диагностика тех онкологических заболеваний, для которых имеются хорошо зарекомендовавшие себя на практике тест-наборы. С учетом результатов FISH-анализа выбирается соответствующая тактика лечения больного.

Молекулярно-генетическая диагностика генетически детерминированных заболеваний

Болезнь человека представляет собой результат взаимодействия генетически заложенной программы развития с факторами окружающей среды. Доля генетической составляющей для различных заболеваний сильно различается. Так, известно несколько тысяч болезней, обусловленных мутацией всего одного гена (моногенные заболевания). Однако значительно большее число болезней имеет полигенную природу или имеется наследственная предрасположенность к развитию заболеваний. Механизмы этих «врожденных особенностей» или генетической предрасположенности стали раскрываться по мере изучения генетического полиморфизма. Генетический полиморфизм – это генетическая вариабельность, обуславливающая межиндивидуальные различия, как по внешним признакам, так и по особенностям реализации физиологических процессов. Материальной основой этих различий является ДНК – ее специфические особенности на молекулярном уровне, совместимые с нормальной функцией генов, но приводящие к некоторым вариациям в структуре белков, что, в конечном счете, обуславливает генетически детерминированные индивидуальные особенности человека. Именно эти индивидуальные сочетания генов положены в основу нового научно-практического направления - так называемой предиктивной (предсказательной) медицины, направленной на выявление лиц, наиболее склонных к тем или иным видам заболеваний и, в конечном счете, на профилактику развития патологии.

В практической медицине в настоящее время наибольшее распространение получили методы молекулярной диагностики, основанные на применении полимеразной цепной реакции – ПЦР. Метод ПЦР используется для изучения

генотипа пациентов, этот же принцип применяется и для выявления возбудителей инфекционных заболеваний.

Анализ генотипа пациента ставит своей целью оценку вклада наследственных факторов в развитии патологии. Так, например, хорошо известно большое значение генетической составляющей в развитии тромбозов. Генетические исследования позволяют выявить мутации или полиморфные варианты, ответственные за нарушение в системе свертывания крови, и выбрать соответствующие методы профилактики и лечения тромбофилий. В нашем Центре проводится комплексное исследование полиморфизмов генов системы гемостаза – F5, F2, MTHFR (C667T и A1298C), FGB; GP IIIa, PAI-I. Выполнение данных тестов можно рекомендовать ЛПА при нарушении свертывания крови и склонности к тромбообразованию.

Важным с точки зрения диагностики и прогноза лечения является и молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера. Генотипирование является единственным неинвазивным способом, позволяющим отличать синдром Жильбера от других, сходных по своим клиническим проявлениям, состояний. Во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России налажен метод генетической диагностики синдрома Жильбера. Следует отметить, что генетическая диагностика позволяет выявлять стертые формы синдрома Жильбера, наблюдающиеся при гетерозиготном носительстве мутации гена UGT1A1.

Известна также генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии. Оценка вклада генетических факторов в развитие недостаточности кровообращения является перспективным подходом, направленным на прогнозирование течения заболеваний. Так, любая мутация гена дистрофина приводит к дефициту этого миокардиального белка, в результате чего в миокарде отсутствуют дистрофинассоциированные гликопротеиды, отвечающие за связывание мультипротеинного комплекса с белками экстрацеллюлярного матрикса. Результатом этого является дезорганизация кардиомиоцитов, ведущая к изменению механической модели миокарда, нарушению его насосной функции и хроническая сердечная недостаточность. Среди генов – кандидатов на роль ответственных за кардиоваскулярные заболевания - наибольшего внимания заслужили гены, контролирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В регуляции этой системы задействовано большое число генетически детерминированных компонентов. Именно этой системе придают особое значение в развитии таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз и ряд других. В гене ACE показан инсерционно-делеционный полиморфизм определённой нуклеотидной последовательности. В зависимости от наличия или отсутствия этой последовательности в обоих аллелях гена ACE всех людей по генотипу можно разделить на инсерционных гомозигот (II), гетерозигот (ID) и делеционных гомозигот (DD). Уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) повышен в крови у DD и понижен у II. Гетерозиготы по этому показателю занимают промежуточное положение. DD генотип коррелирует с повышенной тяжестью течения болезни у пациентов с

ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, инсулиннезависимым сахарным диабетом, с IgA-нефропатией.

Эпидемиологические исследования выявили семейную предрасположенность к астме, бронхиальной гиперреактивности и атопии. Не вызывает сомнения генетическая компонента в развитии онкозаболеваний легких. Подверженность этим заболеваниям опосредована междиндивидуальной чувствительностью к действию мутагенов и канцерогенов, которые могут быть пусковым механизмом развития патологии.

Генетический полиморфизм в значительной степени определяет реакцию организма на повреждающие факторы внешней среды. Попав в организм, ксенобиотики разлагаются в два этапа: сначала подвергаются ферментативной модификации, а затем промежуточные метаболиты превращаются в растворимые безвредные соединения и выводятся. Различные варианты генов, кодирующих ферменты системы детоксикации, определяют скорость их работы. При сочетании высокой активности ферментов первого этапа и низкой на втором этапе в организме человека накапливаются промежуточные продукты, обладающие порой даже с более высокой токсичностью, чем исходные вещества.

На протяжении ряда лет во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России проводятся исследования с целью оценки генетического статуса ЛПА. Они носят комплексный характер. Наряду с клиническим обследованием, осуществляется анкетирование обследуемых с целью выявления дополнительных, потенциально мутагенных воздействий на организм, цитогенетическое исследование и генотипирование по ряду генов.

Генодиагностика осуществляется на основе метода ПЦР. Для генотипирования используется, как правило, венозная кровь. К настоящему времени в различных сериях обследований нами проведен генетический анализ у 450 ЛПА. Изучались следующие гены: ACE, AT1, AT2, BK2, IL-6, Ald Synth, GSTM, GSTT1, MTHFR, PPARG2[γ], LPL, AT2R1[II], APOE, PLANH1, ITGB3, COL1A1, VDR-2 и др.

Характеристика некоторых из исследованных полиморфизмов представлена в табл.1.

Анализ полиморфного состояния генов осуществляли по образцам ДНК, выделенным из клеток периферической крови.

В результате проведенного исследования выявлены определенные зависимости между заболеваниями ликвидаторов и их генотипами. Так, наблюдалась специфика в распределении генотипов гена APOE у ЛПА с цереброваскулярными заболеваниями. Интересные результаты получены в отношении гена ACE. Впервые в мире зарегистрирована связь гена ACE с распространенным среди ЛПА нарушением сердечно-сосудистой системы – дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Аллель I значительно чаще встречается у лиц, не имеющих данной патологии (рис. 2). Следовательно, имеет место протективный эффект этого аллеля в отношении развития дисциркуляторной энцефалопатии.

Таблица 1

Характеристика исследованных генетических полиморфизмов

Название	Символ гена	Исученный полиморфизм гена
Ген ангиотензин-превращающего фермента	ACE	I / D
Ген рецептора первого типа к ангиотензину II	AGTR1	A → C 1166
Ген рецептора второго типа к ангиотензину II	AGTR2	G → A1675
Ген рецептора II типа к брадикинину	BDKRB2	-9
Интерлейкин 6	И-6	G → C-174
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы	MTHFR	C → T 677
		A → C 1298
Ген рецептора G, активируемый пролифераторами пероксисом	PPAR G	Pro → 12Ala
Ген апопротеина E	APOE	E2/E3/E4
Ген протеинлипазы	LPL	Ser → Ter 447
Ген рецептора витамина D	VDR	Taq I
		F/f
Ген коллагена I α1	COL1A1	G→T 1546
Ген ингибитора активатора тканевого плазминогена	PAI1	4G → 5G
Ген рецептора тромбоцитарного гликопротеина IIIa	GP IIIa (ITGB3)	A1/A2, (T→C1565)
Ген цитохрома P450	Cyp2C19	G681A
		G636A

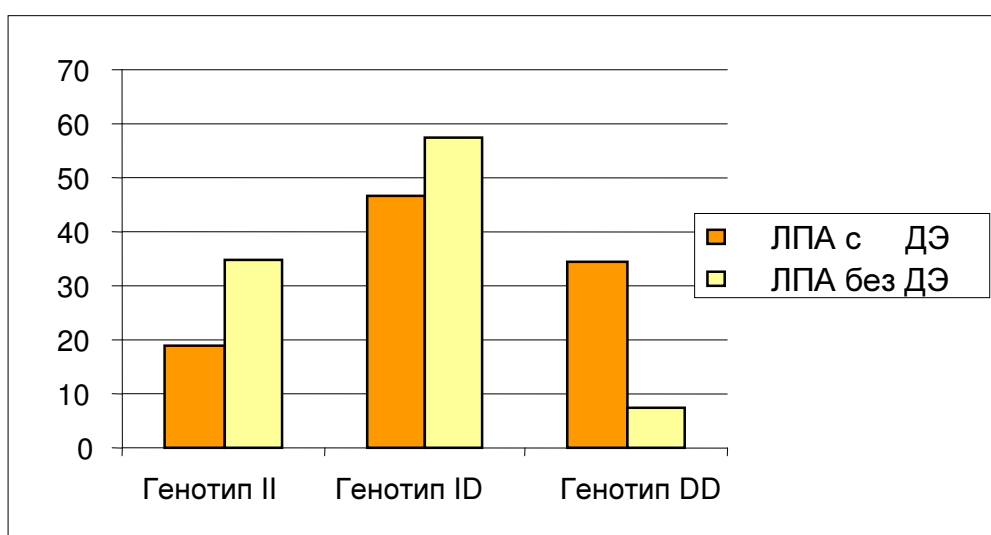
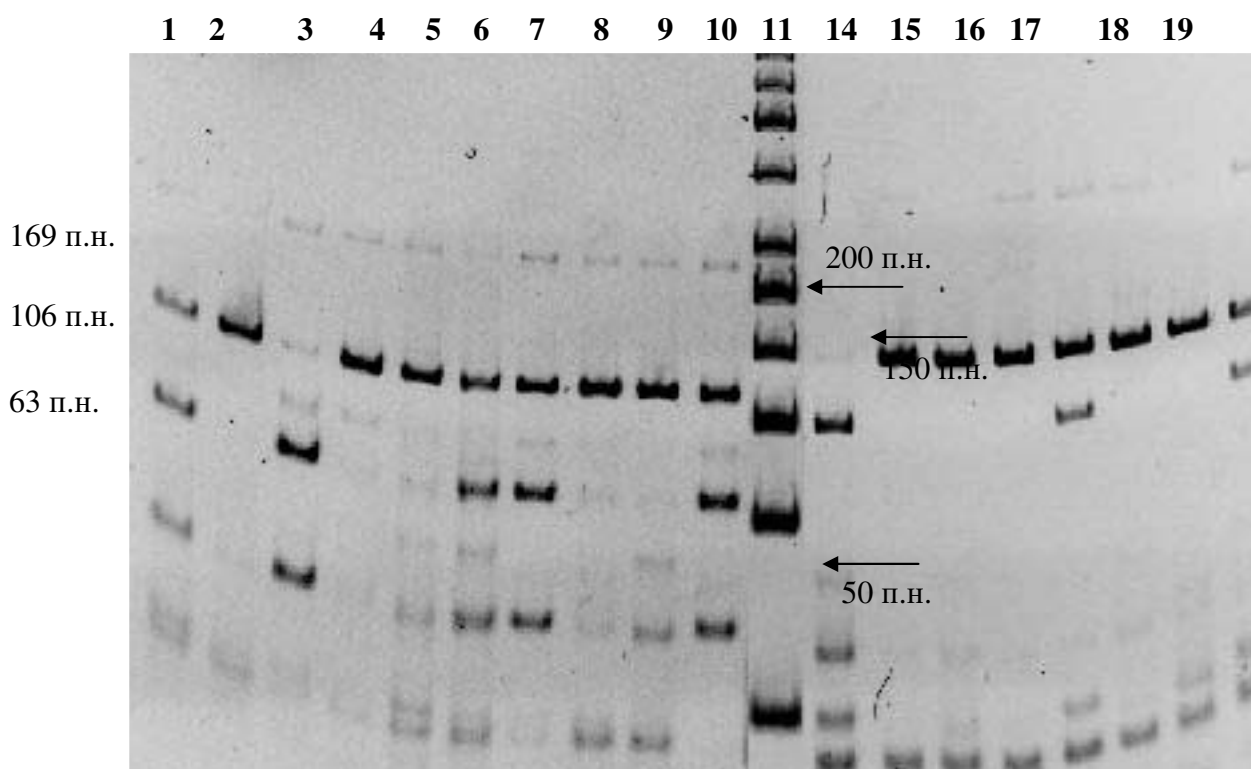


Рис. 2. Частота ЛПА, имеющих и не имеющих ДЭ, среди лиц с различными генотипами по гену ACE

На рис. 3-5 показано, каким образом производится анализ генотипов на основании чтения электрофореграмм.

Анализ генотипа пациента важен не только для изучения генетической предрасположенности к тому или иному заболеванию, но и для назначения соответствующей терапии с учетом генетических особенностей биотрансформации лекарственных препаратов. Последнее направление получило название «фармакогенетика».

Лечение больных с учетом индивидуальных генетических особенностей пациентов уже не является задачей будущего. В настоящее время известны многочисленные гены и/или полиморфные варианты, оказывающие существенное влияние на эффективность терапии. Так, цитохром р450 2С19 (СУР2С19) – важный фермент лекарственного метаболизма, который катализирует биотрансформацию многих клинически значимых лекарственных препаратов, и, в том числе, ингибиторов протонной помпы (ИПП). ИПП – антисекреторные средства, широко используемые для эрадикационной антихеликобактерной терапии, лечения язвенной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), синдромов Барретта и Золингер – Эллисона.



Дорожки № 1 – 10 - анализ полиморфизма TaqI:

генотип T/T – 169 п.н., генотип T/t – 169, 106 и 63 п.н., генотип t/t – 106 и 63 п.н.

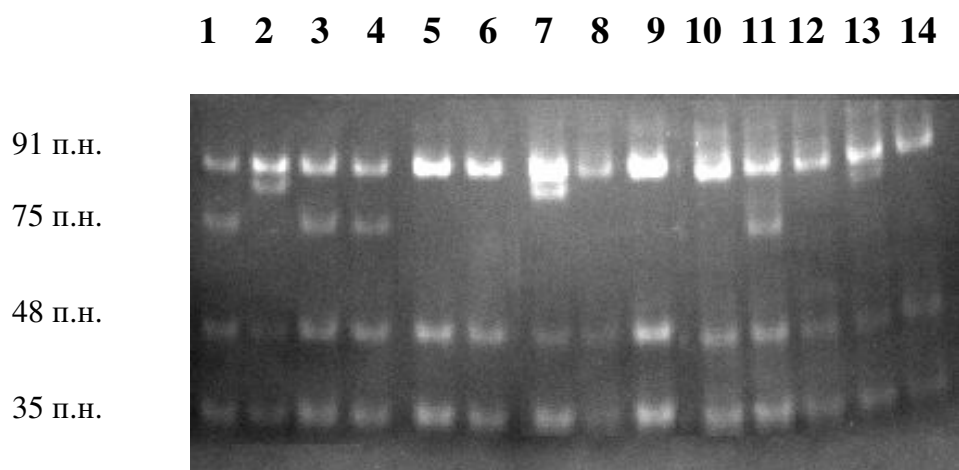
Дорожка № 11 – ДНК-маркер молекулярной массы – 50, 100, 150, 200, 250 п.н.

Дорожка № 12-21 – анализ полиморфизма F/f:

генотип F/F – 200 п.н., генотип F/f – 200, 150 и 50 п.н., генотип f/f – 150 и 50 п.н.

Рис. 3. Анализ полиморфного состояния гена VDR3 рецептора витамина D.

Пациент № 1 является гетерозиготным носителем мутантного аллеля t полиморфизма TaqI и гомозиготным носителем мутации f полиморфизма F/f.



Аллель е2 – 91, 83 п.н. Аллель е3 – 91, 48 и 35 п.н. Аллель е4 – 75, 48, 35 и 19 п.н.

На основании анализа идентифицированных аллелей происходит определение генотипа: Пациенты № 1, 3, 4 – генотип е2/е4; Пациенты № 2, 7, 13 – генотип е2/е3; Пациенты № 5, 6, 8, 9, 10, 12, 14 – генотип е3/е3

Рис. 4. Анализ полиморфного состояния гена АРО Е

СУР2С19 является основным ферментом, участвующим в метаболизме ингибиторов протонной помпы. Генетические полиморфизмы гена СУР2С19 влияют на эффективность работы фермента. В зависимости от генетически детерминированного типа метаболизма эффективность применения стандартных доз ИПП у больных может значительно варьировать: СУР2С19 – нормальные гомозиготы – демонстрируют наиболее низкий уровень ответа на применение ИПП, СУР2С19 – гетерозиготы – промежуточный и СУР2С19 – мутантные гомозиготы – наиболее высокий уровень ответа. Поэтому генотипирование больных перед началом лечения должно способствовать оптимизации лечения пациентов с ГЭРБ, гастритами, дуоденальной язвой и другими кислотозависимыми заболеваниями.

Во ВЦЭРМ им А.М.Никифорова МЧС России проведено генотипирование 87 ЛПА с целью определения статуса гена СУР2С19 (рис. 5).

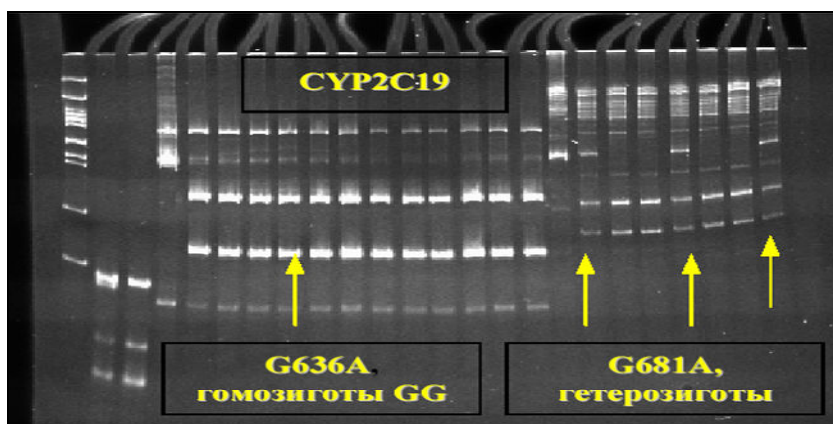


Рис.5. Электрофореграмма, полученная при проведении генотипирования группы ЛПА с целью определения статуса гена СУР2С19

На основании генотипирования ЛПА подразделились на следующие группы:

- 67 человек (77%) – быстрые метаболайзеры,
- 19 человек (22%) – промежуточные метаболайзеры
- 1 человек (1%) – медленный метаболайзер

Проведенный нами анализ показал, что абсолютное большинство ЛПА нуждается в высоких дозах ИПП.

Информация о генотипе пациента важна и для назначения антикоагулянтной терапии. Существуют генотипы, определяющие нечувствительность к действию аспирина. Выбор начальной дозы варфарина также зависит от результатов исследования полиморфизмов гена CYP2C9: при выявлении у пациента генотипа CYP2C9*1/*1 рекомендуется прием препарата в дозировке 5 мг/сутки; CYP2C9*1/*2 – 3,75 мг/сутки; CYP2C9*1/*3 – 2,5 мг/сутки.

Список патологических состояний, при которых может быть рекомендовано генетическое тестирование, достаточно велик. Выбор анализируемых генов определяется исходя из конкретных задач с учетом комплекса заболеваний пациента.

Молекулярно-генетическая диагностика возбудителей заболеваний

Одним из наиболее востребованных направлений молекулярной генетики в практической медицине является ПЦР – диагностика возбудителей заболеваний. ПЦР – диагностика может быть использована как в качественном, так и в количественном формате; как для первичной диагностики, так и в контроле лечения. Большим преимуществом диагностики возбудителей методом ПЦР является его высокая чувствительность, позволяющая выявить микроорганизмы в очень низкой концентрации. Для ПЦР, в отличие от бактериологических методов, не требуется сохранение способности микроорганизмов к росту в культуре.

В настоящее время разработан широкий спектр диагностических тест-систем для выявления большого числа возбудителей бактериальной, вирусной, грибковой природы. Во ВЦЭРМ им А.М.Никифорова МЧС России выполняются все ПЦР – исследования, которые необходимы для диагностики и лечения ЛПА с соматической патологией.

Так, метод ПЦР – применяется при диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе для выявления *Helicobacter pylori* (HP). Заболевания, ассоциированные с HP, занимают одно из первых мест в мире по распространенности. К ним относят хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфому и аденокарциному желудка. Механизм повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки при хеликобактерной инфекции изучен в последние годы достаточно подробно. На клиническом и экспериментальном материале

доказано, что НР стимулирует апоптозы, тем самым усиливая гибель клеток в краях язв, что и затрудняет их заживление.

Молекулярно-генетические исследования последних лет подтверждают данные о гетерогенности выделяемых штаммов НР. Имеются доказательства существования различных генотипов НР, которые, отличаются по факторам вирулентности.

В настоящее время изучается вопрос о возможности использования данных о патогенности штаммов НР для обоснования адекватного лечения пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Естественной средой обитания НР является слизь желудка. Благодаря своему строению и продукции указанных веществ бактерии способны преодолевать защитные барьеры желудка, прикрепляться к клеткам желудочного эпителия, колонизировать его слизистую оболочку, повреждать ее и вызывать развитие хронического патологического процесса (рис. 6).

Наиболее благоприятные условия для жизни возбудителя имеются в антральном отделе желудка, однако при лечении антисекреторными препаратами рН в этой области повышается, и НР может перемещаться в область тела и дна желудка.



Рис.6. Патогенез хеликобактерной инфекции.

Под действием неблагоприятных факторов, в частности антибактериальной терапии, образуются коккоидные формы НР. Это может быть связано как с дегенеративными изменениями, так и с переходом в неактивную фазу. Коккоидные формы микроорганизма устойчивы к внешним воздействиям, способны выживать в просвете кишечника, однако утрачивают способность к репродукции. Попадая в благоприятные условия, они вновь превращаются в полноценные вегетативные формы и могут колонизировать слизистую

оболочку желудка. Необходимо отметить, что кокковые формы абсолютно нечувствительны к действию антибиотиков.

Источником инфекции является человек. Существует два возможных пути передачи инфекции: фекально-оральный и орально-оральный. Первый реализуется через зараженную питьевую воду и при употреблении в пищу сырых овощей. Второй – менее характерен, но учитывая выявляемость НР в зубном налете, возможен бытовой путь передачи. Орально-оральный путь передачи инфекции реализуется также при зондировании желудка и фиброгастроскопии в том случае, если для стерилизации эндоскопов и зондов применяются несовершенные методы дезинфекции.

НР – инфекция носит бессимптомный характер. Однако лишь часть инфицированных заболевает манифестными формами хеликобактериоза. Причины этого кроются, как предполагают, в неполной диагностике заболевания, особенностях реактивности макроорганизма и/или в различиях вирулентности возбудителя.

НР обладает способностью к колонизации и персистенции в уникальной биологической нише - слизистой оболочке желудка. Этому способствуют определенные патогенные генетические детерминанты возбудителя, которые могут быть разделены на две основные группы: факторы вирулентности, способствующие нарушению физиологических процессов в желудке, и факторы колонизации, позволяющие бактерии существовать на слизистой оболочке желудка (рис. 7).



Рис. 7. Механизмы патогенности НР

Наибольшую значимость среди факторов вирулентности исследователи отводят «островку» генов (около 40), определяющих патогенность возбудителя (*cag pathogenicity island* - *cag PAI*). Белки, кодируемые этими генами, вероятно, взаимодействуют непосредственно с клетками желудочного эпителия, вызывая

каскад процессов, приводящих к их необратимому повреждению. Тяжесть клинического течения хеликобактериоза во многом зависит от степени патогенности штаммов возбудителя, что, в свою очередь, определяется наличием и особенностями цитотоксических генов.

Как отмечалось ранее, воспаление слизистой оболочки желудка – неизбежный результат взаимодействия НР с клетками желудочного эпителия. Свойственный им прямой повреждающий эффект усиливается продукцией вакуолизирующего цитотоксина и высвобождением продуктов цитотоксинассоциированного гена А.

Вакуолизирующий цитотоксинассоциированный ген (*Vacuolating cytotoxin-associated gene – vacA*) присутствует в геноме всех штаммов НР. *VacA* стимулирует вакуолизацию цитоплазмы в эукариотических клетках, что в конечном итоге приводит к апоптозу. Другой ген – *cytotoxic-associated gene (cagA)* – является маркером «островка патогенности», так как обладает наиболее выраженной апоптозной активностью. *Cag A* обнаруживается в геноме лишь некоторых штаммов НР (от 50 до 60%).

Инфицирование штаммом, содержащим этот ген, увеличивает экспрессию рецепторов адгезии ELAM-1 Клетками эндотелия: 46% по сравнению с 16% *cagA* (негативным) штаммами. В связи с этим отмечается в 5 раз большая степень обсемененности слизистой оболочки желудка у данных пациентов. Инфицирование *cagA*-позитивными штаммами НР является фактором риска развития выраженного воспалительного ответа в СОЖ – Пациенты с *cagA* (позитивным) штаммами НР в значительно большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и рака желудка, чем инфицированные *cagA* (негативным) штаммами.

Наличие генов цитотоксичности позволяет объяснить, почему инфицирование НР в различных случаях проявляется неодинаковой клинической картиной. Наиболее часто язвенная болезнь или аденокарцинома желудка развивается при колонизации штаммами НР, имеющими s1/m1 вариант *vacA* гена и/или *cagA* гены. Эти штаммы выявляются у 90% пациентов с язвенной болезнью и только у 48% – с клинически выраженным гастритом и по патогенным свойствам примерно в 4 раза превосходят другие штаммы НР.

Атрофический гастрит развивается гораздо чаще у носителей *cagA* (позитивным) штаммов НР, по сравнению с лицами инфицированными *cagA* (негативным) штаммами НР. Ген *cagA* значительно чаще выявляется у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) (80,9%) и язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) (81,8%), чем у пациентов с хроническим гастритом (53,5%) и больных без гастродуоденальной патологии (14,3%).

Таким образом, высокий уровень инфицированности населения НР и ассоциированность НР с различными гастродуоденальными заболеваниями, включая онкологические патологии, обуславливает необходимость поиска маркеров, позволяющих прогнозировать развитие НР-инфекции. Наиболее актуальными кандидатами представляется группа генов, определяющих патогенность данного микроорганизма.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одними из наиболее распространенных видов патологии ЛПА. В связи с этим нами проведено изучение штаммов НР у данной категории пациентов. В исследование включено 225 ЛПА, проживающих в Северо-Западном регионе России, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России с 2006 по 2007 год. Наличие в анамнезе гастродуоденальных заболеваний явилось критерием отбора пациентов в исследуемую группу. Из числа отобранных ЛПА 129 человек имели гастрит, 45 человек – язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки и 51 человек – другие заболевания ЖКТ.

В качестве материала исследования был использован биопсийный материал из антрального отдела и тела желудка пациента. Процедура забора исследуемого материала при фиброгастроскопии проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к забору, транспортировке и хранению клинического материала для ПЦР-диагностики (МР МЗ РФ ЦНИИ Эпидемиологии, г. Москва).

Взятие материала и его исследование проводилось при наличии добровольного информированного согласия пациента. Диагностику *Helicobacter pylori* в антральном отделе и теле желудка проводили с помощью метода ПЦР. ДНК из биоптатов выделяли на сорбенте SiO₂ с применением комплекта реагентов фирмы «Амплиценс» ЦНИИ МЗРФ Эпидемиологии, г. Москва.

Всего обследовано 383 биопсийных образца. Среди них: 224 – материал из антрального отдела и 159 – из тела желудка. Анализ клинического материала обеих локализаций был проведен у 159 пациентов. ДНК НР в клиническом материале была выявлена у 186 из 225 пациентов, что составило 83,2% от общего числа обследованных. Из них ДНК НР была обнаружена в биоптатах из антрального отдела в 78,2% случаев (176 из 224 образцов) и в 83% (132 из 159 образцов) - в теле желудка. Одновременно ДНК НР-положительный (НР+) результат в антральном отделе и теле желудка отмечался в 76,1% случаев, тогда как доля ДНК НР-отрицательных (НР-) результатов в обеих локализациях составила 8,2%. 15,7% случаев имели комбинацию либо НР+ в антральном отделе, НР- в теле либо НР- в антральном отделе, НР+ в теле (рис. 8).

Полученные результаты убедительно доказывают высокую степень инфицированности НР у ЛПА с заболеваниями ЖКТ, проживающих в Северо-Западном регионе России и согласуются с литературными данными, посвященными распространению НР-инфекции в России.

Проанализирована взаимосвязь НР-инфекции с различными кислотозависимыми заболеваниями ЛПА. С этой целью на основании клинко-лабораторных данных из общего числа обследованных была отобрана группа из 95 ЛПА, которая включала 66 человек с гастритом, 27 человек с язвенной болезнью (из них: 19 – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 4 – с язвенной болезнью желудка, 4 – с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки) и 2 человека с диагнозом аденокарцинома желудка. Согласно полученным данным ДНК НР в биоптатах антрального

отдела и тела желудка была обнаружена у 80 из 95 обследованных пациентов (85,3%). 78 НР+ образцов из антрального отдела были протестированы на наличие цитотоксин-ассоциированного гена – *cagA*. Встречаемость НР *cagA*-положительных штаммов в популяции больных гастродуоденальными заболеваниями составила 23,1%. 76,9% НР+ образцов не содержали *cagA* – генотип.

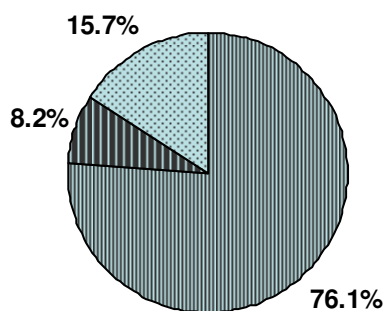


Рис. 8. Встречаемость НР в антральном отделе и теле желудка у ЛПА Северо-Западного региона с заболеваниями ЖКТ (n=159).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что НР- инфекция встречается у 85,3% ЛПА с заболеваниями ЖКТ, проживающих на территории Северо-Западного региона России и практически с равной частотой выявляется при гастритах, ЯБ и аденокарциноме (84,8%, 85,2%, 100% соответственно). Показаны различия в частоте НР у ЛПА с гастритами – НР выявлялся значительно чаще при ХГ, чем при ХАГ. Высокий процент НР – ХАГ (46,2%) может быть связан как с патогенезом НР, так и с патогенезом ХАГ. Чтобы оценить клиническое и прогностическое значение данного факта необходимо проведение дальнейшего изучения пациентов с данной гастропатологией с использованием гистологических и морфологических методов исследования. Таким образом, комплексная оценка состояния организма и биологических характеристик НР при динамическом наблюдении пациентов позволит более четко сформировать группу риска по развитию гастродуоденальных патологий.

Еще одной областью применения молекулярно-генетической диагностики в гастроэнтерологии и гепатологии являются качественный анализ, генотипирование и количественная оценка вирусной нагрузки при гепатитах. Хронический вирусный гепатит – одно из наиболее распространенных заболеваний печени, ведущих к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В современных схемах лечения реализуется принцип комплексного обследования пациента, включающего характерную клиническую картину и данные лабораторных исследований. Результаты последних играют существенную, если не ведущую, роль в подтверждении диагноза вирусного гепатита, установления его этиологии и оптимизации алгоритмов лечения. Быстрое развитие инновационных технологий в области молекулярной диагностики открывает широкие возможности для решения целого комплекса задач в этом направлении.

На сегодняшний день молекулярный метод ПЦР, который по своей сути является прямым качественным методом обнаружения генетического материала возбудителя, широко внедрен в лабораторную диагностику вирусных гепатитов.

Серологическая диагностика вирусного гепатита С (ВГС) включает в себя выявление суммарных антител ВГС классов IgM и IgG к ВГС, наличие которых не свидетельствует о репликации вируса и может отражать как текущую, так и перенесенную инфекцию. Именно поэтому ведущую позицию в лабораторной диагностике вирусного ВГС занимают молекулярно-биологические методы и, прежде всего ПЦР, детектирующая репликативно активный вирус. Вирусный геном появляется в крови через три дня после заражения и детектируется в среднем к 11-му дню, задолго до сероконверсии, что особенно важно при скрининге донорской крови и собственно ранней диагностики ВГС.

Это обусловлено существованием так называемого серологического окна – периода между моментом инфицирования и появлением специфических антител, продолжительность которого составляет от 2 недель до 6 месяцев. Качественный метод обнаружения РНК ВГС необходим также для мониторинга противовирусной терапии, так как исчезновение вирусной РНК в процессе лечения является одним из критериев его эффективности.

Показано, что эрадикация вируса коррелирует с улучшением гистологических показателей при биопсии печени и выживаемостью пациентов. Именно поэтому в течение последних лет достигнуты значительные успехи в создании лекарственных препаратов направленного действия, успешно применяемых в клинической практике для лечения хронических вирусных гепатитов.

В том числе это стало возможным благодаря исследованиям, проведенным с применением современных молекулярных технологий, по определению факторов прогноза эффективности лечения. В настоящее время наиболее важным фактором, определяющим длительность и выбор схемы лечения ВГС, является генотип вируса. Геном вируса обладает высокой генетической вариабельностью и существует внутри организма в форме квазивида – совокупности генетически близких вариантов вируса, отличающихся на 1-10%. Согласно современной классификации на основе генетического полиморфизма ВГС подразделяют на 6 основных генотипов, которые в свою очередь представлены несколькими субтипами. Наибольшее распространение в мире имеют 1,2 и 3 генотипы вируса. Генотипы 4, 5 и 6 достаточно редко выявляющиеся в нашей стране, поражают преимущественно Египет, Африку и Юго-Восточную Азию.

Согласно нашим данным в Северо-Западном регионе доминирующими являются генотипы/субтипы 1b и 3a, которые встречаются с частотой 44,4% и 42,0% соответственно. На долю остальных (1a, 2, 3a, смешанные) приходится 13,6% случаев.

В процессе изучения взаимосвязи различных вариантов генотипа вируса гепатита С с клиническим течением ВГС в ряде работ было показано, что у

пациентов с субтипом 1b хронизация инфекции происходит в 90% случаев, в то время как с генотипами 2 или 3 – в 33-50%. Кроме того, субтип 1b обуславливает более тяжелое течение заболевания с прогрессией в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Но наиболее значимым является тот факт, что генотип 1 ВГС хуже, чем другие генотипы вируса, отвечает на противовирусное лечение.

В результате лечения стойкая элиминация вируса отмечается лишь у 52% пациентов по сравнению с 84% пациентов, инфицированных 2-м или 3-м генотипом ВГС. Этот факт нашел отражение в алгоритмах молекулярной диагностики, используемых для определения тактики лечения ВГС, где продолжительность лечения и дозы препаратов определяются в соответствии с генотипом ВГС.

Оптимизация же этих алгоритмов стала возможной после быстрого развития технологии ПЦР в режиме реального времени, позволяющей оценить уровень вирусной нагрузки в плазме крови (рис. 9). Этот показатель широко используется в алгоритмах как критерий прогноза устойчивого ответа на лечение. Он измеряется в международных единицах на 1 мл (МЕ/мл) и, по последним данным, границей высокой и низкой нагрузки принято считать значение 600 000 МЕ/мл.

Несмотря на то, что степень поражения печени не зависит от количества вируса в плазме крови, показано, что пациенты, имеющие высокую вирусную нагрузку, значительно хуже отвечают на противовирусную терапию. В тоже время изначально низкая вирусная нагрузка (<600 000 МЕ/мл) является независимым фактором, влияющим на устойчивый вирусологический ответ. Поскольку скорость снижения вирусной нагрузки является одним из ключевых факторов прогноза эффективности лечения, то для пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС, количественную оценку уровня РНК ВГС применяют для мониторинга противовирусной терапии; снижение в процессе лечения исходного значения на 2 lg является критерием благоприятного исхода терапии. Таким образом, применение молекулярных методов для генотипирования ВГС, качественного выявления РНК ВГС и определения вирусной нагрузки имеет огромное практическое значение, что нашло свое отражение в консенсус-рекомендациях международных экспертов по лечению хронического гепатита – С ВГС.

Как и в случае с ВГС, качественный ПЦР-анализ используется для ранней диагностики острой формы заболевания вирусного гепатита В, так как именно ДНК ВГВ является первым специфическим маркером, который обнаруживается в крови после инфицирования и лишь позже к нему присоединяется серологический маркер – поверхностный антиген ВГВ (HBsAg).

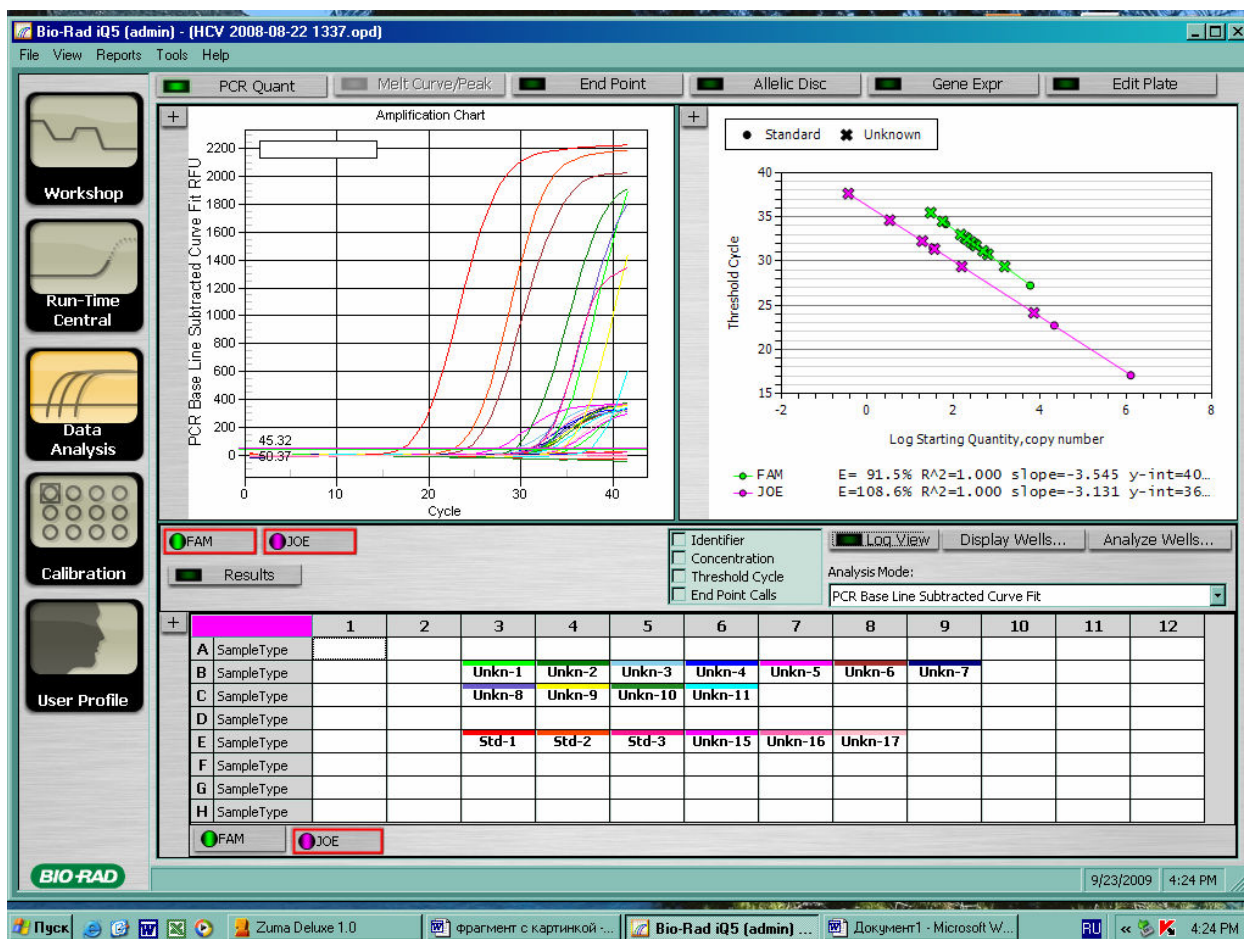


Рис. 9. Количественное определение РНК вируса гепатита С в плазме крови методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Кроме того, когда HBsAg не выявляется в сыворотке, а ДНК ВГВ определяется в крови или ткани печени, результат исследования указывает на наличие скрытой формы ВГВ. Также с помощью ПЦР-теста можно определять ведущего агента при вирусных гепатитах сочетанной этиологии и мутантные по HBsAg штаммы ВГВ (ИФА негативные), число которых в последнее время увеличивается в связи с массовыми программами по вакцинации. Согласно последним рекомендациям ведущих гепатологов, установление диагноза хронического гепатита (ХГВ) проводится на основании количественной оценки уровня ДНК ВГВ в плазме крови и зависит от активности вирусной репликации. Молекулярными диагностическими критериями ХГВ являются значения ДНК ВГВ более 10^5 копий/мл – для HBeAg-положительных пациентов и более 10^4 копий/мл для HBeAg-негативных пациентов. В современных алгоритмах лечения ХГВ обязательным является определение вирусной нагрузки ДНК ВГВ перед началом противовирусного лечения для определения показаний к нему и в ходе лечения для оценки его эффективности (каждые 3-6 месяцев).

Критерием эффективности проводимой терапии принято считать снижение уровня ДНК ВГВ на 1 lg, в то время как повышение вирусной нагрузки на 1lg от минимального значения является признаком возникновения устойчивости

вируса к данному лекарственному препарату. Для того чтобы оценить устойчивость рецидива, необходимо провести не менее двух количественных определений ДНК ВГВ с интервалом в один месяц.

Все чаще в современных исследованиях выявляются мутации в геноме человека, наличие которых влияет на исход лечения. В этой связи спектр исследований, основанных на методах молекулярной диагностики, постоянно расширяется. Правильное их применение уже сегодня позволяет максимально оптимизировать имеющиеся алгоритмы противовирусного лечения и добиться высоких показателей устойчивой ремиссии заболевания.

В нашем центре метод ПЦР активно используется при обследовании и лечении ЛПА. Интересные данные получены нами при проведении ПЦР – диагностики у ЛПА с бронхолегочной патологией. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) - широко распространенное хроническое заболевание, течение которого характеризуется периодически возникающими обострениями, являющимися основной причиной медленно прогрессирующей бронхолегочной патологии.

До 70% обострений имеют инфекционную природу, и своевременное определение типа возбудителя является наиболее актуальным при выборе antimикробной терапии. В структуре этиологических возбудителей, выявляемых в мокроте у пациентов с обострениями ХОБЛ, ключевое место занимают инфекции респираторного тракта.

Согласно результатам многочисленных исследований, доминирующими микроорганизмами и наиболее вероятными возбудителями являются *Haemophilus influenzae* (13-46%), *Streptococcus pneumoniae* (7-26%) и *Moraxella catarrhalis* (9-20%). Диагностическую ценность исследования мокроты ограничивают продолжительность исследования, высокая вероятность контаминации образцов микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и воспалительный тип мазка, при котором проведение бактериологического исследования невозможно. Молекулярные методы диагностики, а именно классическая ПЦР, имеют неоспоримое преимущество при исследовании такого биологического материала. Согласно нашим данным, в мокроте или бронхиальном секрете ЛПА с ХОБЛ *Streptococcus pneumoniae* обнаруживался в 86,7% случаев. Только в составе микст-инфекции с *Streptococcus pneumoniae* – 38,5%, *Haemophilus influenzae* – 25%, *Moraxella catarrhalis* – 5% и *Chlamydia pneumoniae* – 3,3%. Наиболее частое сочетание возбудителей *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* детектировалось в 29% случаев. Одновременное присутствие трех микроорганизмов было установлено у 3,8% пациентов с ХОБЛ. Высокая частота обнаружения в нашем исследовании *Streptococcus pneumoniae* объясняется не только высокой чувствительностью метода ПЦР, но и возможностью выявлять все возможные штаммы данного микроорганизма. В целом, это укладывается в концепцию, того, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается колонизация дыхательных путей бактериальной микрофлорой, которая может являться резервуаром для последующих обострений. При этом трактовка результатов ПЦР-анализа затруднена отсутствием количественных показателей бактериальной нагрузки,

но наличие сочетанной инфекции вероятнее всего будет указывать на обострение инфекционной природы. Учитывая особенности течения ХОБЛ, ПЦР-исследование можно рекомендовать для использования в клинической практике только как экспресс – метод, с целью повышения эффективности эмпирической терапии среди пациентов. Возможности данного метода при оценке эрадикации возбудителя, как в случае с НР, на сегодняшний день не изучены и будут представлять несомненный интерес для клиницистов.

В 70-х годах прошлого века были выполнены крупные многоцентровые исследования, посвящённые изучению роли респираторных вирусов в этиологии обострений ХОБЛ. Согласно полученным данным, до 30% случаев инфекционных обострений имело вирусную природу. Основными «виновниками» ухудшения состояния больных ХОБЛ являются вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирус, аденовирус. На сегодняшний день диагностика этих возбудителей стала возможна именно благодаря разработке и внедрению в клиническую практику ПЦР тест-систем, направленных на выявление генетического материала вируса.

Таким образом, методы молекулярной генетики показали свою эффективность применительно к ЛПА с соматической патологией. Выполнение молекулярно-генетических исследований требует специального оснащения лаборатории и участия в работе высококвалифицированных специалистов. Однако затраты на проведение исследований компенсируются за счет ранней диагностики и оптимизации схемы лечения каждого больного.

Список литературы:

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Асеев М.С. Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину). – СПб., 2000. – 272с.
2. Неронова. Е.Г, Слозина Н.М., Макарова Н.В. Цитогенетические нарушения и заболеваемость у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. - 2008.- Т.53, №2.- С.5 -10.
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. – МИА, 2004.- 304с.
4. Слозина Н.М., Неронова Е.Г. Состояние генома. С.75-86.
5. Алексанин С.С. (ред.) Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения (Руководство для врачей). Изд 2-е перераб. и дополненное. ред. проф С.С.Алексанина СПб, «ЭЛСБИ-СПб», 2008, 440 с.
6. Слозина Н.М., Никифоров А.М., Неронова Е.Г., Горелов С.И., Пулин И.Л. Молекулярно-цитогенетическая диагностика рака мочевого пузыря // Биомедицинский журнал Medline.ru – 2007.- Т 8, С.268-282.
7. Филиппова Ю.Н., Неронова Е.Г., Ильчишина Т.А., Михайлова И.А., Слозина Н.М. Распространенность хеликобактерной инфекции при различных видах гастродуоденальной патологии у ликвидаторов последствий аварии на

Чернобыльской АЭС» // Мед. - биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.- 2008.-№3 г. стр. 15-19.

8. Natarajan A.T., Boei J.J.W.A. Formation of chromosome aberration: insight from FISH // Mut.Res. – 2003. – V.544. – P.299-304

9. Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome Alterations in Cleanup Workers Sampled Years after the Chernobyl Accident. //Radiat Res.-2003. -№1, P.46-51.

10.Norppa H, Bonassi S, Hansteen IL, Hagmar L, Stromberg U, Rossner P, Boffetta P, Lindholm C, Gundy S, Lazutka J, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Sram RJ, Knudsen LE, Barale R, Fucic A. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk // Mutat Res. - 2006-V.600. – P. 37-45.

11.Kehoe A.D., Nikiforov A.M., Alexanin S.S , Neronova E.G., Tikhomirova O.V., Shun'kov V.B., Makarova N.V., Rabinovich E., Usmanova N.M., Kazakov V.I., Slozina N.M and Montgomery H.E. Angiotensin-converting enzyme genotype and encephalopathy in Chernobyl cleanup workers // European Journal of Neurology – 2008. – V.16, P.95 – 100.

12.Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health" (EGH) "Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes" Working Draft / Viena: World Health Organization, 2005. - 120 p.

Лекция 8. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольного стеатогепатита у больных – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Авторы: Бацков С.С., Инжеваткин Д.И.

Неалкогольная жировая болезнь печени включает многообразный спектр метаболических нарушений: аккумуляцию в печени триглицеридов (стеатоз), стеатоз с инфильтрацией (стеатогепатит), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, а также фиброз с прогрессированием и исходом в цирроз печени (ЦП).

Первые данные о НАСГ появились в начале 80-х годов XX столетия, с тех пор они претерпели значительные изменения. Термин «неалкогольный стеатогепатит» впервые применили Ludwig и соавт. в 1980 г., описывая клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии, при котором были выявлены ключевые патоморфологические признаки, присущие алкогольной болезни печени. Было выделено два основных диагностические критерия: 1) признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом; 2) отсутствие алкоголизма в анамнезе.

В настоящий момент НАСГ является всемирно признанным термином, определяющим самостоятельную нозологическую форму хронического диффузного заболевания печени, характеризующегося жировой дистрофией, метаболическими нарушениями, воспалением и повреждением гепатоцитов. Особенность данного заболевания заключается в том, что до последнего времени оно не выделялось как отдельная нозологическая единица и поэтому часто не диагностировалось. Это связано с неспецифичностью проявлений НАСГ, высокой частотой латентного течения, «незаметным» формированием ЦП.

Точная распространенность НАСГ в общей популяции неизвестна, но его случаи описаны во всем мире. Проводимые исследования позволяют определить отчетливую тенденцию к росту числа случаев НАСГ в общей популяции. В странах Западной Европы и США при гистологическом исследовании печени в 7-9% случаев выявляется НАСГ; 60-80% случаев криптогенных ЦП также являются исходами НАСГ; в США 2-3% всех трансплантаций печени выполняется у больных НАСГ на стадии декомпенсированного ЦП. Среди причин, вызывающих хронические прогрессирующие заболевания печени, НАСГ находится на четвертом месте после HCV-инфекции, значительно опережая HBV-инфекцию.

Частота заболеваний органов пищеварительной системы у ликвидаторов превышает аналогичный показатель для населения России в 3,7 раза, что более чем в 10 раз выше по сравнению с периодом до возникновения аварии. При анализе распространенности хронических заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС третье ранговое место за весь период наблюдения стабильно занимают третье место заболевания органов пищеварения. Лидирующие места

принадлежат болезням системы кровообращения и органов дыхания. Доля других заболеваний заметно меньше [Алексанин С.С. и соавт., 2008]. Анализ структуры распространенности заболеваний внутренних органов, в том числе болезней печени у ликвидаторов в зависимости от срока их участия в радиационно-опасных работах не проводился.

Факторы риска хронического неалкогольного стеатогепатита

Выделяют первичный и вторичный НАСГ.

Причины развития первичного НАСГ:

- ожирение, особенно висцеральное (индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м² в 20-40% случаев приводит к развитию НАСГ, в 95-100% – к стеатозу печени);
- сахарный диабет 2 типа (у 15% больных развивается НАСГ, у 60% – стеатоз печени);
- гиперлипидемия (гипертриглицеридемия), выявляющаяся у 20-80% больных НАСГ;
- гиперхолестеринемия.

По нашим данным при изучении частоты встречаемости факторов риска неалкогольного стеатогепатита у обследованных пациентов ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС наиболее часто встречались сахарный диабет 2 типа (в 68,6 %) и ожирение (в 35,8%).

При оценке влияния радиационного воздействия на развитие и прогрессирование НАСГ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС было выявлено, что основное число участников работ получили радиационное облучение в диапазоне так называемых малых доз, при этом наибольший удельный вес (45,3 %) составили лица, облученные в дозах от 5,1 до 19,9 сЗв. Среди исследуемой когорты ликвидаторов преобладали лица, принимавшие участие в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986 году (66,7 %). В 1987 году и 1988-1990 годах количество участников заметно уменьшилось, при этом средняя доза внешнего облучения, имела тенденцию к снижению.

Первичный НАСГ наиболее часто ассоциируется с эндогенным нарушением липидного и жирового обменов. Основной причиной его развития является *феномен инсулинорезистентности*, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, что обусловлено влиянием как наследственных (мутация генов, регулирующих процессы окисления свободных жирных кислот), так и внешних факторов риска (гиперкалорийная диета, низкая физическая активность, избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке, ассоциирующаяся с повышением уровня TNF-α в печени и др.).

Факторы риска вторичного НАСГ:

- метаболические расстройства;
- применение ряда лекарственных препаратов (амиодарона, малеата пергекселина, амоксифена, глюкокортикоидов, эстрогенов,

ацетилсалициловой кислоты, метотрексата, етрациклина, антагонистов кальциевых каналов и др.);

- гепатотоксичные вещества (яд грибов, производные фосфора, органические растворители и пр.);
- быстрое уменьшение массы тела у пациентов при строгой диете и голодании;
- длительное парентеральное питание;
- синдром мальабсорбции как следствие резекции тонкой кишки и гастропластики по поводу ожирения;
- эндотоксемия, связанная с дисбиозом тонкой кишки;
- целиакия;
- болезнь Вильсона–Коновалова и др.

Вторичный НАСГ индуцируется мультифакторными внешними воздействиями и развивается в результате ряда метаболических расстройств, синдрома мальабсорбции, недостаточности α_1 -антитрипсина и др. Факторами, способствующими развитию НАСГ, являются также женский пол, генетические особенности (среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по С282У) и характер питания (преобладание в рационе насыщенных жиров и дефицит полиненасыщенных жирных кислот). У 42% больных НАСГ не удается выявить факторы риска заболевания.

Патогенез хронического неалкогольного стеатогепатита

Патогенез формирования НАСГ сложен и до конца не изучен. Начальным звеном развития заболевания является избыточное накопление в цитоплазме гепатоцитов липидов, что обусловлено:

- повышенным поступлением свободных жирных кислот (СЖК) в печень;
- снижением скорости β -окисления СЖК в митохондриях;
- избыточным синтезом СЖК;
- снижением синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности и экспорта триглицеридов в их составе.

Существующая современная модель патогенеза НАСГ – теория «двух толчков» объединяет хорошо установленные факторы риска развития НАСГ и фиброза печени: – «первый толчок» связан с инсулинорезистентностью. При ее развитии в первую очередь нарушается баланс цикла глюкоза–свободные жирные кислоты. Избыточное образование СЖК обусловлено усиленным липолизом на фоне ожирения, что приводит к формированию стеатоза печени и развитию липотоксичности; – «второй толчок» связан с дополнительными факторами, способными инициировать каскад реакций окисления СЖК с образованием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активных форм кислорода (АФК) – окислительный стресс. Далее происходит экспрессия TNF- α , которая наряду с АФК, дикарбоновыми кислотами и дериватами микросомального окисления способствует разобщению окислительного

фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и в конечном счете некрозу и апоптозу гепатоцитов. Ассоциация между степенью инсулинорезистентности и риском развития НАСГ объясняется зависимостью интенсивности поступления СЖК в печень от степени периферической инсулинорезистентности, а также развитием окислительного стресса (через стеатоз), обусловленного печеночной инсулинорезистентностью.

НАСГ характеризуется стадийным течением, позволяющим выделить такие этапы, как собственно гепатит, выраженный фиброз, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

Независимыми предикторами тяжелого прогрессирующего течения НАСГ являются: возраст старше 45 лет; патологическое ожирение; сахарный диабет 2 типа; женский пол; фиброз; генетические факторы (дефекты β -окисления СЖК, изменение структуры митохондриальной ДНК, наличие определенного фенотипа HLA и др.). Следует отметить возможность обратного развития НАСГ на фоне постепенного уменьшения массы тела в среднем на 1,6-2,0 кг/мес; быстрая потеря массы тела, напротив, способствует ухудшению течения болезни. У 20-30% больных НАСГ прогрессирует с развитием выраженного фиброза печени; у 20% из них в течение 10-20 лет формируются ЦП и печеночно-клеточная недостаточность.

Особенности патогенеза и роль свободных радикалов в формировании хронического стеатогепатита у ликвидаторов Чернобыльской аварии

При изучении патофизиологических изменений у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС основных функциональных систем организма для правильной оценки биологического действия ионизирующего излучения учитывается характер полученной дозы и его величина. Некоторые авторы считают, что дозы, полученные ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС, вызывают достаточно выраженные и разнообразные соматические изменения, а наблюдаемый у ликвидаторов так называемый дезинтеграционный синдром необходимо связывать с радиобиологическим генезом изменений в клетках, органах и системах. Известно, что возможности компенсаторно-приспособительных механизмов организма ограничены, и при перенапряжении их может наступить истощение и срыв адаптационных механизмов. Нарушения, возникающие при этом в организме, являются неспецифическими и могут появляться в результате воздействия факторов, не связанных с облучением, которые достаточно трудно разграничить. К тому же вопрос об экстраполяции эффектов больших доз на малые до сих пор остается открытым. Существует предположение о том, что при действии малых уровней ионизирующей радиации существует не прямая, а более сложная зависимость «доза–эффект».

Первичные механизмы развития заболеваний у ликвидаторов в отдаленном послеаварийном периоде очень сложны, так как на их формирование оказывает патогенное влияние не только ионизирующее излучение в диапазоне малых доз,

но и комплекс различных факторов нерадиационной природы (физические, химические факторы, стрессовый фактор и т.д.). При этом малые дозы ионизирующей радиации являются поддерживающим стресс-фактором, модифицирующим ответ на хронический психоэмоциональный стресс. Можно полагать, что реакции организма, включающиеся в ответ на действие малых доз ионизирующего излучения и хронический психологический стресс, имеют общие звенья патогенеза, чем, по-видимому, и объясняется утяжеление клинической картины заболеваний у ликвидаторов в отдаленном после аварии периоде.

При оценке свободнорадикального статуса через 5 лет после аварии у ликвидаторов наблюдалось снижение процессов пероксидации липидов в крови и образования активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами периферической крови. Также указывается, что у ликвидаторов имеется снижение уровня антиоксидантов и повышение количества недоокисленных продуктов метаболизма. Результаты исследований клиники № 1 ВЦЭРМ им А.М. Никифорова МЧС России убедительно показывают, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС даже через 15-20 лет после аварии обнаруживается гиперпродукция свободных радикалов кислорода лейкоцитами периферической крови, что сопровождается развитием дефицита антиоксидантов как ферментативных – каталаза и супероксиддисмутаза мононуклеаров, так и низкомолекулярных. Характерным для ликвидаторов является постоянно сниженный уровень восстановленного глутатиона. Вследствие резкого дисбаланса процессов свободнорадикального окисления развивается высокая степень окислительной деструкции макромолекул – липидов и белков. Известно, что хроническая тканевая гипоксия приводит к окислительному стрессу, результатом которого является гибель клеток паренхимы. Следовательно, облучение сокращает срок жизни клеток паренхимы, вызывая более раннее развитие апоптоза. Причины, способствующие поддержанию состояния окислительного стресса у ликвидаторов в отдаленные сроки после аварии, до сих пор до конца не изучены.

Таким образом, вовлечение свободных радикалов в соматическую патологию и их связь с особенностями ее развития у ликвидаторов не вызывает сомнения. Учитывая патогенетические механизмы формирования НАСГ нельзя исключить влияние свободнорадикальных процессов у ликвидаторов на развитие воспалительных заболеваний печени, оценка которого в большинстве исследований отсутствует.

Клиническая картина хронического неалкогольного стеатогепатита

Особенностью клинической картины заболевания является его частое *бессимптомное течение*, поэтому пациенты, у которых НАСГ ранее не диагностирован, нередко обращаются за медицинской помощью по поводу других проявлений метаболического синдрома (ишемической болезни сердца, желчнокаменной болезни, ожирения, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и пр.). Нарушение функции печени обнаруживается у них случайно при обследовании.

У больных НАСГ имеют место *неспецифические клинические симптомы*, которые проявляются:

- астеническим синдромом (общая слабость, повышенная утомляемость, гиподинамия);
- дискомфортом в верхнем правом квадранте живота, не имеющим отчетливой связи с воздействием каких-либо провоцирующих факторов;
- гепатомегалией (75% больных);
- спленомегалией (25%);
- снижением мышечной массы (15-30%).

Диспепсические проявления, желтуха, кожный зуд, «печеночные знаки», признаки портальной гипертензии (асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии ЦП.

Диагностика хронического неалкогольного стеатогепатита

Диагностика НАСГ представляет значительные трудности, так как клиничко-биохимические маркеры поражения печени имеют низкую диагностическую значимость и не являются специфичными для данного заболевания. Поэтому *программа обследования пациента* в первую очередь должна быть направлена на исключение:

- вирусной инфекции (HBV, HCV, HDV);
- болезни Коновалова–Вильсона (определение уровня церулоплазмينا в крови);
- врожденной недостаточности α_1 -антитрипсина;
- идиопатического гемохроматоза (исследование обмена железа);
- аутоиммунного гепатита (оценка титров ANA, SMA, AMA);
- употребления алкоголя в гепатотоксической дозе (для женщин – более 20 мг этанола в сутки, для мужчин – более 40 мг этанола в сутки).

Алгоритм диагностики представлен следующими характерными изменениями лабораторных показателей:

- уровень сывороточных аминотрансфераз в 2-3 раза превышает норму: АлАТ > АсАТ, но следует учитывать, что при ЦП АсАТ > АлАТ и при этом соотношение активности АсАТ/АлАТ редко составляет более 2;
- гипербилирубинемия (в пределах 1,5-2 N) – у 12-17% больных;
- активность щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) умеренно повышена (не более чем до 2 N) – у 30-60% больных;
- гиперлипидемия (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия) – у 20-80% пациентов;
- гипергаммаглобулинемия – у 10-25% больных;
- признаки снижения белково-синтетической функции развиваются лишь при формировании ЦП;
- цитопения в крови как проявление гиперспленизма может развиваться на стадии ЦП.

Важным диагностическим показателем является определение инсулинорезистентности (соотношение уровня иммунореактивного инсулина и глюкозы в крови). Исследование уровня иммунореактивного инсулина и С-пептида производится методом радиоиммунного анализа. Для оценки степени инсулинорезистентности рассчитывают показатель НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), значение которого у здоровых лиц составляет менее 2, у пациентов с нарушениями углеводного обмена более 4.

Нами при изучении клинико-лабораторных данных у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – больных НАСГ более раннего временного периода проведения аварийных работ и более высокого интервала дозовых нагрузок установлена тенденция к более частой встречаемости нарушений углеводного обмена, которые сопровождались характерными нарушениями инсулинорезистентности (ИР). Для ликвидаторов, получивших дозу свыше 20 сЗв, наиболее характерным в клинической картине НАСГ являлся астеновегетативный синдром. У ликвидаторов 1986 г. также чаще встречались астеновегетативный синдром, а при физикальном осмотре превалировала гепатоспленомегалия.

Следующим важным этапом первичной диагностики диффузных изменений печени является ультразвуковое сканирование. При ультразвуковой диагностике хронических поражений печени в режиме двухмерной визуализации (привычная так называемая серая шкала, или 2D-эхография) выявляются следующие изменения: увеличение переднезадних размеров правой и в большей степени левой долей печени (гепатомегалия), повышение акустической плотности паренхимы (гиперэхогенность («яркость») ткани печени вследствие диффузной жировой инфильтрации) и утолщение капсулы органа (норма – до 3 мм), расширение воротной вены (норма – до 1,3 см). При циррозе печени изменяется ее контур, появляется бугристость, в паренхиме выявляется неоднородность за счет чередования участков с различной эхогенностью (узлы). Также в той или иной степени отмечается увеличение селезенки (норма площади – до 75 см²), повышение ее акустической плотности, расширение селезеночной вены (СВ) и при прогрессировании признаков портальной гипертензии (ПГ) – появление анастомозов в области ворот селезенки.

Компьютерная томография позволяет выявить снижение плотности паренхимы печени. В ходе магниторезонансной томографии можно количественно оценить жировую инфильтрацию ткани печени. При эзофагогастродуоденоскопии возможно обнаружение варикозного расширения вен пищевода при трансформации НАСГ в ЦП.

Основой диагностики НАСГ является морфологическое исследование печени.

Морфологические критерии НАСГ:

- крупнокапельный стеатоз гепатоцитов преимущественно в 3-й зоне ацинуса;

- лобулярное воспаление с рассеянной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- тельца Мэллори, которые обнаруживаются не во всех случаях НАСГ и в меньшем количестве, чем при алкогольном гепатите.

Установление стадии фиброза является необходимым моментом в диагностике диффузных поражений печени, в том числе и при НАСГ, что необходимо как для определения активности процесса, так и для контроля за эффективностью проводимой терапии. «Золотым стандартом» определения стадии фиброза печени является пункционная биопсия. Для оценки активности процесса обычно используют индекс гистологической активности, предложенный R.G. Knodell и соавт. в 1981 г. и усовершенствованный в 1994 г. V.J. Desmet с соавт. Активность процесса оценивается фибротическим состоянием портальных трактов, перипортальных зон, долек, степенью образования портосептальных септ и ложных долек, нарушения строения печени.

Различают четыре стадии фиброза:

- I стадия – слабый фиброз – 1-4 балла;
- II стадия – умеренный фиброз – 5-8 баллов;
- III стадия – тяжелый фиброз – 9-12 баллов;
- IV стадия – цирроз – 13-16 баллов.

Пункционная биопсия имеет ряд недостатков:

Во-первых, она является инвазивной методикой, вызывающей ряд осложнений, вплоть до летальных исходов.

Во-вторых, существует возможность так называемой «ошибки попадания», когда пункционная игла берет участок с менее либо, наоборот, более выраженными изменениями.

В-третьих, в многочисленных исследованиях установлено, что информативен только пунктат длиной не менее 1 см, содержащий не менее семи портальных трактов. Этого, к сожалению, далеко не всегда удается достичь при пункционной биопсии печени, т. к. образец часто получается меньше, и это существенно влияет на качество проведенного исследования. Кроме того, различные морфологи по-разному оценивают результаты биоптатов, что может произойти и при повторной оценке препарата одним и тем же морфологом. Несмотря на то, что НАСГ определяется как диффузное и неоднородное поражение печени, накапливается все больше данных о морфологических различиях биоптатов печени, полученных одновременно от одного и того же больного.

В-четвертых, у ряда пациентов биопсию печени выполнить невозможно, так как имеются определенные противопоказания (гемофилия, гемангиома печени, тромбоцитопения, асцит, правосторонний плеврит и др.).

Также существенной проблемой является необходимость выполнения нескольких биопсий в течение жизни одному пациенту, что на фоне традиционно негативного отношения больных к данной процедуре, что в нашей стране является одним из факторов, снижающих качество их жизни.

Так, большей информативностью обладают некоторые биохимические исследования крови, основанные на определении показателей соединительнотканного внеклеточного матрикса, в частности данные выявления молекулярных соединений, участвующих в патофизиологии фиброгенеза печени (гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, аполипопротеин A1 и др.).

Определяя показатели внеклеточного соединительнотканного матрикса, можно установить характер и глубину поражения печени, то есть провести, по существу, пункционную биопсию без травмы – «биохимическую биопсию». К таким биохимическим показателям относят α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, ГТП, γ -глобулин, общий билирубин, аполипопротеин A1, а также некоторые показатели активности фиброгенеза: фактор некроза опухолей α (TNF α), трансформирующий фактор роста α , ИЛ-1, ИЛ-6, простагландин E2, простациклин. Определяют также уровень гиалуроновой кислоты, коллагена III-IV, проколлагена III, металлопротеиназы внеклеточного матрикса (коллагеназу, стромелизин, желатиназу, мембраносвязанные металлопротеиназы), тканевые ингибиторы металлопротеиназ, показатели железоиндуцированной хемолуминесценции. Результаты определения некоторых маркеров (гиалуроновой кислоты, коллагена IV типа) оказались неоднозначными. Данный факт позволяет допустить, что определение уровня коллагена IV может применяться в клинической практике для разграничения различных стадий фиброза, однако информации о распространенности процесса этот метод не дает.

Из инструментальных методов определения фиброза печени на сегодняшний день широко применяется описанное выше стандартное УЗИ печени в режиме двухмерной визуализации (2D-режим, или серошкальная эхография) и трехмерной реконструкции ткани печени с использованием энергетического доплеровского режима (3D+PD-режим), позволяющее не только определить плотность печеночной паренхимы в различных ее участках, но и выявить процентное содержание сосудистых элементов в исследуемой области, а также измерить основные показатели кровотока в них. УЗИ становится все более актуальным методом кратковременной эластометрии (FibroScan, Echosens, France).

Метод стандартного УЗИ в серошкальном режиме позволяет определить размеры печени, ее структуру, акустическую плотность, размеры основных сосудов гепатобилиарной зоны, однако интерпретация данных зависит от опыта врача и разрешающей способности аппарата. Существенным недостатком является также отсутствие возможности измерения кровотока как в основных сосудах гепатобилиарной зоны (воротная вена, печеночная артерия, селезеночная вена), так и в мелких сосудах печеночной паренхимы. Кроме того, проведенные некоторыми авторами исследования не выявили достоверных различий в УЗИ при оценке степени фиброза легкой и средней степени тяжести.

Измерение эластичности печени прибором FibroScan является альтернативным неинвазивным методом определения фиброза печени с достаточно высокой достоверностью. Основная рабочая часть этого аппарата

представлена ультразвуковым датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. В среднем выполняется 10 измерений на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, средний объем исследуемой печеночной ткани составляет 6 см³. Среднее значение характеризует эластичность печени, результат выражается в кПа. Основным недостатком этого метода является отсутствие возможности оценить степень васкуляризации паренхимы печени при ее диффузных поражениях и измерить показатели печеночного кровотока в мелких сосудах печени. Данные показатели могут свидетельствовать о степени нарушения реологических свойств крови, что позволит оптимизировать терапию. Кроме того, исследование имеет ограничение по глубине проникновения колебаний (не более 50 мм под кожей), что также снижает его достоверность.

Сочетанное использование методов 3D и PD при обследовании больного позволяет дополнительно получить сведения, не доступные методу 2D-визуализации:

- плотность ткани по серой шкале (MG – Mean Gray Value);
- индекс васкуляризации (VI – Vascularization Index), который отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме печеночной ткани;
- индекс текучести (FI – Flow Index), который отражает количество клеток, транспортируемых в момент исследования, т. е. интенсивность кровотока;
- индекс кровотока (FVI – Flow Vascularization Index), отражающий количество крови, проходящей через данный объем (мл/мин).

Этот метод также имеет определенные ограничения относительно применения, прежде всего, за счет дорогостоящего оборудования, дефицита специалистов, владеющих данной методикой. Также затруднена интерпретация данных у больных с асцитом, выраженными очаговыми поражениями печени (множественные гемангиомы).

При исследовании портального кровотока с помощью ультразвуковой доплерографии у больных НАСГ установлена гетерогенность по характеру гемодинамических вариантов изменений линейной и объемной скорости кровотока (ЛСК и ОСК), которые зависели как от степени тяжести заболевания, так и от диаметра воротной вены (ВВ).

При этом установлены три варианта изменения кровотока: 1) эукинетический вариант; 2) – гиперкинетический вариант без признаков портальной гипертензии (ПГ); 3) – гиперкинетический вариант в сочетании с ПГ (табл. 1).

При исследовании клинической картины у больных НАСГ установлено, что наиболее существенным и различиями в клинике определяли по наличию или отсутствию признаков ПГ, при этом частота клинических симптомов находилась в прямой зависимости от степени нарушений внутричерепной гемодинамики (ВПГ). В частности при отсутствии у больных НАСГ признаков нарушений ВПГ реже определялось астеновегетативный, болевой и диспепсический синдромы. Напротив, у больных НАСГ с нарушениями ВПГ и признаками ПГ значительно чаще определяли следующие клинические

проявления НАСГ – гепато- и спленомегалия, иктеричность склер, в сочетании с астеновегетативным, болевым, диспепсическим синдромами, пальмарной эритемой, телеангиэктазией и кожным зудом. Спленомегалия была зарегистрирована у больных НАСГ уже на стадии, когда имели место нарушения ВПГ без признаков ПГ. Кроме того, у больных НАСГ в зависимости от степени нарушения ВПГ выявлялись изменения биохимических показателей от 52,8 до 93,3 %, соответствующих степени и характеру поражения печеночной ткани. При этом у большинства больных выявлялся цитолитический и холестатический синдромы и редко синдром недостаточности синтетической функции печени, который в большей степени характерен для ЦП.

Учитывая полученные данные при УЗИ и доплерографии сосудов печени, стало возможным обосновать характер направленность гемодинамических изменений при НАСГ. Увеличение размеров обеих долей и в большей степени ее правой доли при нарастании степени стеатоза сопровождалось развитием генерализованного сужения печеночной вены (ПВ), что в сочетании с расширением диаметра (воротной вены) ВВ приводило к нарушениям ВПГ – увеличению притока крови к печени и уменьшению венозного оттока с более выраженным депонированием крови в печени. Данные изменения приводили к увеличению препятствия току крови и развитию ПГ, что в дальнейшем приводило к увеличению селезенки.

При гистологическом исследовании у больных НАСГ ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС был выявлен фиброз печени разной степени выраженности (от 0 до 3 по классификации METAVIR). Больных на стадии ЦП (по классификации METAVIR стадии F4) среди больных НАСГ в нашем исследовании выявлено не было.

Таблица 1

Ультразвуковые критерии диагностики нарушений внутripеченочной гемодинамики у больных хроническим неалкогольным стеатогепатитом

Ультразвуковые показатели	Вариант внутripеченочной гемодинамики		
	1-й	2-й	3-й
Гепатомегалия	+/-	+	+
Диаметр ВВ	N	N	↑
ЛСК ВВ	N	↑	N или ↓
ОСК ВВ	N	↑↑	↑
Диаметр ПА	N	N или ↓	↓
ЛСК ПА	N	N или ↑	↑
ОСК ПА	N	N или ↑	↑
Спленомегалия	-	+/-	+
Диаметр СВ	N	N	↑
Σ d ПВ	N	N или ↓	↓
Фазы кровотока ПВ	3	3	3 или 2

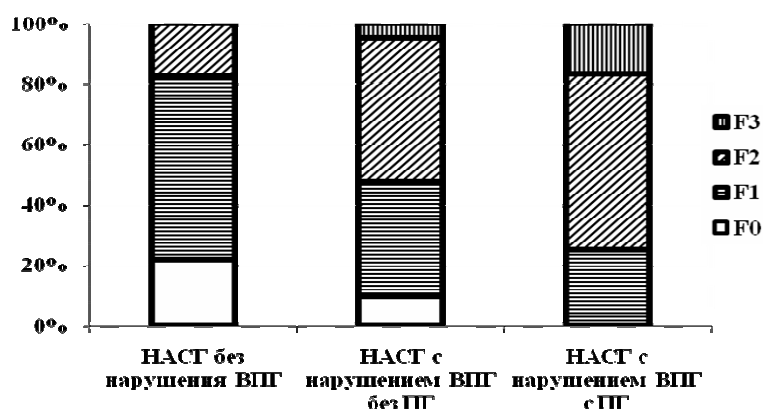


Рис 1. Распределение больных с различными нарушениями внутрипеченочной гемодинамики по степеням фиброза (шкала METAVIR).

В подгруппу с эукинетическим вариантом вошли больные с незначительным или умеренным фиброзом печени (F0-F1), в подгруппе с гиперкинетическим вариантом без признаков ПГ чаще встречались больные с фокальным и перипортальным фиброзом печени (F1-F2), в подгруппе гиперкинетического варианта в сочетании с ПГ – с выраженным (септальным) фиброзом печени (F2-F3).

Таким образом, стоит отметить высокую ценность при обследовании больных НАСГ не только ультразвукового метода, позволяющего провести дифференциальную диагностику между степенью жировой инфильтрации печени, но и современных доплеровских методик, помогающих определить с учетом остальных клинико-лабораторных данных стадию развития патологического процесса, которая имеет зависимость от степени нарушения внутрипеченочной гемодинамики и наличия признаков портальной гипертензии нецирротического генеза.

Лечение хронического неалкогольного стеатогепатита

В настоящее время лечебная тактика, используемая при лечении больных НАСГ, разделяется на ряд этиологических и патогенетических мероприятий.

1. Противодействие синдрому цитолиза и холестаза:

- гепатоцитопротекторы (урсодеоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин).

2. Противодействие окислительному стрессу:

- антиоксиданты (витамин Е, силимарин, бетаин).

3. Лечение синдрома инсулинорезистентности:

- снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
- повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);

- нормализация уровня триглицеридов (фибраты, статины).
4. Улучшение реологических свойств желчи:
- холеретики (аллохол, гепабене);
 - холекинетики (минеральная вода, “слепые тюбажи”).
5. Коррекция микробициноза кишечника:
- пребиотики (лактолоза).

Гептрал. Большинство этиологических факторов внутрипеченочного холестаза, в том числе возникающего и при НАСТ, приводят к угнетению активности S-аденозилметил-синтетазы и к снижению продукции S-адеметионина, что сопровождается нарушением биохимических процессов в гепатоцитах - трансметилюрования и транссульфидирования. В результате снижаются: содержание фосфолипидов, активность Na⁺K⁺-АТФазы и других белков-переносчиков, текучесть мембран, захват и выведение компонентов желчи, клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), обладающих выраженным антиоксидантным действием и являющихся главными субстанциями в детоксикации эндо- и экзогенных ксенобиотиков. Дефицит этих продуктов приводит к цитолизу гепатоцитов при холестазах любого генеза. Известно, что *Гептрал* – это гепатопротектор, обладающий антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие. Обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Участвует в биологических реакциях трансметилюрования (донатор метильной группы). Молекула S-аденозил-L-метионина (адеметионин) донирует метильную группу в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран белков, гормонов, нейтромедиаторов; транссульфатирования - предшественник цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилюрования. Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. Кроме декарбоксилюрования участвует в процессах аминопропилюрования как предшественник полиаминов - путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом. Оказывает холеретическое действие, обусловленное повышением подвижности и поляризации мембран гепатоцитов, вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует прохождению желчных кислот в желчевыводящую систему. Эффективен при внутريدольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Способствует детоксикации желчных кислот повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану

гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сульфатированные желчные кислоты защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазае). У пациентов с диффузными заболеваниями печени, с синдромом внутрипеченочного холестаза снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т.ч. уровня прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз. Холеретический и гепатопротекторный эффект сохраняется до 3 мес после прекращения лечения. Показана эффективность адеметионина при гепатопатиях, обусловленных гепатотоксическими препаратами. Назначение препарата пациентам с опиоидной наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов митохондриального окисления. Антидепрессивная активность адеметионина проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения и стабилизируется в течение 2 недель лечения.

Патогенетически оправдано проведение больным НАСГ так называемой мембранной терапии *эссенциальными фосфолипидами* (ЭФЛ). Существует достаточное количество препаратов, содержащих фосфолипиды: эсливер форте, эссенциале форте Н, лиолив, фосфоглив и др. Наиболее важным отличием ЭФЛ от классических фосфолипидов, таких как тройной или необработанный лецитин, является преобладание в их составе молекулы дилинолеоилфосфатидилхолина с присоединенной линолевой кислотой. Это отличие лежит в основе терапевтического преимущества ЭФЛ перед другими фосфолипидами. Именно обогащение полиненасыщенными жирными кислотами позволяет уберечь большую часть ЭФЛ в двенадцатиперстной кишке от действия фосфолипазы А₂, которая в норме расщепляет лецитин оболочек пищи до холина. *Основные функции ЭФЛ:* стимулируют синтез эндогенных фосфолипидов; восстанавливают поврежденные мембранные структуры клетки за счет встраивания молекул ЭФЛ в мембраны и заполнения щелей в них; снижают степень окислительного стресса и обладают антиоксидантными свойствами; подавляют трансформацию жиронакапливающих клеток (липоцитов) в фибробласты; оказывают гиполипидемический и гипогликемический эффекты (снижают содержание холестерина и триглицеридов, повышают уровень ЛПВП); участвуют в растворении жиров в крови, желудочно-кишечном тракте, желчи; защищают митохондриальные и митохондриальные ферменты от повреждения; предупреждают трансформацию звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие и повышают активность коллагеназы; способствуют разрешению коллагена; тормозят фиброгенез; понижают синтез провоспалительных цитокинов; участвуют в синтезе простагландинов; являются эмульгаторами желчи, обеспечивают ее коллоидальную устойчивость, препятствуют развитию дисхолии; повышают толерантность к пищевым нагрузкам. Оптимальный курс лечения составляет 3 мес.

Препараты УДХК (Урсофальк, Урсосан) при НАСГ оказывают иммуномодулирующее, антиапоптотическое, антифибротическое, цитопротекторное (УДХК встраивается в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, повышает ее устойчивость к повреждающим факторам) действие, в суточной дозе 10-15 мг/кг/сут положительно влияют на биохимические показатели и выраженность стеатоза. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран, стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию цитотоксичных мицелл. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом, уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

В качестве **антиоксидантов** применяют *α-липовую кислоту, витамин E*. α-липоевая кислота, являясь мощным антиоксидантом, обладает рядом эффектов, способствующих нормализации метаболических процессов в печени. К ним относятся:

- повышение содержания детоксицирующих субстанций в гепатоците (глутатион, цистеин);
- подавление перекисного окисления липидов;
- восстановление структур и функций мембран гепатоцитов;
- повышение окисления жирных кислот и ацетата (предупреждение развития стеатоза гепатоцитов);
- противовоспалительный эффект – снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- антифибротический эффект;
- желчегонный эффект.

Применение α-липоевой кислоты у пациентов с НАСГ оправдано и ее влиянием на жировой и углеводный виды обмена, что обусловлено торможением синтеза холестерина, подавлением высвобождения СЖК из жировой ткани и ускорением их окисления, а также усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы, повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину.

Бигуаниды (метформин). Как известно, метформин широко используется в диабетологии у пациентов с СД 2-го типа. Его положительные эффекты на состояние печени обусловлены следующими механизмами действия:

- уменьшение продукции глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и окисления липидов и СЖК;
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину на 18-50% путем усиления связывания инсулина с рецепторами, нормализации активности тирозинкиназы, улучшения транспорта глюкозы белками-переносчиками;
- анорексигенный эффект периферического типа;
- снижение концентрации триглицеридов в плазме;
- подавление липолиза в жировой ткани;
- подавление экспрессии TNF- α в печени.

Гиполипидемические средства (клофибрат, гемфиброзил, орлистат) нормализуют липидный обмен, снижают уровень трансаминаз и степень жировой инфильтрации и воспаления печени.

Основное действие препарата **аллохол** обусловлено усилением не только секреторной функции печени, но и секреторной и двигательной активности желудочно-кишечного тракта, уменьшением процессов гниения и брожения в кишечнике.

Пребиотики (лактолоза) уменьшают явления избыточного микробного заселения тонкой кишки, нормализуют липидный и холестеринновый обмены.

Заключение

Проблема диагностики НАСГ на сегодняшний день является актуальной в современной клинической гепатологии с учетом доказанности факта, что НАСГ, в конечном счете, может привести к развитию цирроза печени. При обследовании пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, установлено, что во многих случаях цирроз печени “неясной этиологии” развивается на фоне несвоевременно диагностированного НАСГ. Верификация клинического диагноза НАСГ на основании только данных клинических и биохимических исследований не всегда возможна. Поэтому окончательное суждение об активности возможно после проведения пункционной биопсии печени, которая является, безусловно, высокоинформативным и специфичным, но инвазивным методом, имеющим ряд противопоказаний. В последние годы накоплено большое количество материалов, свидетельствующих о высокой информативности в диагностике хронических диффузных заболеваний печени доплерографических методик для оценки портального кровотока и внутрипеченочной гемодинамики в целом. Данный вид ультразвукового исследования помогает разрешить вопросы, которые возникают в процессе верификации диагноза хронического неалкогольного стеатогепатита, позволяет дать оценку состояния портального кровотока. В связи с этим, достаточно перспективными являются исследования, позволяющие оценить состояние

внутрипеченочной гемодинамики с учетом установленных критериев в условиях ранее перенесенного воздействия радиационного излучения. С учетом особенности патогенетических механизмов формирования НАСГ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при проведении диспансерного наблюдения за данной когортой больных рекомендовано проводить скрининговое исследование для исключения заболевания печени.

Основные принципы лечения НАСГ должны включать:

- устранение этиологических факторов заболевания;
- соблюдение диеты и физической активности;
- отмена потенциально гепатотоксичных средств;
- устранение синдрома цитолиза и холестаза;
- улучшение реологических свойств желчи;
- коррекция окислительного стресса;
- нормализация липидного и углеводного обмена;
- нормализации микробициноза кишечника.

Список литературы:

1. Алексанин С.С. (ред.) Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. – СПб.: Изд-во: «ЭЛБИ-СПБ», 2008. – 440с.
2. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии / С.С. Бацков. – СПб. – 1998. – 167 с.
3. Бацков С.С. Введение в неинфекционную гепатологию. Ч. 1. – СПб.: «Крисмас+». – 2004. – 192 с.
4. Богомоллов П. О., Павлова Т. В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 31–39.
5. Богомоллов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 3. – С. 20-27.
6. Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клини. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 3. – С. 2-12.
7. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит // Рус. мед. журнал. – 2000. – № 2. – С. 41–45.
8. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 2. – С. 12–
9. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М., 1987. – 272 с.
10. Подымова С.Д. Болезни печени. 4-е издание, перераб. – М.: Медицина. – 2005. – 768 с.

11. Степанов Ю. М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія: Укр. наук.-практ. журн. – 2004. – N.1. – С. 17-24.

12. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина. – 1999. – С. 486–497.

13. Шупелькова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю.О. Шупелькова // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 48–53.

14. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. / N. Engl. J. Med. – 2002 Apr 18. – Vol. 346. – N. 16. – P.1221-31.

15. Bellentani S., Tinbelli C. Epidemiology and risk factors for fatty liver. In: Leuschner U., James O. F. W., Dancygier H. (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH). – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. – 2001. – P. 3–10.

16. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2005. – Vol. 33. – N. 2. – P.68-71.

17. Bugianesi E., Vanni E., Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes // Curr. Diab. Rep. – 2007 Jun. – Vol. 7. – N. 3. – P.175-80.

18. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002 Oct. – Vol. 16. – N. 5. – P.663-78.

19. Day C. P., Daly A. K. The genetic basis for non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U., James O. F. W., Dancygier H. (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH). – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P.43–52.

20. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J.. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. // Hepatology. – 1994 Jun. – Vol. 19. – N. 6. – P.1513-20.

21. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. / Mayo Clin Proc. – 1980. – Vol. 55. – P.434–442.

22. Romero-Gómez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2006 Aug. – Vol. 98. – N.10. – P.605-620.

Лекция 9. Клинико-иммунологическая характеристика и новые подходы к диагностике и лечению аутоиммунного панкреатита у больных – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Авторы: Бацков С.С., Андреев А.А., Давыдова Н.И., Калинина Н.М., Бычкова Н.В.

Воздействие малых доз ионизирующего излучения может являться одной из причин, способствующих формированию аутоиммунных состояний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Аутоиммунный панкреатит (АИП) является одной из форм хронического панкреатита, для которой в настоящее время не разработаны единые диагностические критерии, а выбор лечебной тактики представляет определенные трудности. АИП — вариант хронического панкреатита, возникающего при отсутствии злоупотребления алкоголем, pancreas divisum, желчных камней или других факторов, обычно вызывающих хронический панкреатит. В настоящее время предлагаются различные морфологические описания этого заболевания: неалкогольный хронический панкреатит с деструкцией протоков, лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит с холангитом, хронический склерозирующий панкреатит, псевдотуморозный панкреатит, хронический панкреатит с сужением главного панкреатического протока. В последние годы наибольшее распространение получили термины “аутоиммунный панкреатит” и “лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит”. Совсем недавно было установлено, что АИП является панкреатическим проявлением системного воспалительного процесса, при котором одновременно или последовательно могут вовлекаться множественные органы, такие как, желчные протоки, слюнные железы, почки и лимфоузлы. Это - одно из немногих аутоиммунных заболеваний, которое в основном затрагивает людей в пятые и шестые десятилетия жизни.

Впервые данный патологический процесс был описан Н. Sarles и соавт. в 1961 г. как “первичный воспалительный склероз поджелудочной железы”, сопровождавшийся гипергаммаглобулинемией, причиной которого, по мнению авторов, являлась “аутоиммунизация”. В 1991 году в Японии был описан вариант первичного склерозирующего холангита (ПСХ), вовлекающего в процесс поджелудочную железу. Сообщение Н. Sarles и соавт. было соответствующим образом отмечено только после 1995 г., когда К. Yoshida и соавт. предъявили доказательства существования особой формы хронического панкреатита, обусловленной аутоиммунными нарушениями, что косвенно подтверждалось эффективностью стероидной терапии. Затем последовал ряд подобных сообщений, преимущественно из японских клиник с подробным описанием симптомов заболевания. Были описаны сочетания АИП с ревматоидным артритом, синдромом Шегрена, первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, болезнью Крона, язвенным колитом, системной красной волчанкой, сиаладенитом, увеитом и ретроперитонеальным фиброзом. К. Okazaki и соавт. предположили, что

аутоиммунный ответ против карбоангидразы II и лактоферрина является основой патологических изменений при АИП. К. Naim и соавт. показали, что одной из причин возникновения АИП является блок TGF-сигнальной системы. Демонстрация эффективности стероидной терапии подтвердила особую сущность данного заболевания. Проблема состоит в выявлении данного заболевания для реализации возможности замены хирургического лечения на стероидную терапию. До сих пор, по сведениям большинства авторов, АИП обнаруживается при изучении препарата, удаленного при панкреатодуоденальной резекции по поводу предполагаемой опухоли поджелудочной железы.

Истинная распространенность и частота возникновения остаются неизвестными. В современных исследованиях обнаружено, что АИП встречается в 5—6% наблюдений хронического панкреатита. В одном исследовании (США) гистологически АИП выявлен в 11% случаев хронического панкреатита. Распространенность этой болезни до конца не ясна, вследствие недостаточности выполненных исследований, но оценивается от 0,82 на 100000 для Японии до 6-8% панкреатических секций, выполненных по поводу рака поджелудочной железы. В отличие от большинства аутоиммунных заболеваний, при АИП соотношение числа больных мужчин к женщинам 2:1, и пиковый возраст начала – это шестое и седьмое десятилетие.

Анализ препаратов, удаленных при панкреатодуоденальных резекциях, выполненных по поводу опухоли поджелудочной железы, в 3—9% случаев выявляет хронический панкреатит. По данным клиник с большим потоком больных, таких как Johns Hopkins Hospital, Mayo Clinic, University of Wisconsin Hospital, University of Verona Hospital, University of Kyoto Hospital, среди этих препаратов примерно в 20% случаев выявляется аутоиммунный панкреатит. Клинические и биохимические признаки аутоиммунного процесса имеются у 40% больных идиопатическим панкреатитом.

Макроскопически поджелудочная железа при АИП диффузно уплотнена, твердая на ощупь. У части больных на фоне неизменной железы четко определяется опухолевый узел. Гистологическим критерием заболевания является циркулярная перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация, иногда представленная перидуктальными гранулемами, состоящими из эпителиоидных клеток без некротических изменений. Клетки в инфильтрате представлены в основном CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитами и небольшим количеством В-лимфоцитов. Междольковые перегородки утолщены за счет пролиферации миофибробластов и лимфоплазмочитарной инфильтрации. Характерными признаками являются также облитерирующий флебит, ацинарная атрофия и интерстициальный фиброз.

При так называемом системном аутоиммунном панкреатите желчные протоки и желчный пузырь, почки, легкие и слюнные железы могут быть поражены плотным лимфоплазмочитарным инфильтратом, сопровождаемым пролиферацией миофибробластов. В этих случаях как в поджелудочной железе, так и в экстрапанкреатических очагах обнаруживаются IgG4-положительные

плазмоциты. Эндоскопически может быть выявлена локальная инфильтрация стенки желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки.

Гистологические подтипы АИП

Недавно было выдвинуто предположение, что существует два варианта АИП, тип 1 и тип 2, основанные на различиях в демографии, гистологической картине и степени вовлеченности в процесс других органов. Гистологически аутоиммунный панкреатит 1 типа известен как лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит, и является вариантом, который был наиболее изучен и хорошо описан в литературе. Он характеризуется перидуктальной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, включающей IgG4 клетки. В то время, как все эти особенности присутствуют в резецированных тканях, их можно обнаружить при проведении тонкоигольной биопсии поджелудочной железы в 44% случаев. Также стоит отметить, что более чем в 15% случаев панкреатического рака есть IgG4 положительные клетки без других гистологических особенностей АИП, и в 5-10% случаев обнаруживается повышение сывороточного уровня IgG4. Гистологический тип 2 аутоиммунного панкреатита – (идиопатический протоковый центральный панкреатит) известен значительно меньше. Впервые его клинико-иммунологическое описание выполнили в 1997 году Бацков С.С и Гордиенко А.В. Его особенностью является преобладающая нейтрофильная инфильтрация в дольках и протоках, при которой воспаление в протоках приводит к их тяжелой деструкции. Существующие диагностические критерии позволяют диагностировать только 1 тип АИП. Тип 2 не сопровождается повышением уровня IgG4 в сыворотке крови или поражением других органов, но может отвечать на терапию стероидами. Поэтому, в настоящее время тип 2 АИП может быть диагностирован только на основании данных гистологического исследования. Гистологический диагноз обоих типов требует получения ткани. Следовательно, для этого нужно выполнить резекцию кусочка ткани или биопсию поджелудочной железы. Тонкоигольная аспирационная биопсия не пригодна для диагностики АИП. Толстоигольная биопсия также не может быть использована из-за неоднородности поражения железы.

Клиническая картина АИП довольно разнообразна, но интенсивные боли в животе или эпизоды острого панкреатита бывают редко. На момент поступления примерно 35% больных жалуются на боли или дискомфорт в животе, в 60% наблюдений имеется желтуха. Внепанкреатические проявления процесса — относительно частое событие. По данным Finkelberg D.L. и соавт., у 17% больных с АИП был выявлен язвенный колит или болезнь Крона. АИП необходимо подозревать при выявлении диффузного сужения или протяженной сегментарной стриктуры интрапанкреатической части общего желчного протока, в то время как при первичном склерозирующем холангите более характерны лентовидные сужения, локальные четкообразные стриктуры или протоковая система в виде обрезанного дерева. Симптомы АИП обычно регрессируют на фоне стероидной терапии, что редко случается при первичном склерозирующем холангите. О поражении легких при радиологических исследованиях можно судить по наличию отдельных или сливающихся узлов,

инфильтратов, сопровождающихся увеличением перибронхиальных лимфоузлов. Поражение почек проявляется умеренной почечной недостаточностью, при этом на компьютерных томограммах могут выявляться множественные гиподенсные образования. При микроскопии этих узлов определяется лимфоплазмочитарная инфильтрация с большим содержанием IgG4-положительных клеток и деструкцией ткани.

Инструментальная диагностика. При УЗИ можно выявить диффузное или локальное увеличение поджелудочной железы с диффузной гипоэхогенностью пораженных отделов. Диагноз АИП при этом исследовании ставится крайне редко в связи со сходством симптомов, характерных для других форм панкреатита.

Классическим КТ-признаком АИП при диффузном поражении железы является “колбасообразное” ее утолщение с гомогенным ослаблением, умеренным усилением при контрастировании с периферическим гиподенсным ободком. Обычно отмечают потерю дольчатой структуры, минимальная реакция перипанкреатического жира и увеличение регионарных лимфоузлов. При длительно существующем АИП практически всегда наблюдается атрофия хвоста поджелудочной железы.

Локальные поражения более характерны для головки поджелудочной железы и обычно выглядят как гиподенсный или изоденсный массив. Дифференциальный диагноз между локальными формами АИП и опухолью на основании данных одной лишь КТ может быть очень трудным. Существенную помощь при этом может оказать обнаружение такого типичного для АИП признака, как диффузное сужение главного панкреатического протока (ГПП), а также регрессия “воспалительной псевдоопухоли” в самой железе, легких, почках и парааортальной клетчатке. Ответ на стероидную терапию можно ожидать через 1—2 недели после ее начала. На компьютерной томограмме это выглядит как уменьшение размеров железы, исчезновение или уменьшение гиподенсного ободка. Также могут разрешаться панкреатические и (или) желчные сиктуры.

При РПХГ типичным признаком АИП является диффузное или сегментарное сужение ГПП и исчезновение дуктулярных протоков первого и второго порядков. Прилежащие к стриктуре отделы ГПП незначительно расширены. Другой обычной находкой при РПХГ является сужение интрапанкреатического отдела общего желчного протока, неравномерное сужение внепеченочных желчных протоков и реже — расширение внутripеченочных желчных протоков. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) позволяет определить диффузное или локальное увеличение поджелудочной железы, ее диффузную гипоэхогенность. Тонко- или толстоигольная биопсия под контролем эндоУЗИ позволяет установить диагноз АИП, однако эти методы забора материала широкого распространения пока не получили.

МРТ и МР-холангиопанкреатография (МРХПГ) при типичном АИП выявляют диффузное увеличение поджелудочной железы, периферический гипоинтенсивный ободок, продолженное или локальные сужения ГПП.

Японским панкреатологическим обществом (Japan Pancreas Society) в 2002 г. был предложен и впоследствии модифицирован ряд диагностических критериев АИП, отличающих его от других форм хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Критерии базируются на данных визуализации, лабораторных тестах и результатах гистологического исследования. КТ- и МРТ-признаками являются диффузное увеличение поджелудочной железы, усиление периферического гиподенсного ободка, гиподенсный очаг в головке железы. РПХГ- и МРХПГ-признаки — это локальное, сегментарное или диффузное сужение протока поджелудочной железы. Типичные изменения серологических тестов включают повышение в плазме уровня γ -глобулинов или иммуноглобулинов, в частности IgG4, наличие антиядерных антител, а также антител к лактоферрину, карбоангидразе II, гладким мышцам. Гистологическими критериями АИП являются перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация или фиброз, облитерирующий флебит, повышенное содержание IgG4-положительных плазматических клеток в тканях поджелудочной железы. Экстрапанкреатические гистологические критерии: тубулоинтерстициальный нефрит с отложениями иммунных клеток в базальной мембране трубочек, интерстициальная лимфоплазмочитарная инфильтрация легких IgG4+-плазмочитами, хронический сиаладенит с инфильтрацией IgG4+-плазмочитами. При соответствующей клинической картине типичные радиологические данные и лабораторные отклонения позволяли поставить диагноз АИП и являлись основанием для начала кортикостероидной терапии. Для диагностики АИП предложена бальная система оценки клинической картины, морфологических данных и лабораторных тестов.

Для этой же цели некоторые авторы использовали комбинацию гистологических и цитологических данных, связь с другими аутоиммунными заболеваниями и ответ на стероидную терапию. Золотым стандартом в диагностике АИП считается обнаружение при гистологическом исследовании лимфоплазмочитарной перидуктальной инфильтрации, хотя она иногда встречается при хроническом панкреатите алкогольного генеза. Согласно критериям Японского панкреатического общества, для установления диагноза АИП гистологических доказательств не требуется, так как получение образца ткани поджелудочной железы без операции затруднительно, а результат биопсии может быть ложноотрицательным в связи со случайным характером распределения очагов инфильтрации. В связи с этим при подозрении на АИП роль гистологического исследования ткани поджелудочной железы в большей степени заключается в исключении опухолевого процесса, чем в доказательстве диагноза АИП. Кроме того, ошибка, присущая тонкоигольной биопсии поджелудочной железы, никогда не позволяет исключить ее опухоль. На основании исследований в клинике Мейо, кроме использования серологических и гистологических признаков, было предложено расширить диагностические критерии АИП за счет включения ответа на стероидную терапию и менее типичных радиологических симптомов.

АИП обычно начинают подозревать после радиологических исследований. Дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с

раком поджелудочной железы, хроническим алкогольным панкреатитом, наследственным ХП, билиарнозависимым ХП. Патогномичными признаками АИП являются диффузное увеличение поджелудочной железы по данным КТ и МРТ, а также продолженное сужение протока поджелудочной железы. Выявление повышенного уровня иммуноглобулинов плазмы, особенно IgG4, или присутствие аутоантител весьма характерно для АИП. Типичные данные визуализации и лабораторные тесты позволяют начать кортикостероидную терапию.

АИП может формировать локальную «воспалительную опухоль» в головке поджелудочной железы, поэтому при такой форме заболевания должен быть исключен ее рак. Диагноз АИП представляется обоснованным у пациентов с типичными лабораторными данными и установленным аутоиммунным заболеванием в анамнезе. У таких больных может быть целесообразна тонкоигольная биопсия, особенно если речь идет о хирургическом лечении. Если цитологическое исследование не дает однозначного ответа, у пациентов с клиническими и лабораторными признаками АИП в качестве диагностического теста может применяться короткий курс стероидной терапии. В этих ситуациях необходимо использовать КТ- или МРТ-контроль через 2—4 недели от начала курса для верификации изменений в ткани железы. При этом важнейшим критерием АИП является полное рассасывание опухоли, так как уменьшение перифокального воспаления происходит и при раке поджелудочной железы. Если остаются сомнения в опухолевой природе заболевания, показано хирургическое лечение.

При интраоперационном исследовании должен быть исключен рак поджелудочной железы, возможна гистологическая верификация диагноза АИП при исследовании материала поджелудочной железы или других вовлеченных органов: печени, желчных протоков и желчного пузыря. Если при этом получено гистологическое подтверждение, диагноз АИП может быть установлен без лабораторных доказательств.

Нужно иметь в виду, что стероидная терапия не является обязательной, так как сообщалось о спонтанном рассасывании воспалительных опухолей поджелудочной железы, исчезновении желтухи и стриктур. Ответ на стероидную терапию быстрый и четко определяется при КТ в течение 2—4 недели от начала терапии, в том числе в отношении стриктур внепеченочных желчных протоков. Такие лабораторные показатели, как повышение уровня IgG4, гипергаммаглобулинемия, присутствие антител, также могут улучшаться. Слабый ответ на такое лечение может говорить о наличии рака или других форм хронического панкреатита. Хотя большинство пациентов с АИП реагируют на лечение стероидами в течение нескольких недель, небольшая часть больных могут нуждаться в поддерживающем курсе преднизолона. Значение иммуносупрессоров для лечения АИП не изучалось.

В целом, для АИП характерны следующие особенности: (1) - мягкие симптомы (боль в животе, потеря веса, тошнота), как правило, без острых атак панкреатита, (2) - увеличение в сыворотке крови гамма-глобулинов, иммуноглобулина G (IgG), или IgG4, (3) - наличие в сыворотке аутоантител,

таких как анти-ядерных антител (АНА), антилактоферриновых антител, антител к карбоангидразе II и ревматоидного фактора (РФ), (4) - диффузного увеличения поджелудочной железы, (5) - локальное, сегментарное или диффузное сужение протока поджелудочной железы и сужение интрапанкреатического отдела общего желчного протока, неравномерное сужение внепеченочных желчных протоков, (6) - редко кальцификация поджелудочной железы или формирование кист, а также (7) - реакция на лечение кортикостероидами. АИП иногда связан с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто с синдромом Шегрена, первичным склерозирующим холангитом, а также воспалительными заболеваниями кишечника.

Диагностические критерии

В 2002 году Японское панкреатическое общество предложило следующие диагностические критерии аутоиммунного панкреатита. Главные критерии:

- типичные радиологические признаки: диффузное увеличение поджелудочной железы с диффузным (> 33%) сужением главного ее протока и неровностью его контуров.

Дополнительные критерии (по крайней мере, один):

1. Лабораторные данные, свидетельствующие о повышенном уровне гамма-глобулина сыворотки крови и/или IgG4, или наличие аутоантител.
2. Гистопатологические: лимфоплазмозитарная инфильтрация и фиброз поджелудочной железы. Для диагностики необходимо наличие главного критерия и должен присутствовать критерий 1 (лабораторные данные) и/или 2 (гистопатологический).

Лечение

Аутоиммунный панкреатит чувствителен к терапии кортикостероидами. Это - один из диагностических признаков этой болезни. В то время как АИП может разрешаться спонтанно, многие исследователи сообщают, что терапия кортикостероидами ускоряет восстановление, уменьшает число осложнения и обострений. Терапия кортикостероидами должна начинаться только после исключения других панкреатических болезней, особенно панкреатического рака. В то время как кортикостероиды - препараты выбора для лечения АИП, их дозировка, продолжительность приема и режимы дозирования отличаются в разных странах. Есть значительные отличия в способах лечения АИП у пациентов США и Азии. Для США предложенная стартовая доза составляет 30-40 мг преднизолона в день (0,6 мг/кг). У большинства пациентов наблюдается клиническое улучшение уже через 2-3 недели терапии. Радиологические и серологические маркеры нормализуются позже (около месяца). После 4 недель терапии, если клинические, радиологические и серологические тесты указывают на тенденцию к уменьшению воспаления, доза преднизолона уменьшается на 5 мг в неделю. Врачи в Японии проводят более длительную

терапию низким дозами преднизолона (2,5-10 мг). Имеется также опыт лечения препаратом rituximab при непереносимости кортикостероидов. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения дозы препаратов и продолжительности лечения.

Результаты собственных исследований

Мы провели обследование 62 ликвидаторов аварии на ЧАЭС с диагнозом хронический панкреатит. Средний возраст по группе составил $57,17 \pm 7,12$ года. В данной группе внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы выявлена в 100%, внутрисекреторная в 32,26% случаев. Выраженный болевой синдром отмечен у 25,81%, умеренный у 46,77%, минимальный у 27,42% обследованных. Диспептический синдром в легкой форме был выявлен в 43,55%, средней – 32,26%, тяжелой – в 24,19% случаев. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы была представлена преимущественно стеатореей, в меньшей амилореей и креатореей. Все обследованные ликвидаторы были распределены на две группы: 1- ликвидаторы, у которых хронический панкреатит сочетался с сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе ($n=20$), 2 – ликвидаторы с обострением хронического панкреатита без сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе ($n=42$). Повышение уровня липазы отмечено у 25% обследованных в 1 группе, во второй – у 4,76%. При проведении анализа данных УЗИ выявлено диффузное или локальное увеличение поджелудочной железы с диффузной гипохогенностью пораженных отделов, а также в 41% признаки внутрипанкреатической гипертензии (извитость главного панкреатического протока). При анализе размеров поджелудочной железы выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение размеров головки ПЖ в 1 группе (рис. 1).

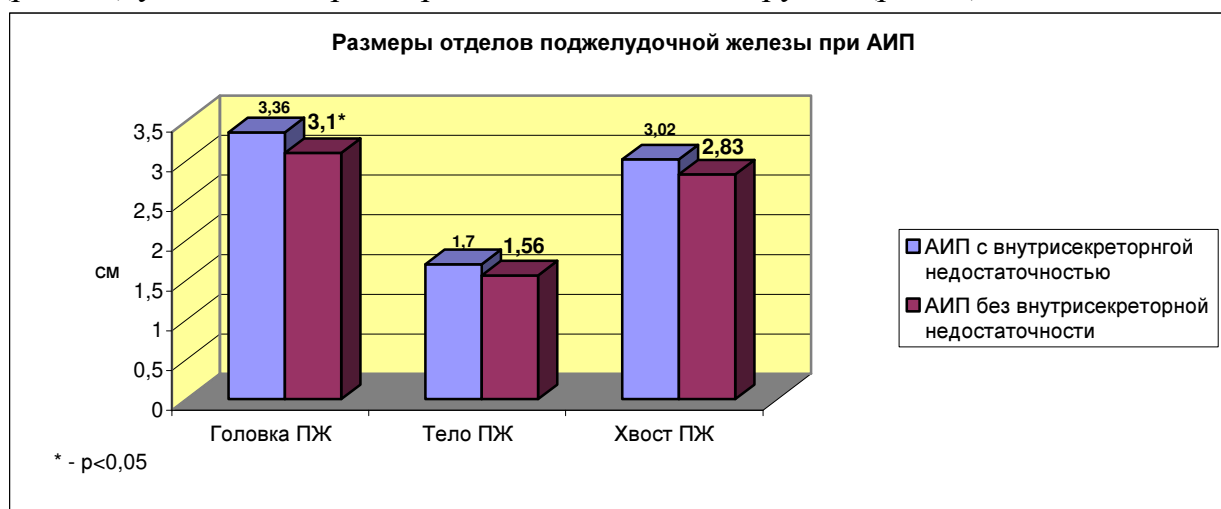


Рис. 1. Размеры различных отделов поджелудочной железы при АИП в зависимости от наличия внутрисекреторной недостаточности.

Анализ данных литературы, посвященной поиску иммунологических критериев диагностики АИП, не позволил выявить специфические

иммунологические показатели, доказывающие аутоиммунную природу этого заболевания. Представленные результаты позволяют дифференцировать иммунологические показатели на две большие группы – показатели системного иммунитета, как гуморального, так и клеточного, и показатели местного иммунитета. По данным литературы к признакам аутоиммунного процесса авторы относят повышенные уровни интерлейкина 6 – цитокина, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, интерферона γ – фактора, влияющего на аутопрезентацию антигенов собственной ткани, в т.ч. поджелудочной железы. Также к числу гуморальных факторов развития аутоиммунного ответа относят сниженные уровни синтеза и продукции TGF- β и интерлейкина 10. Большинство зарубежных авторов указывают на комплекс гуморальных факторов, включающих повышенные уровни в сыворотке крови пациентов γ -фракции, иммуноглобулина G и субкласса IgG4.

В литературе, посвященной вопросам иммунологической толерантности, большое внимание уделяется процессам дифференцировки, апоптоза лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза, особенно субпопуляциям дубль-негативных и дубль-позитивных Т-лимфоцитов – низкодифференцированных Т-клеток, вероятность нахождения среди которых аутореактивных Т-клонов чрезвычайно высока. Повышение уровня этих незрелых Т-клеток в крови рассматривается как одно из условий развития аутоагрессии. В настоящее время среди В-клеток выделяют три основные субпопуляции, а именно: В-1, В-2 и В-клетки памяти. В-1 впервые идентифицированы как клетки эмбрионального происхождения, экспрессирующие пан-Т-клеточный мембранный гликопротеин CD5. Согласно литературным данным, в сравнении с В-2 В-1 клетки относительно длительно живущие, несут на своей поверхности низкоаффинный В-клеточный рецептор, преобладают в брюшной и плевральной полостях, а также в миндалинах.

В-1 клетки вызывают значительный интерес за счет того, что их ассоциируют с продукцией аутоантител, в том числе и при аутоиммунной патологии. В литературе упоминается, что В-1 клетки ответственны за продукцию циркулирующих естественных антител, которые являются разновидностью аутореактивных антител. Естественные антитела полиспецифичны, составляют значительную часть аутореактивного репертуара, представлены разными субклассами иммуноглобулинов. Они связываются с низкой или умеренной аффинностью со структурно неоднородными эпитопами «чужих» или собственных молекул, тем самым участвуя в защите от бактериальных патогенов в начале иммунного ответа, в распознавании аутоантигенов, в элиминации продуктов апоптоза. Естественные аутоантитела могут быть обнаружены в крови у больных аутоиммунными заболеваниями в повышенных концентрациях без индукции повреждения нормальных тканей. Значительное увеличение CD19+CD5+ клеток было отмечено у пациентов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, синдроме Шегрена, миастении, инсулин-зависимом диабете и тиреоидите Хашимото.

В последнее время пристальное внимание уделяется регуляторным клеткам, которые обладают истинной супрессорной активностью. Т-

регуляторные клетки имеют следующий фенотип CD3+CD4+CD25brightCD127dim-to-negFOXP3+ CD45R0+CD95+.

Исследования показали, что FOXP3, который кодирует фактор транскрипции скурфин, является главным регулирующим геном для развития и функционирования CD4+CD25high регуляторных Т клеток. CD127 представляет из себя α -цепь гетеродимерного рецептора IL-7, который состоит из CD127 и общей γ -цепи, которая представлена и у других рецепторов цитокинов (IL-2R, IL-4R, IL-9R, IL-15R, и IL-21R). CD127 экспрессируется на тимоцитах, Т- и В-предшественниках, зрелых Т клетках, моноцитах и некоторых других лимфоидных и миелоидных клетках. Показано, что IL-7R играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т клеток.

Высокое содержание в периферической крови Т-регуляторных клеток наблюдается у пациентов с гиперреактивным иммунным ответом. Вероятно, такая ситуация является отражением попыток иммунной системы ограничить избыточную активацию клеток. Снижение Т-регуляторных клеток в периферической крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями относится к числу неблагоприятных признаков и, вероятно, сопутствует обострению.

Натуральные киллерные клетки - клетки-эффекторы, участвующие не только в противоинфекционном ответе. Их роль в аутоагрессии обусловлена способностью реализовать антителоспецифическую цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням, в том числе клеток поджелудочной железы, антигены которых, приобретая свойства иммуногенности, запустили специфический иммунный ответ. Эта субпопуляция лимфоцитов может осуществлять киллинг клеток-мишеней, реализуя лиганд-рецепторный, перфорин-гранзимный опосредованный апоптоз. Доказана способность НК-клеток в активации аутореактивных В-лимфоцитов в отсутствие антигена, влияние этих клеток на процессы положительной и отрицательной селекции в тимусе, целью которой является элиминация аутореактивных клонов, однако особенности этого влияния не до конца изучены.

Иммунологическими показателями местного иммунитета при аутоиммунном панкреатите по данным зарубежных авторов являются лимфоплазматическая инфильтрация поджелудочной железы, особенно в области протока, наличие в инфильтрате плазматических клеток, экспрессирующих G4, субпопуляции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR. Обнаружение в инфильтрированной стенке протока железы собственных клеток, экспрессирующих HLA DR является общепринятым критерием аутопрезентации, особенно в сочетании с высокой продукцией интерферона γ .

Анализ иммунологического обследования когорты ликвидаторов (n=62), обследованных в 2008-2009г.г. во ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России, показал, что количественные характеристики зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127-), TNK-клеток (CD3+CD(16+56)+), В-лимфоцитов (CD19+) и НК-клеток (CD3-CD(16+56)+), а также активированных НК-клеток (CD3-CD8+), были сопоставимы с показателями популяционной нормы. Однако,

иммунорегуляторный индекс превышал значения популяционной нормы. Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25 – маркер ранней активации, количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+), активированных NK-клеток (CD(16+56)+HLA DR+) было увеличено. Количество дубль-позитивных Т-лимфоцитов – низкодифференцированных лимфоцитов – приближалось к верхней границе популяционной нормы. Количество аутореактивных В-1 лимфоцитов (CD19+CD5+) превышало границы популяционной нормы и сочеталось с высокими уровнями спонтанной продукции интерлейкина 6, спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерферона γ , значительно превышающими эти показатели у здоровых лиц. Обострение хронического панкреатита подтверждал высокий – в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы уровень секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови – фактор местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в два раза верхнюю границу нормы, а концентрация аутоантител к париетальным клеткам желудка – практически в три раза.

Итак, представленные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного 2 типа ответа, т.е. подтверждают обострение хронического воспалительного процесса на момент обследования.

Для углубленного анализа полученных данных все обследованные ликвидаторы были распределены на две группы: 1- ликвидаторы, у которых хронический панкреатит сочетался с инкреторной недостаточностью ПЖ (n=20), 2 – ликвидаторы с обострением хронического панкреатита без инкреторной недостаточности ПЖ (n=42).

Сравнительный анализ иммунологических параметров показал достоверное увеличение спонтанной продукции интерлейкина 6 во 2-ой группе. Группа ликвидаторов, у которых хронический панкреатит сочетался с сахарным диабетом, характеризовалась уровнями интерлейкина 6 в сыворотке, спонтанной продукцией интерферона γ , превышающими нормативные значения, тогда как во 2-ой группе отмечался повышенный уровень интерферона γ в сыворотке. Относительное и абсолютное количество дубль-позитивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), аутореактивных клонов В-клеток памяти во 2-ой группе было достоверно выше, чем у ликвидаторов 1 группы. Содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) в периферической крови превышало нормативные значения в обеих группах, однако достоверной разницы между группами не выявлено. Количество активированных NK-клеток во 2-ой группе ликвидаторов превышало данный показатель у пациентов 2-ой группы, однако различия не достоверны.

В обеих группах показатели секреторного иммуноглобулина А и общего иммуноглобулина Е превышали границу популяционной нормы. В группе ликвидаторов без сахарного диабета достоверно повышены уровни антиглиадиновых антител класса А и G по сравнению с 1-ой группой. В группе пациентов с панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом уровень

аутоантител к париетальным клеткам желудка достоверно выше, чем во 2-ой группе и значимо превышает границу нормы.

Таким образом, у пациентов с обострением хронического панкреатита (группа 2) выявлено достоверное увеличение низкодифференцированных дубльпозитивных Т-лимфоцитов, аутореактивных В-клеток памяти по сравнению с 1-ой группой. В обеих группах достоверно увеличено количество активированных Т- и НК-клеток, повышены уровни интерлейкина 6 и интерферона γ , секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина Е.

В 1-ой группе ликвидаторов значимо увеличен уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка, во 2-ой группе данный показатель и содержание аутоантител к глиадину соответствует верхней границе нормы.

Представленные данные обследования ликвидаторов с обострением хронического панкреатита свидетельствуют о срыве центральных механизмов становления иммунологической толерантности, что подтверждается наличием аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, наличием аутоантител разной специфичности, высокими уровнями интерферона γ и интерлейкина 6. Для подтверждения аутоиммунной природы хронического панкреатита целесообразно определение в сыворотке крови субкласса G4 и содержание активированных плазматических клеток при динамическом наблюдении за этими пациентами.

Критерии диагностики АИП (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России)

1. отсутствие злоупотреблением алкоголем и желчнокаменной болезни в анамнезе.
2. отрицательные маркеры вирусных гепатитов.
3. выраженная недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы.
4. системность аутоиммунного процесса («ось»: щитовидная железа – поджелудочная железа – слюнные железы – предстательная железа (у мужчин)), выявление антител к ТПО, АНА, АМА и других маркеров.
5. повышение уровня IgG4 в сыворотке крови.
6. диффузного увеличения поджелудочной железы; локальное, сегментарное или диффузное сужение протока поджелудочной железы и сужение интрапанкреатического отдела общего желчного протока, признаки панкреатической гипертензии.
7. нормальный уровень СА 19-9.
8. эффект от терапии стероидами.

Список литературы:

1. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 4: 1010—1016.
2. Chen R.Y.M., Adams D.B. IgG4 Levels in non-Japanese patients with autoimmune sclerosing pancreatitis [letter]. N Engl J Med 2001; 346: 1919.

3. Cohen J.R., Kuchta N., Geller N. et al. Pancreaticoduodenectomy for benign disease. *Ann Surg* 1983; 197: 68—71.
4. Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W. et al. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1148—1154.
5. Ectors N., Maillet B., Aerts R. et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263—268.
6. Epstein O., Chapman R.W., Lake-Bakaar G. et al. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 1177—1182.
7. Furukawa N., Muranaka T., Yasumori K. et al. Autoimmune pancreatitis: Radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 880-883.
8. Fukumori K., Shakado S., Miyahara T. et al. Atypical manifestations of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female. *Intern Med* 2005; 44: 886-891.
9. Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C. et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 102(8),1646-1653 (2007).
10. Ghazale A.H., Chari S.T., Vege S.S. Update on the diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 10(2),115-121 (2008).
11. Kamisawa T., Satake K. Therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis. *Adv. Med. Sci.* 53(2),145-148 (2008).
12. Kim K.P, Kim M.H, Lee S.S, Seo D.W, Lee S.K. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity. *Gastroenterology* 126(4),1214 (2004).
13. Park D.H., Kim M.H., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* DOI: gut.2008.155853v1 (2009) (Epub ahead of print).
14. Sugumar A., Smyrk T.C., Takahashi N., Levy MJ, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). *Pancreas* 37(4),497-497 (2008).
15. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Клиническая гепатология и панкреатология. – Спб.: ВМедА, 1997. – 289 с.

Лекция 10. Иммунологические критерии аутоиммунных заболеваний ЖКТ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Авторы: Давыдова Н.И., Калинина Н.М., Бычкова Н.В., Васякина Л.И.

Иммунная система наряду с нервной и эндокринной относится к регуляторным системам, участвует в поддержании гомеостаза, используя с этой целью разнообразные и многочисленные механизмы, направленные на элиминацию генетически чужеродного антигенного материала, носителями которого являются бактерии, вирусы, простейшие, гельминты. Иммунная система также реагирует на агрессивное проникновение пищевых, ингаляционных и аппликаторных веществ из окружающей среды, т.е. на внешние факторы, преодолевшие барьерные ткани, внедрившиеся во внутреннюю среду организма и вступившие в молекулярные взаимодействия с клетками и/или веществами межклеточного матрикса.

Мишенями иммунной системы являются клетки организма, подвергшиеся мутации, функционально неполноценные, в том числе лимфоциты, «отработавшие» в иммунном ответе.

При аутоиммунных заболеваниях в результате нарушений центральных и периферических механизмов иммунологической толерантности, приобретения антигенами тканей такого свойства как иммуногенность, мишенями аутоагрессии становятся клетки организма, что приводит к нарушению морфологической целостности и/или функциональной полноценности ткани.

Превалирование клеточного или гуморального иммунного ответа зависит не только от антигена, но и определяется генетическим статусом организма. В настоящее время доказана связь аутоиммунных заболеваний с наследственной предрасположенностью, данные литературы подтверждают ассоциации аутоиммунных заболеваний с определенными антигенами системы HLA (HLA - антигены главного комплекса гистосовместимости). У пациентов с органоспецифическими и антирецепторными аутоиммунными заболеваниями часто определяются гены DR3B8 МНС (МНС - главный комплекс гистосовместимости). Особенно высокий риск связан с геном DR3, а HLAB8 находится с ним в неравновесном сцеплении. Антигены системы HLA непосредственно, в соответствии с особенностями своей структуры, контролируют межклеточные контакты лимфоцитов и участвуют в распознавании ими детерминант антигенов. Наличие определенного гена МНС предрасполагает к развитию аутоиммунного заболевания, но индуцирующим фактором часто выступает экзогенная антигенная провокация. В контексте определенных гликопротеидов – продуктов активации генов МНС – распознавание иммунной системой антигенных детерминант может быть затруднено, а аутоантиидиотипический ответ у носителей определенных генов МНС может носить гиперреактивный и дисрегулируемый характер. Нарушение ауто толерантности может развиваться вследствие недостаточной супрессии активности аутореактивных Т-хелперов, срыва их элиминации, кооперативного усиления ими активности аутореактивных клонов клеток-эффекторов, что

имеет место при дефиците супрессорных влияний, аномальной экспрессии антигенов HLA II класса на клетках, где она не наблюдается в норме, а также при спонтанной активации аутореактивных Т-хелперов. Второй механизм нарушения аутоотолерантности связан с прямой активацией В-клеток суперантигенами или поликлональными иммуностимуляторами, а также может реализоваться при различных формах перекрестной иммунореактивности, когда аутореактивный В-лимфоцит активируется не от специфического Т-хелпера, идиотипспецифического Т-хелпера или когда идиотипантиидиотипические антитела взаимодействуют с аутоантигеном.

Лимфоциты, как и другие клетки, происходящие из полипотентных гемопоэтических стволовых клеток, в процессе кроветворения проходят стадии дифференцировки, каждая из которых характеризуется экспрессией соответствующего набора антигенов, т.е. материальным субстратом, отражающим функциональную зрелость клетки. Последовательность смены фенотипа лимфоцитов в процессе дифференцировки в костном мозге, роль факторов локального микроокружения, а также дистантных факторов в настоящее время в полной мере не изучены. Особенностью лимфоцитов, в отличие от других клеток крови, процесс дифференцировки которых в костном мозге приводит к полной потере пролиферативного потенциала, является сохранение способности к пролиферации после миграции из костного мозга. Пути миграции В-, Т-, НК-клеток (НК-клетки – естественные (натуральные) киллеры) после того, как они покинули костный мозг, расходятся. Клетки каждой субпопуляции лимфоцитов направляются в периферические органы иммунной системы и тимус под контролем определенных рецепторов. Из клеток-предшественников Т-лимфоцитов, покинувших костный мозг, в тимус проникает не более 5%. Под влиянием клеточных и гуморальных факторов микроокружения эти клетки с фенотипом CD3–CD4–CD8– (CD – кластер дифференцировки) продолжают дифференцировку. Известно, что про-Т-клетки, из числа не преодолевших гематотимический барьер, мигрируют в селезенку, где могут дифференцироваться в НК-клетки. В постнатальном периоде в тимусе дифференцируются в основном Т-клетки, несущие рецептор TCR α/β -типа (TCR – Т-клеточный рецептор) (Мейл Д. и соавт., 2007). На стадии про-Т клеток гены α и β цепей не перестроены, только в небольшом количестве клеток определяется реаранжировка типа DJ гена V β . На стадии пре-Т1 происходит VDJ-перестройка этого гена, а также генов V γ и V δ . Факторы, обуславливающие включение процесса реаранжировки генов TCR, не установлены. На стадии пре-Т1 перестройка приводит к экспрессии полноценной β -цепи вместе с суррогатной α -цепью и белками CD3. Эти клетки, осуществляя реаранжировку и активацию V α -гена, становятся Т-клетками, экспрессирующими на мембране рецепторный комплекс α/β TCRCD3. Одновременно с формированием полноценного рецептора α/β на мембране тимоцитов увеличивается плотность молекул CD4 и CD8. Особенностью незрелых кортикальных тимоцитов является одновременная экспрессия корецепторов CD4 и CD8, на их мембране появляется характерный для этой стадии развития тимоцитов антиген CD1. Результатом положительной

селекции - взаимодействия тимоцитов с эпителиальными клетками, несущими на поверхности молекулы HLA II класса, является поддержание тех клонов тимоцитов, рецепторы которых обладают сродством к продуктам аутологичных генов MHC в сочетании с любыми антигенными пептидами. На этой стадии поддерживаются клоны, способные распознать как полностью аутологичные комбинации молекул HLA и пептидов, так и аутологичные молекулы HLA в комплексе с чужеродными пептидами. Отрицательная селекция осуществляется в мозговом слое и кортико-медулярной зоне тимуса в процессе взаимодействия с дендритными клетками с выраженной экспрессией молекул HLA I и II классов. В результате двух фаз отбора элиминируются клоны тимоцитов, которые несут рецепторы, специфичные к антигенам, не имеющим отношения к аутологичным антигенам HLA, а также к комплексам аутологичных антигенных пептидов с аутологичными молекулами HLA. И только клоны Т-клеток, несущие рецепторы к комплексам чужеродных антигенных пептидов с аутологичными молекулами HLA, поддерживаются отбором.

На этой стадии формируется другой тип гетерогенности лимфоцитов - субпопуляционный. Разделение Т-лимфоцитов на субпопуляции определяется характером распознавания антигенных пептидов. Т-клетки, распознающие комплекс антигенного пептида с продуктами генов MHC I класса, в функциональном отношении являются цитотоксическими Т-лимфоцитами, а Т-клетки, распознающие комплекс антигенного пептида с продуктами генов MHC II класса – хелперами.

Основой аутоотолерантности является селекция и элиминация аутореактивных клонов Т-лимфоцитов в тимусе. Как следствие нарушения процессов селекции количество «дубль-негативных» (CD4⁻CD8⁻) и «дубль-позитивных» (CD4⁺CD8⁺), т.е. низкодифференцированных Т-лимфоцитов в периферической крови может превышать нормативные значения, что, возможно, является предпосылкой развития аутоиммунных процессов. Анергию клонов аутореактивных Т-лимфоцитов обеспечивают периферические механизмы толерантности, включающие антиидиотипическую, антигенспецифическую и неспецифическую супрессию. Аутоотолерантность также обусловлена супрессией аутореактивных В-лимфоцитов антиидиотипическими иммуноглобулинами. Процессы дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов в тимусе на стадии CD3⁺CD4⁺CD8⁻ могут приводить не только к образованию Т-лимфоцитов, но и В-клеток, дендритных клеток тимуса, а также TNK-клеток (TNK-клетки – клетки с характеристиками Т-лимфоцитов и естественных киллеров).

В последнее время пристальное внимание уделяется регуляторным клеткам, которые обладают выраженной супрессорной активностью. Т-регуляторные клетки имеют фенотип CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD127^{dim-to-neg}FOXP3⁺CD45RO⁺CD95⁺. Исследования показали, что FOXP3, который кодирует фактор транскрипции скурфин (scurfin), является главным регулирующим геном для развития и функционирования CD4⁺CD25^{high} регуляторных Т-клеток. CD127 представляет из себя α-цепь гетеродимерного рецептора IL-7 (интерлейкин 7), состоящего из

CD127 и общей γ -цепи, которая представлена и у других рецепторов цитокинов (IL-2R, IL-4R, IL-9R, IL-15R, и IL-21R). CD127 экспрессируется на тимocyтах, Т- и В-предшественниках, зрелых Т- клетках, моноцитах и некоторых других лимфоидных и миелоидных клетках. Показано, что IL-7R играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т клеток.

Высокое содержание в периферической крови Т-регуляторных клеток наблюдается у пациентов с гиперреактивным иммунным ответом. Вероятно, такая ситуация отражает попытку иммунной системы ограничить избыточную активацию клеток. Снижение Т-регуляторных клеток в периферической крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями относится к числу неблагоприятных признаков и, вероятно, сопутствует обострению.

TNK в постнатальном периоде обнаруживаются в тимусе. Эти клетки также присутствуют в костном мозге, где они характеризуются многовариантностью и отличаются этим от TNK периферических органов. TNK обнаружены в печени, селезенке, лимфатических узлах, матке, кишечнике, перитонеальной жидкости, а также циркулируют в периферической крови, составляя в среднем от 4.4 до 8.8% лимфоцитов. Таким образом, среди клеток с естественной киллерной активностью у человека определенную долю составляют TNK, несущие одновременно как маркеры NK- (CD161, CD56), так и Т-клеток, в частности CD3, CD4, CD8. Экспрессия CD16 на мембранах TNK менее выражена, чем у NK, и чаще регистрируется у TCR α/β + клеток.

TNK характеризуются выраженной неоднородностью по маркерам Т-клеток: TCR α/β +/CD4+/CD8-, TCR α/β +/CD4-/CD8 $\alpha\alpha$ +, TCR α/β +/CD4-/CD8-, TCR γ/δ +/CD4-/CD8-. Участие TNK, инвариантных по структуре TCR, в процессе распознавания антигенов происходит только в случае присутствия антигенов в комплексе с особыми молекулами на поверхности антигенпрезентирующих клеток (CD1d - MHC-I-подобных белков, относящихся к категории CD1-антигенов), эти молекулы презентуют непептидные антигены исключительно TNK. Антиген CD1d выявлен на мембранах дендритных клеток, макрофагов, эпителиальных клетках тонкого кишечника, опухолевых клеток, в частности клетках аденокарциномы толстой кишки и на TNK, последние используют CD1d в аутокринной и/или паракринной регуляции своих функций. TNK характеризуются следующими признаками: реактивностью по отношению к CD1d и гликолипидным антигенам, инвариантностью V - цепи, экспрессией поверхностных маркеров Т-лимфоцитов и NK-клеток, наличием выраженной способности продуцировать цитокины. В зависимости от сочетания признаков, TNK дифференцируют на 3 категории: 1. классические (TCR α/β + клетки, проходящие дифференцировку в тимусе и наделенные признаками Т-лимфоцитов CD4+, CD8+, CD4+CD8+), 2. неклассические, у которых отсутствует реактивность к α -галактозилцерамиду, 3. TNK-подобные Т-лимфоциты, у которых маркеры Т- и NK-клеток не сочетаются с ведущим признаком - CD1d-рестрикцией (Т-лимфоциты, которые в условиях активации, в частности вирусами, могут приобретать способность к экспрессии маркеров NK).

Известно, что $TCR\alpha/\beta+/CD4+TNK$ продуцируют цитокины, характерные как для Th1 (Т-хелперы 1 типа), так и Th2 (Т-хелперы 2 типа): $IFN-\gamma$ (интерферон γ), $TNF-\alpha$ (фактор некроза опухоли α), $IL-4$ (интерлейкин 4), $IL-10$ (интерлейкин 10), $IL-13$ (интерлейкин 13), их секреция усиливается под действием антигена, причем синтез $IL-4$ опережает продукцию других цитокинов. Многочисленные данные подтверждают, что эта субпопуляция синтезирует цитокины в результате антигенной стимуляции через TCR, а не в ответ на цитокиновые воздействия.

$TCR\alpha/\beta+/CD4-/CD8-$ продуцируют цитокины только Th1: $IFN-\gamma$ и $TNF-\alpha$.

$TCR\alpha/\beta+/CD4-/CD8\alpha\alpha+ TNK$ не синтезируют $IL-4$, но их цитокиновый профиль включает $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$. Учитывая доказанную роль $IFN-\gamma$ в аутопрезентации, которая усиливается синергизмом $IFN-\gamma$ и $TNF-\alpha$, особый интерес представляет изучение этой популяции у пациентов с аутоиммунными процессами.

Натуральные киллерные клетки являются особой популяцией лимфоцитов, не экспрессирующих на поверхностной мембране специфических TCR в комплексе с CD3 (только ζ цепь), BCR (В-клеточный рецептор), представленных иммуноглобулинами, т.е. эти клетки не способны специфически взаимодействовать с антигенными детерминантами как экзо-, так и эндоантигенов, они осуществляют в организме неспецифическую иммунную защиту, являясь компонентом врожденного иммунитета.

Условно НК-клетки делят на две субпопуляции, которые отличаются по фенотипу и функциональным особенностям. Такое деление обусловлено уровнем экспрессии на поверхностной мембране антигенов CD56 и CD16. НК-клетки, характеризующиеся высоким уровнем экспрессии CD16 и низким уровнем CD56 ($CD16bright\ CD56dim$), составляют приблизительно 90%, преобладают в циркуляции, а также локализуются в красной пульпе селезенки. Лимфоциты с фенотипом $CD56bright\ CD16dim$ или $CD56bright\ CD16-$ локализуются в печени, слизистой оболочке матки, в децидуальной оболочке. В крови их содержание минимально.

Как уже говорилось, $CD56bright$ НК-клетки, характеризуются низким уровнем экспрессии CD16 или ее отсутствием. Эта субпопуляция составляет не более 10% от всех НК-клеток, циркулирующих в периферической крови, характеризуется высоким уровнем экспрессии высоко- и среднеаффинных рецепторов к $IL-2$ (интерлейкин 2) и отвечает на низкие дозы этого цитокина *in vitro*. Для НК-клеток $CD56bright$ характерны более высокие уровни продукции цитокинов в сравнении с другой субпопуляцией, имеющей низкую экспрессию CD56 ($CD56dim$), высокую плотность CD16, более значимый цитотоксический потенциал. Доказано, что самой высокой цитотоксической активностью характеризуются клетки, имеющие в покое фенотип $CD56dim$, низкий пролиферативный ответ и, по-видимому, являющиеся терминально дифференцированными.

Несмотря на разную локализацию и различия в уровне экспрессии молекул поверхностных мембран обе субпопуляции НК-клеток относятся к

эффекторным клеткам иммунной системы, осуществляющим киллинг клеток-мишеней. НК-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов, участвующих в межклеточных взаимодействиях и обеспечивающих развитие полноценного иммунного ответа, т.е. вторая важная функция этих клеток - регуляторная.

Первый активационный антиген, описанный на НК-клетках, - CD16 (низкоаффинный рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулинов класса IgG- Fc γ RIIA) (IgG - иммуноглобулин G) - трансмембранный гликопротеин, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов. Взаимодействие CD16 с моноклональными антителами или иммунными комплексами стимулирует цитотоксическую активность и синтез цитокинов НК-клетками. Этот процесс включает фосфорилирование последовательности аминокислот (ITAM - immunoreceptor tyrosine based activation motif), которые входят в состав полипептидных цепей, взаимодействующих с протеинтирозинкиназами цитозоля, что приводит к фосфорилированию тирозина в ITAM - биохимическая реакция, обеспечивающая трансдукцию сигнала. НК-клетки осуществляют антителоопосредованную цитотоксичность, при связывании рецептора CD16 с лигандом - Fc-фрагментом молекулы IgG, который открывается при образовании комплекса антиген/антитело.

Механизмы реализации цитотоксической активности и регуляторной функции НК клеток зависят от природы антигена, экспрессии клетками-мишенями антигенов HLA, а НК-клетками определенного рецепторного репертуара, а также от интегрального вектора супрессирующих и стимулирующих сигналов, от полноценности межклеточных контактов и спектра цитокинов, продуцируемых участвующими в иммунном ответе клетками. НК-клетки не реализуют цитотоксическую активность в отношении нормальных аутологичных клеток, но могут атаковать клетки с недостаточной экспрессией HLA-антигенов I класса. Рецепторы, специфичные к этим антигенам, являются клонально распределенными на НК, каждый клон НК-клеток экспрессирует в среднем 4-5 MHC-специфических ингибиторных рецепторов. Нарушение толерантности возможно при недостаточной экспрессии НК-клетками ингибиторного рецептора для предотвращения лизиса нормальной аутологичной клетки, или индуцированного ауто-HLA-молекулами клетки-мишени слабого запрещающего сигнала, или вследствие отсутствия ингибиторных рецепторов на НК-клетках к ауто-HLA-молекулам, из-за выхода НК-клеток из состояния анергии.

Натуральные киллерные клетки - клетки-эффекторы, участвующие не только в противоинфекционном ответе. Их роль в аутоагрессии обусловлена способностью реализовать специфическую антителозависимую цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням, антигены которых, приобретая свойства иммуногенности, запускают специфический иммунный ответ. Эта субпопуляция лимфоцитов может осуществлять киллинг клеток-мишеней, реализуя лиганд-рецепторный, перфорин-гранзим-опосредованный апоптоз. Доказаны способность НК-клеток активировать аутореактивные клоны В-лимфоцитов в отсутствие

антигена, влияние этих клеток на процессы положительной и отрицательной селекции в тимусе, целью которой является элиминация аутореактивных клонов, однако особенности этого влияния не до конца изучены.

В-лимфоциты - предшественники плазматических клеток, которые продуцируют антитела, в том числе аутоантитела - специфические маркеры аутоиммунных заболеваний. Участие аутоантител в патогенезе заболеваний реализуется в механизмах тканевой деструкции, которые опосредованы иммунными комплексами, специфической антителозависимой цитотоксичностью НК-клеток, стимуляцией циркулирующими иммунными комплексами, содержащими аутоантитела, гиперпродукции провоспалительных цитокинов INF- γ , TNF- α , IL-1 β (интерлейкин 1 β). В патогенезе аутоиммунных заболеваний В-лимфоциты могут участвовать, реализуя и антителонезависимые механизмы. Известно, что аутореактивные В-клоны могут появляться постнатально, в результате соматических мутаций, приобретать аутоиммунный потенциал при проникновении перекрестно-реагирующих экзогенных антигенов. Отсутствие сигналов от аутореактивных Т-хелперов, элиминация клонов, встречающихся с растворимыми аутоантигенами, анергия циркулирующих аутореактивных клонов под влиянием антиидиотипов и аутоантигенов обуславливают незначительные титры аутоантител, синтезируемые плазматическими клетками в норме. Иммуноглобулины сыворотки крови на 70-80% состоят из аутоантител, которые осуществляют иммунную регуляцию функций клеток организма, контролируя пролиферацию через рецепторы клеточной мембраны и регуляторные элементы хроматина. Относительно низкие титры аутоантител не вызывают повреждение собственных клеток.

В настоящее время среди В-клеток выделяют три основные субпопуляции, а именно: В-1, В-2 и В-клетки памяти. В-1 впервые идентифицированы как клетки эмбрионального происхождения, экспрессирующие пан-Т-клеточный мембранный гликопротеин CD5. Согласно литературным данным, в сравнении с В-2, В-1 клетки относительно длительно живущие, несут на своей поверхности низкоаффинный В-клеточный рецептор, преобладают в брюшной и плевральной полостях, а также в миндалинах.

Субпопуляцию В-1 клеток ассоциируют с продукцией аутоантител, в том числе и при аутоиммунной патологии. В-1 клетки ответственны за продукцию циркулирующих естественных антител, которые являются разновидностью аутореактивных антител. Естественные антитела полиспецифичны, составляют значительную часть аутореактивного репертуара, представлены разными субклассами иммуноглобулинов. Они связываются с низкой или умеренной аффинностью со структурно неоднородными эпитопами «чужих» или собственных антигенов, участвуя в защите от бактериальных патогенов при иммунном ответе, в распознавании аутоантигенов, в элиминации продуктов апоптоза. Естественные аутоантитела выявляются в крови у больных аутоиммунными заболеваниями в повышенных концентрациях без явлений деструкции тканей.

Значительное увеличение CD19+CD5+ В-клеток было отмечено у пациентов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, синдроме Шегрена, миастении, инсулин-зависимом диабете и тиреоидите Хашимото.

Иммунологическая толерантность поддерживается относительной изоляцией внетимических антигенов, отсутствием на соматических клетках в нормальных условиях антигенов HLA II класса, а также повышением порога активации аутореактивных клеток под влиянием цитокинов и гормонов. Высокие титры аутоантител, выявление аутореактивных Т-, В-лимфоцитов имеют место при аутоиммунном воспалении, механизм развития которого различный: цитотоксический, иммунокомплексный, ГЗТ-механизм (гиперчувствительность замедленного типа), с участием антителозависимой цитотоксичности. Антирецепторные антитела при взаимодействии с рецептором обычно вызывают дисрегуляторную аутоиммунную патологию.

Среди органоспецифических заболеваний аутоиммунной природы описаны заболевания желудочно-кишечного тракта, в их диагностике большое значение имеет определение специфических антител, концентрация которых, превышающая нормативное значение, может предшествовать появлению клинических симптомов.

Целиакия – аутоиммунное заболевание, при котором поражается желудочно-кишечный тракт, характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкого кишечника и как следствие морфологической деструкцией и нарушением функции.

Доказана генетическая предрасположенность к целиакии, наибольший риск связан со специфическими генетическими маркерами HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Для диагностики целиакии предложены серологические тесты. Они отличаются высокой чувствительностью и специфичностью. Лучшим из доступных тестов является определение аутоантител класса А к тканевой трансглутаминазе. В настоящее время определение антиаглиадиновых антител вследствие низкой чувствительности и специфичности используемых тест-систем рекомендуется только в комплексе с исследованием антител к тканевой трансглутаминазе. При согласующейся положительной серологии и результатах биопсии может быть установлен предположительный диагноз целиакии. Окончательный диагноз устанавливается на основании исчезновения симптомов при безглюдиновой диете.

Наличие клинических симптомов при отрицательных результатах серологического исследования может иметь место у пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина А. В таком случае рекомендовано определение антител к тканевой трансглутаминазе класса G. Для диагностики целиакии может быть рекомендовано выявление генетических маркеров (DQ2 и/или DQ8) ввиду их высокой прогностической значимости (97% - у больных целиакией против 40% в общей популяции). В случае «ложнонегативного» результата серологического обследования данные биопсии слизистой тонкого кишечника будут решающими.

Второй группой антител, которые используются в диагностике аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, являются ANCA. ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела - антитела, специфичные к цитоплазматическим антигенам гранулоцитов и моноцитов. Классическими методами определения ANCA являются иммунофлуоресцентные методы. Методом непрямой иммунофлуоресценции выявлены 2 основные типа свечения:

- цитоплазматический (с-ANCA) тип свечения,
- перинуклеарный (р-ANCA) тип свечения.

Идентифицированы основные антигены для с-ANCA и р-ANCA. В 80-90% антигеном-мишенью для с-ANCA является протеиназа 3 (PR3)-сериновая протеаза из α -гранул нейтрофилов, в 10-20% эти антитела направлены к другим белкам.

р-ANCA образуются к антигенам - положительно заряженным перинуклеарным белкам.

В 90% случаев р-ANCA антитела направлены против миелопероксидазы (MPO), локализованной в гранулах нейтрофильных гранулоцитов, в 10% выявляют антитела к следующим антигенам: лактоферрину, эластазе, катепсину G и лизоциму. Однако, иммунофлуоресцентный метод не позволяет дифференцировать гранулоцитспецифические антинуклеарные антитела (GS-ANA). При выявлении р-ANCA рекомендовано подтверждение полученных результатов методом ИФА (иммуноферментный анализ), который обладает более высокой специфичностью и воспроизводимостью.

Анти-PR3 антитела коррелируют с клиническим статусом больного, снижаются при терапии, в ремиссию могут отсутствовать. Анти-MPO антитела также коррелируют с клиническим статусом, они всегда выше в активную фазу болезни и не исчезают в ремиссию.

Показанием к определению специфических ANCA являются такие аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта, как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.

В развитии аутоиммунного гепатита имеет значение генетическая предрасположенность к аутоиммунному ответу, поэтому выявление в генотипе генов HLAB8,DR3,DR4 настораживает в плане аутоиммунного характера воспаления. Определение комплекса аутоантител, к числу которых относятся антитела класса G анти-SLA/LP позволяет подтвердить это предположение. Ранее было высказано мнение, что антиген SLA (растворимый антиген печени/печеночно-панкреатический антиген) идентичен цитокератинам печени 8 и 18 или ферменту глутатион-S-трансферазе. В настоящее время известно, что антиген-мишень SLA/LP является цитоплазматической молекулой, участвующей в регуляции биосинтеза белка, ассоциированного с супрессором кодона UGA тРНК (тРНК - транспортная рибонуклеиновая кислота).

Помимо антител к SLA/LP, с аутоиммунным гепатитом ассоциированы антитела к ядрам клеток (ANA), нативной ДНК, гладко-мышечной ткани (SMA с наиболее важным антигеном-мишенью F-актином), печеночно-почечным микросомам (LKM-1, антиген-мишень – цитохром P450IID6) и гранулоцитам

(pANCA). Антитела SLA/LP, по-видимому, имеют наибольшую диагностическую достоверность среди всех аутоантител, синтезируемых при аутоиммунном гепатите. В сыворотке пациентов могут обнаруживаться только антитела к SLA/LP или в сочетании с другими аутоантителами. Антитела к SLA/LP встречаются у 10-30% больных с аутоиммунным гепатитом, каждый положительный результат свидетельствует о заболевании аутоиммунным гепатитом (при условии, что имеются соответствующие клинические симптомы). У многих пациентов с гепатитом выявление в сыворотке аутоантител SLA/LP позволяет доказать наличие аутоиммунного воспаления.

Аутоантитела к ядрам клеток и гладким мышцам также часто выявляются при аутоиммунных гепатитах, но встречаются также и у 10-20% пациентов с другими заболеваниями. Аутоантитела к LKM-1 обнаружены только у 1 % взрослых с аутоиммунным гепатитом, но у детей они встречаются значительно чаще.

При первичном билиарном циррозе, протекающем в виде негнойного деструктивного воспалительного процесса в желчных протоках (хроническом негнойном деструктивном холангите), характерным является обнаружение в сыворотке крови аутоантител к митохондриальной фракции M2 (AMA M2) и к кислому белку SP100. Примерно у 10-15% пациентов с первичным билиарным циррозом процесс приобретает черты аутоиммунного, что подтверждается обнаружением аутоантител других специфичностей, в частности антител SLA/LP.

Антитела к α и β субъединицам H^+/K^+ -АТФазы париетальных клеток желудка выявляются при пернициозной анемии - конечной стадии хронического атрофического гастрита типа А. Причиной пернициозной анемии является дефицит витамина В12, приводящий к нарушению синтеза ДНК, и, как следствие, к функциональным и морфологическим нарушениям эритроцитов и их предшественников.

Аутоантитела к париетальным клеткам выявляют у 80-90% пациентов с пернициозной анемией, у 50% пациентов с атрофическим гастритом без пернициозной анемии. Аутоантитела этой специфичности часто встречаются у пациентов с другими органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, такими как диабет первого типа, аутоиммунный тиреозит, первичная болезнь Аддисона.

Определение антител к париетальным клеткам менее специфично для пернициозной анемии, чем исследование антител к внутреннему фактору – гликопротеину, который синтезируется исключительно париетальными клетками желудка. Он необходим для транспорта и всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике. Существует два типа антител к внутреннему фактору: антитела I типа блокируют кобаламин-связывающий сайт на молекуле внутреннего фактора, предотвращая связывание витамина; антитела II типа блокируют сайт, участвующий в связывании комплекса внутренний фактор-кобаламин с рецепторами кишечника. Негативный результат действия антител к внутреннему фактору в обоих случаях – отсутствие всасывания кобаламина в кишечнике. Антитела к внутреннему фактору выявляются у 50-70% пациентов

с пернициозной анемией и являются высокоспецифичными. Однако антитела к внутреннему фактору могут присутствовать у 3-6% людей с гипертиреозом, сахарным диабетом I типа.

Из 234 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с заболеваниями желудочно-кишечного тракта у 67 выявлены антитела к антигенам париетальных клеток желудка, что составило 29%. Из 79 ликвидаторов у 5 были выявлены повышенные уровни антител к глиадину классов А и G, у 23-х пациентов (29%) повышен уровень антител к глиадину класса А, у 10 (12,7%) – класса G, антитела к транскглутаминазе класса А были выявлены у 2-х пациентов (2,5%), класса G – у 10 человек (12,7%).

Аутоиммунный панкреатит – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, однако, в литературе отсутствуют данные о специфических иммунологических критериях, подтверждающих аутоиммунный характер воспаления. Иммунологические показатели, определяемые в комплексе с клиническими, биохимическими, рентгенологическими данными обследования пациентов, относятся к косвенным признакам, совокупность которых свидетельствует о нарушении аутоотолерантности. Механизмы срыва иммунологической толерантности различны: следствием нарушения центральных механизмов становления иммунологической толерантности – процессов селекции – является появление в крови увеличенного количества аутореактивных клонов Т-хелперов, В-лимфоцитов, периферических механизмов – недостаточность супрессорных влияний при иммунном ответе. Процессы дифференцировки и апоптоза лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза продолжают изучаться, среди Т-лимфоцитов с фенотипом «дубль-негативных» и «дубль-позитивных» – клеток, т.е. низкодифференцированных, незрелых Т-клеток высока вероятность присутствия аутореактивных клонов. Повышение в крови уровня этих незрелых Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов, рассматривается как условия развития аутоагрессии.

К периферическим гуморальным показателям аутоиммунного процесса относятся повышенные уровни интерлейкина 6 – цитокина, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, интерферона γ – фактора, влияющего на аутопрезентацию антигенов собственной ткани, в т.ч. поджелудочной железы. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются сниженные уровни синтеза и продукции TGF- β (трансформирующий фактор роста β) и интерлейкина 10 (И-10) – противовоспалительных цитокинов.

В зарубежной литературе приводится комплекс иммунологических показателей, подтверждающий аутоиммунный характер воспаления в поджелудочной железе, включающий показатели как системного, так и местного иммунитета. К системным относятся повышенные уровни в сыворотке крови γ -фракции, иммуноглобулина G и субкласса иммуноглобулина G4. Показателями топического воспаления при аутоиммунном панкреатите по данным зарубежных авторов являются лимфоплазматическая инфильтрация поджелудочной железы, особенно в области протока, наличие в инфильтрате

плазматических клеток, экспрессирующих G4, субпопуляции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR. Обнаружение в инфильтрированной стенке протока железы собственных клеток, экспрессирующих HLA DR, является общепринятым критерием аутопрезентации, особенно в сочетании с высокой продукцией интерферона γ .

За 2008-2009г.г. во ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России проведено иммунологическое обследование 70 ликвидаторов. Не выявлено изменений количественных характеристик зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127-), TNK-клеток (CD3+CD(16+56)+), В-лимфоцитов (CD19+) и NK-клеток (CD3-CD(16+56)+), а также активированных NK-клеток (CD3-CD8+) при сопоставлении с показателями популяционной нормы. Иммунорегуляторный индекс превышал референтные значения ($1,9 \pm 0,1$). Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25 – маркер ранней активации ($11,8\% \pm 0,6$), количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) ($6,6\% \pm 0,4$), активированных NK-клеток (CD(16+56)+HLADR+) ($1,4\% \pm 0,1$) было выше референтных значений. Количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов – низкодифференцированных клеток – приближалось к верхней границе популяционной нормы (таблица). Количество аутореактивных В-1 лимфоцитов (CD19+CD5+) превышало границы популяционной нормы и сочеталось с высокими уровнями спонтанной продукции интерлейкина 6, спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерферона γ , значительно превышающими эти показатели у здоровых лиц (таблица). Обострение хронического панкреатита подтверждал высокий – в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы – уровень секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови, являющийся фактором местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в два раза верхнюю границу нормы, а концентрация аутоантител к париетальным клеткам желудка – практически в три раза (таблица).

Полученные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного 2 типа ответа, т.е. подтверждают обострение хронического воспалительного процесса на момент обследования.

Для углубленного анализа полученных данных все обследованные ликвидаторы были распределены на две группы: I – ликвидаторы, у которых хронический панкреатит сочетался с сахарным диабетом ($n=23$), II – ликвидаторы с обострением хронического панкреатита без сахарного диабета ($n=47$).

Сравнение изученных иммунологических параметров выявило достоверное увеличение спонтанной продукции интерлейкина 6 во II-ой группе (таблица). Группа ликвидаторов, у которых хронический панкреатит сочетался с сахарным диабетом, характеризовалась уровнями интерлейкина 6 в сыворотке, спонтанной продукцией интерферона γ , превышающими нормативные значения, тогда как во II-ой группе отмечался повышенный уровень интерферона γ в сыворотке (таблица). Содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLADR+) в периферической крови в обеих группах

превышало нормативные значения, однако достоверной разницы между группами не выявлено.

Таблица 1

Некоторые иммунологические показатели в общей группе ликвидаторов с хроническим панкреатитом (О), а также в подгруппах с отсутствием (II) и наличием сахарного диабета (I) в сравнении с популяционной нормой

Показатели	О (n=70)	I (n=23)	II (n=47)	Референт- ный интервал
Интерлейкин 6 спонтанная продукция (пг/мл)	90±65	7,3±5,3 *	120±88 *	0-50
Интерлейкин 6 в сыворотке крови (пг/мл)	47±12	59,3±42,3	42,3±9,7	0-50
Интерферон γ спонтанная продукция (пг/мл)	61±14	95±21	49±16	0-50
Интерферон γ в сыворотке крови (пг/мл)	85±34	45±11	100±45	0-50
CD4+CD8+, %	1,3±0,2	0,9±0,2 *	1,4±0,2 *	0,1-1,5
CD19+CD5+CD27+, %	0,52±0,07	0,33±0,08 *	0,61±0,09 *	0-1,3
CD19+CD5+, %	3,0±0,3	3,5±0,7	2,7±0,3	0-2
Антитела к париетальным клеткам (ед/мл)	29±21	79,4±46,9 *	9,6±4,0 *	0-10
Антиглиадиновые антитела IgA (ед/мл)	8,7±1,8	3,2±0,8 *	11,1±2,2 *	0-12
Антиглиадиновые антитела IgG (ед/мл)	9,3±2,	4,0±1,7 *	11,6±2,5 *	0-12
Иммуноглобулин E (Ке/л)	234±40	272±75	213±47	20-100
Секреторный иммуноглобулин A (мкг/мл)	5,6±0,6	4,9±0,9	6,1±0,9	1,5-3

* - $p < 0,05$ между I и II группами, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни

Относительное и абсолютное количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), аутореактивных клонов В-клеток памяти во II-ой группе было достоверно выше, чем у ликвидаторов I группы (таблица).

Количество активированных НК-клеток во II-ой группе ликвидаторов превышало данный показатель у пациентов I-ой группы, однако различия не достоверны.

Показатели секреторного иммуноглобулина A и общего иммуноглобулина E превышали границу популяционной нормы в обеих группах. В группе ликвидаторов без сахарного диабета достоверно повышены уровни антиглиадиновых антител класса A и G по сравнению с I-ой группой. В группе пациентов с панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка был достоверно выше, чем во II-ой группе и значимо превышал референтные значения (таблица).

Итак, обострение хронического панкреатита у пациентов II группы сопровождалось достоверным увеличением низкодифференцированных «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов, аутореактивных В-клеток памяти в периферической крови по сравнению с I-ой группой. В обеих группах достоверно увеличено количество активированных Т- и НК-клеток, повышены уровни интерлейкина 6 и интерферона γ , секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина Е.

О поликлональной активации иммунной системы свидетельствует выявленный в I-ой группе ликвидаторов значимо увеличенный уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка. Во II-ой группе данный показатель и содержание аутоантител к глиадину соответствовали верхней границе нормы.

Таким образом, ввиду отсутствия специфических иммунологических критериев диагностики аутоиммунного панкреатита особое значение приобретает исследование комплекса иммунологических показателей, свидетельствующих о срыве центральных и периферических механизмов иммунологической толерантности, а именно: аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, аутоантител разных специфичностей, интерферона γ и интерлейкина 6. Для подтверждения аутоиммунной природы хронического панкреатита при динамическом наблюдении за этими пациентами целесообразно определение в сыворотке крови субкласса G4 , специфических антител к антигенам поджелудочной железы.

Список литературы:

1. Евстратова И.В. В-1-лимфоциты: физиология, функции, популяционная гетерогенность.// Иммунология. - 2004г.- Т25,№1.-С.46-56.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. - С-Пб., «ЭЛСБИ-СПб». – 2001. - 618 с.
3. Клиническая ревматология под редакцией В.И.Мазурова. /С-Пб, Фолиант. – 2005. - 514с.
4. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология./ Москва, «Логосфера». – 2007. - 555 с.
5. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров./ Москва, Медицина-Здоровье. – 2005. -С.455.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии/Москва, Медицина. – 1999. – 666с.
7. Baecher-Allan C., Brown J. A., Freeman G. J., Haler D. A. CD4+CD25^{high} regulatory cells in human peripheral blood. /The Journal of Immunology. -2001.- Vol.167, - P.1245-1253.
8. Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A. MHC class II expression identifies functionally distinct human regulatory T cells./J.Immunology.-2006.176(8).4622-4631.
9. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. /Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. // World J. of Gastroenterology. – 2008. – Vol.14,№32. – P.4992-4994.
10. Macardle P.J., Weedon H., Fusco M. The antigen receptor complex on cord B lymphocytes./ Immunology. - 1997. - Vol.90,-P.376-382.

11. Okazaki K. Autoimmune Pancreatitis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings and Treatment. The Japanese Experience. / *Jop. J Pancreas.* – 2005. – Vol.6, suppl.1. – P.89-96.
12. Savitsky D., Calame K. B-1 B lymphocytes require Blimp-1 for immunoglobulin secretion. / *J. Exp. Med.* 2006. Vol.203, -P.2305-2314.
13. Sugumar A., Shari S. Autoimmune pancreatitis: An Update. / *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.* -2009.- 3(4).
14. Suzuki N., Sakane T., Engleman E.G. Anti-DNA antibody production by CD5+ and CD5-B cells of patients with systemic lupus erythematosus. / *J. Clin. Invest.* 1990.- 85(1) ,P. 238-247.
15. Taguchi M., Aridome G., Abbe S., Kume K. et al. / Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract. // *World J. of Gastroenterology.* – 2005. – Vol.11, N35. – P.5577-5581.
16. Yamamura T., Sakuishi K., Illes Z., Miyake S. Understanding the behavior of invariant NKT cells in autoimmune diseases. / *J. Neuroimmunol.* – 2007. – Vol.191, N1-2. – P.8-15.
17. Zhang L, Notohara K, Levy M.J, Chari S.T, Smyrk T.C. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. // *Mod. Pathol.* – 2007. – Vol.20, N1, – P.23-28.

Лекция 11. Особенности бронхолегочной патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки

Авторы: Кузьев А.И., Комлев А.Д., Ласкин Г.М., Кузенкова В.Е., Колосова М.В.

Проблема морфологических и функциональных изменений органов дыхания при облучении сложна и многообразна. Известно, что для изолированного внешнего гамма-воздействия в высоких дозах (помимо нарушения кроветворной функции и развития геморрагического синдрома) типичны нарушения дыхания, гипоксия тканей, уменьшение функциональной остаточной емкости легких и уменьшение бронхиального сопротивления при развитии фиброза лёгких. По всей видимости, эти эффекты обусловлены угнетением тканевых обменных процессов за счет подавления активности окислительно-восстановительных ферментов.

По данным А.К. Гуськовой (1987) к ранним лучевым реакциям системы дыхания у ликвидаторов при очень высоких дозах облучения относится острый радиационный интерстициальный пульмонит, представляющий отдельную клиническую форму, ведущим патоморфологическим признаком которой является интерстициальный отек без признаков деструкции слизистой трахеи и бронхов, и быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, которая приводит к летальному исходу от гипоксемии в течение 2-3 суток.

Патоморфологические изменения у лиц, подвергшихся общему внешнему гамма- и бета- облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС и погибших от острой лучевой болезни (ОЛБ), характеризовались как инфекционными осложнениями ОЛБ, так и морфологическими признаками респираторного дистресс синдрома взрослых (РДСВ).

Предполагается, что в запуске патологического процесса при радиационном поражении участвует как эндотелиоциты легочных капилляров, так и альвеолоциты I и II типов. Характерной является воспалительная реакция в виде увеличения числа мононуклеаров (лимфоциты, макрофаги) и отдельных полинуклеарных клеточных элементов в интерстиции альвеол и вокруг сосудов.

Следует отметить, что отличительной чертой аварии на Чернобыльской АЭС было преимущественно воздействие внешнего облучения, но в начальный период после аварии имело место и ингаляционное поступление радионуклидов. Метеоусловия, сложившиеся после аварии (сухая, жаркая погода) и высокая запыленность мест проведения аварийных работ, способствовали тому, что радиоактивные вещества попадали в легкие как в виде аэрозолей, так и на поверхности частиц пыли. Большое значение имело несовершенство средств защиты органов дыхания.

Предполагается, что в первые дни после аварии эффективная эквивалентная доза за счет ингаляции выпавших на местность радионуклидов при самых неблагоприятных условиях могла составить более половины суммарной дозы от всех радиационных факторов. В дальнейшем значимость этого пути облучения значительно снижается. Известно, что доза внутреннего

облучения при ингаляционном пути поступления определяется временем пребывания частицы в легких, которое, в свою очередь, зависит от ее размеров и физико-химических свойств. Частицы размером 1-3 мкм способны достигать альвеол, 3-10 мкм - бронхиол, 10-30 мкм - оседают в бронхах, а 30-50 мкм и более - в трахее и носоглотке. При аварии на ЧАЭС основная масса радиоактивных аэрозолей была представлена мелкодисперсной фракцией, способной проникать в легкие вплоть до альвеол.

Кинетика радионуклидов, осевших в трахеобронхиальном дереве и альвеолах, зависит от их растворимости в биологических средах. Определенная часть радиоактивных веществ, в особенности из верхних отделов респираторного тракта, со слизью выводится из дыхательных путей и заглатывается, другая попадает в кровоток, а оставшаяся аккумулируется в региональных лимфатических узлах и интерстиции легких. При определении в 1986-87 годах уровней внутреннего облучения у участников ЛПА на ЧАЭС за счет ингаляционного поступления была установлена ведущая роль трансураниевых элементов в формировании доз внутреннего облучения.

Таким образом, следует полагать, что у лиц, принимавших участие в ЛПА на ЧАЭС, возможен заметный вклад радиационного фактора в формировании бронхолегочной патологии. Вместе с тем вопрос о роли легких в депонировании радионуклидов окончательно не решен. В этой связи важным представляется факт обнаружения методом рентгеноспектрального микроанализа в ткани легкого и альвеолярных макрофагах (АМ) участников ЛПА в отдаленные сроки после аварии широкого спектра элементов, входящих в состав ядерного топлива, использовавшегося на ЧАЭС, и составляющих активную часть труднорастворимых частиц. Они включают в себя изотопы Pu, Np, Ra, Am, Pa, Fr, Sr, Rb, Sb. Кроме того, в АМ выявлены элементы, входящие в конструктивные материалы станции. Обнаружение таких биомаркеров, как церий и цирконий, являлось подтверждением присутствия на станции и участие в спасательных работах. Эти элементы были обнаружены в 40% исследуемых альвеолярных макрофагах. Подтверждением определенной роли радиационного фактора в патогенезе болезней органов дыхания у ликвидаторов является обнаружение в образцах плазмы крови и бронхоальвеолярных смывах радиационно-индуцированных свободнорадикальных продуктов из класса меланинсодержащих соединений. Примечательно, что основным местом локализации этих веществ являются легкие, а их концентрация зависит от времени пребывания ликвидатора на промплощадке IV энергоблока ЧАЭС.

Течение и клинические проявления воздействия малых доз радиации в отдаленном периоде значительно отличаются от острой ситуации. Высокие компенсаторно-приспособительные реакции легких приводят с течением времени к исчезновению ряда симптомов, характерных для острого состояния, а истощение адаптационных механизмов и наличие сопутствующих заболеваний - к появлению неспецифических проявлений, в частности склонности к рецидивирующим инфекционным заболеваниям дыхательных путей, резистентной к проводимой антибиотикотерапии.

При рассмотрении механизмов формирования нарушений дыхательной системы у ликвидаторов необходимо учитывать суммирование эффектов общего облучения и местного воздействия радионуклидов при ингаляционном пути поступления. В экспериментальных исследованиях было показано, что при изолированной ингаляции радионуклида плутония-239 первичным и ведущим синдромом является дыхательная недостаточность, степень которой коррелирует с введенным количеством радионуклида. При сочетании внешнего воздействия гамма-излучения с ингаляцией ^{239}Pu (по сравнению с результатами раздельного воздействия) отмечалось снижение выраженности отдельных симптомов, однако быстрее снижалась масса тела, нарастал объем внеклеточной жидкости, что свидетельствовало об утяжелении общего течения процесса.

В ходе многочисленных проведенных исследований в органах дыхания ликвидаторов были выявлены функциональные и морфологические изменения. Характерной особенностью патоморфологической картины в бронхах в отдаленном после аварии периоде (по данным фибробронхоскопии) являлось развитие атрофии слизистой оболочки, фиброзирование мелких бронхов у 80 % обследованных; в 12,5% случаев отмечались гиперпластические изменения и в 7,5% - их сочетание. По данным ряда авторов, в бронхах присутствовали признаки альтерации эпителия, вакуолизации цитоплазмы, кристаллизации митохондрий, парциального лизиса. Отмечен периваскулярный фиброз и стаз форменных элементов; базальная мембрана эпителия выглядела многослойной. Изменения микроструктуры также проявлялись нарушением мукоцилиарного аппарата, дисплазией, метаплазией и десквамацией эпителия, склерозированием слизистого и субмукозного слоев, признаками вялотекущего воспаления. Характерной чертой бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов (как курильщиков, так и некурильщиков) было увеличенное количество малых альвеолярных макрофагов с большими, темными включениями в цитоплазме.

При рентгенологическом обследовании ликвидаторов, до момента работы на ЧАЭС бывших практически здоровыми, у 60% определялись признаки диффузного пневмофиброза и эмфиземы легких различной степени выраженности, сопровождавшиеся усилением и деформацией легочного рисунка, повышенной прозрачностью легочной ткани, ограничением подвижности диафрагмы и уплощением ее куполов. Отмечены плевральные наложения: облитерация синусов, плевральные спайки.

Несомненный интерес представляют особенности патологии легких у курящих ликвидаторов. Так, установлено, что у курящих участников ЛПА на ЧАЭС имеются изменения, которые не встречаются у обычных курильщиков. В легочной паренхиме у них существенно больше нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, чем у некурящих ликвидаторов, но их жизнеспособность и локомоторная активность резко снижены. При морфометрических исследованиях были выявлены значительные изменения: более 40% альвеолярных макрофагов содержали фаголизосомы с инородными частицами, объемная плотность их составляла до 40% площади цитоплазмы. Большинство макрофагов с темными включениями имели гиперхромную цитоплазму.

Абсолютное количество альвеолярных макрофагов различной формы, а также нейтрофилов у ликвидаторов курильщиков было выше, чем у ликвидаторов некурильщиков, и в бронхоальвеолярном содержимом пациентов групп сравнения (А.Г. Чучалин).

Следует отметить, что проблема последствий курения у ликвидаторов требует дальнейшего изучения, особенно в плане сравнения особенностей вентиляционной и диффузионной способности легких у курящих и некурящих ликвидаторов, а также по сравнению с контролем, а также степень их нарушения в зависимости от стажа и интенсивности курения.

По мнению А.Г. Чучалина и соавторов (1996), характерной особенностью патофизиологических изменений в легких у ликвидаторов является преобладание легочной недостаточности с нарушением диффузионной способности. Обнаруженные расстройства диффузионной способности легких у ликвидаторов отражают процесс интерстициального фиброза, выявленного методами функциональной диагностики и не всегда имеющего отчетливые рентгенологические проявления.

Известно, что для ингаляции слаборастворимых соединений радионуклидов характерно развитие длительной лимфопении, обусловленной прямым радиоактивным воздействием в легких на циркулирующие лимфоциты. При обострениях заболевания у этого контингента наблюдается выраженный вторичный иммунодефицит по клеточному типу, дисбаланс клеточных популяций, повышение количества циркулирующих иммунных комплексов, дисиммуноглобулинемия.

При изучении состояния местного иммунитета у ликвидаторов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких было обнаружено выраженное угнетение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, повышение их способности к продукции активных форм кислорода с одновременным снижением резервных возможностей клеток на фоне угнетения антиоксидантных систем. Следствием указанных нарушений является формирование хронического инфекционного процесса, бронхиальной обструкции, фиброза и эмфиземы лёгких.

В основе изменения эластических свойств лёгких, развития пневмонитов и фиброза легких, по мнению Ю.И. Москалева (1991), лежит повреждение пневмоцитов II типа и эндотелиальных клеток сосудов, составляющих около 50% всех клеток легких, а также альвеолярных макрофагов.

Используя комплекс методов исследования, можно выявить ранние признаки этих изменений. Морфологические исследования позволяют выявлять фиброз на более раннем этапе, чем рентгенологические исследования.

Из функциональных методов исследования наиболее информативными являются бодиплетизмография и оценка диффузионной способности легких.

Таким образом, период работ по ликвидации последствий аварии по мнению В.Р. Гофмана и др. (1995) чаще всего имели место локальное неспецифическое поражение верхних дыхательных путей, снижение неспецифической резистентности, изменение иммунного статуса и, как следствие, обострение хронической патологии верхних дыхательных путей и

развитие воспалительных процессов, связанных с нисходящей инфекцией и накоплением инородных пылевых частиц. Установлено, что у ликвидаторов развивалась своеобразная картина поражения бронхолегочной системы: острое ингаляционное поражение верхних дыхательных путей во время пребывания на ЧАЭС и далее - развитие прогрессирующего заболевания органов дыхания с четкими морфологическими и функциональными особенностями, которые мы разделили на ниже описанные группы.

На основании установления сочетания ингаляционного поступления радионуклидов, обнаружения «горячих частиц» в легких ликвидаторов в поздние сроки после аварии, а также особенностей формирования и течения бронхолегочной патологии А.Г. Чучалиным (1995) был предложен термин «ингаляционная радионуклидная пневмопатия». Правомерность такого суждения оспаривалось некоторыми клиническими радиологами в связи с рядом обстоятельств: невозможностью расчета тканевой дозы облучения, немногочисленностью подобного рода исследований, а также достаточно высокой радиорезистентностью легких. А также непониманием, по какой причине «горячие частицы» персистируют в легочных макрофагах в течение многих лет, а не элиминируются естественным путем.

Существуют три биологических механизма удаления пыли: элиминация, ретенция и иммобилизация. Та часть пыли, которая не удалась с помощью мукоцилиарного клиренса, поглощается молодыми макрофагами, мигрировавшими в альвеолярное пространство. Возможно, именно этим можно объяснить позднее обнаружение «чернобыльской пыли» в АМ ликвидаторов.

В отдельных морфологических исследованиях элементы пыли удалось обнаружить в лимфатических узлах, скорее всего за счет ретенции этих элементов через лимфатическую систему, которая очень хорошо развита в легких. Кроме того, в межуточной ткани легких были обнаружены глыбчато расположенные элементы пыли, закрытые своеобразным панцирем, состоящим из солей кальция в результате процесса иммобилизации. Биологически сущность последнего состоит в исключении влияния инородного тела в том случае, когда его не удалось элиминировать, или же осуществить ретенцию.

Все три защитных биологических механизма можно было проследить при проникновении «чернобыльской пыли» в легкие ликвидаторов. Таким образом, высокая заболеваемость и клиничко-патогенетические особенности хронических болезней органов дыхания у ликвидаторов позволяют считать радиационный фактор, несомненно, причастным к их развитию.

Одной из важных научных проблем является выявление связей между полученным во время восстановительных работ радиоактивным облучением и канцерогенезом в легких у ликвидаторов в отдаленном периоде после аварии. В работе А.К. Гуськовой (1993) установлена несомненная связь между развившимся раком легкого на фоне прогрессирующего с первых недель работы на ЧАЭС деструктивного осложненного бронхита у 2-х ликвидаторов, находившихся там в 1986 году. Однако решение проблемы онкогенеза у ликвидаторов требует многочисленных дополнительных исследований, в первую очередь, связанных с длительным наблюдением исследуемого

контингента и использованием онкогенов для ранней диагностики рака легких. Имеющиеся работы дают тревожный прогноз по ожидаемому росту рака лёгких у людей, подвергшихся наиболее активному воздействию агрессивной «чернобыльской пыли».

Некоторые особенности бронхолегочной патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (в отдаленные сроки после аварии)

В период с 2007 по 2009 год нами были обследованы 170 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в возрасте от 45 до 66 лет (47 из общего числа прошли повторное стационарное обследование). Обследованные мужчины составили 93%. Средний возраст - $52,5 \pm 0,1$ лет. Все пациенты не считали себя больными хронической легочной патологией до участия в ликвидации аварии, но в период обследования все предъявляли жалобы, предполагающие у них наличие хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), 80% обследованных были курильщиками (среднее количество пачек/лет – $31,1 \pm 5,3$), у 50% при рентгенологическом исследовании были выявлены следы ранее перенесенного туберкулеза легких (время заболевания удалось анамнестически уточнить только у 11 % из них).

Если на ранних этапах ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в качестве основных вариантов радиационного поражения дыхательной системы у ликвидаторов наблюдались острые пневмониты (альвеолиты) и острые поражения бронхов (радиационные бронхиолиты), то на отдаленных этапах, после участия в ликвидации аварии, большинство исследователей обращают внимание на формирование у людей данной группы диффузных, интерстициальных пневмофиброзов и хронических фиброзирующих бронхиолитов, основными клиническими проявлениями которых являются одышка, мало значимый кашель и клинические проявления хронического легочного сердца.

Фиброзирование – конечный результат процесса заживления поврежденных радиацией тканей и органов. Сущность фиброзирования заключается в разрастании соединительной ткани на месте повреждения, причем соединительная ткань, как правило, бывает избыточно развита или замещает паренхиму лёгких.

В легких диффузный фиброз развивается не только при радиационном воздействии, но и в случае ранее перенесенного туберкулезного процесса, фиброзирующего альвеолита, пневмокониозов, хронической обструктивной болезни легких и других диссеменированных поражений легких, и может приводить к тяжелым нарушениям вентиляции и дыхательной недостаточности.

Процесс заживления и фиброза в значительной степени зависит от воздействия различных местных и системных влияний. Самой частой причиной фиброза является хроническое воспаление, например вследствие радиационного воздействия.

Фиброз развивается только после неоангиогенеза, миграции и пролиферации фибробластов, образования межклеточного матрикса и созревания фиброзной ткани.

Главное действующее лицо в процессе фиброгенеза – фибробласт, продуцирующий все компоненты внеклеточного матрикса соединительной ткани.

Бласттрансформацию фибробластов, их миграцию в очаг повреждения, пролиферацию и активацию регулируют другие клетки, находящиеся в очаге воспаления, а именно: макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, клетки эндотелия, эпителия и др. Все они способны воздействовать на фибробласты путем выделения специфических медиаторов – цитокинов и факторов роста.

Для радиационного фибротического процесса особую роль играют факторы роста: эпидермальный фактор роста (EGF); фактор роста фибробластов (FGF); фактор роста, выделяемый тромбоцитами (PDGF); трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), инсулиноподобные факторы роста-1 и -2 (IGF-1, IGF-2). На поверхности фибробластов находятся специфичные по отношению к каждому фактору роста рецепторы.

Заключительная стадия фиброгенеза - созревание. В этот период происходит уменьшение объема соединительной ткани (контракция, которую обеспечивают миофибробласты, содержащие протеины, способные к сокращению, в особенности – актин и миозин) и уборка лишних компонентов. Фибробласты не только продуцируют соединительную ткань, но также лизируют ее с помощью специальных ферментов (металлопротеиназ). Причем, образование соединительной ткани и деградация в норме – это сбалансированный процесс.

Таким образом, фиброз можно считать результатом нарушения баланса между образованием и деградацией соединительной ткани.

Процесс формирования коллагеновых волокон и их поперечных связей и превращения синтезируемого фибробластами растворимого коллагена в нерастворимый, или сетчатый, являющийся основой формирования соединительной ткани, регулируется с помощью внеклеточного медь- и пиридоксаль-содержащего фермента лизилоксидазы. Ингибирование активного центра этого фермента в организме осуществляется неацетилированными глюкозамином и галактозамином, которые способны блокировать нормальный фибриллогенез внеклеточного компонента соединительной ткани и, следовательно, образование рубцов и спаек.

Ацетилирование осуществляется посредством фермента N-ацетилтрансферазы, переносящего ацетильную группу с молекулы ацетилэнзима на первичную аминогруппу различных субстратов, в том числе глюкозамина и галактозамина.

Большое количество субстратов N-ацетилтрансферазы эндогенного и экзогенного происхождения могут быть ингибиторами лизилоксидазы за счет образования хелатных комплексов с ионом меди, входящим в состав активного центра этого фермента.

N-ацетилтрансфераза является конституциональным ферментом, по активности которого в организме люди делятся на 2 группы: с фенотипом быстрого и медленного ацетилирования.

У людей с фенотипом быстрого ацетилирования биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани превалирует над ее катаболизмом. И, наоборот, у людей с фенотипом медленного ацетилирования замедлен биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани по сравнению с ее катаболизмом. Т.е. степень повреждения лёгких при радиационном поражении генетически обусловлена.

Необходимо также отметить, что фибробласты – не единственные источники синтеза коллагена при радиационном поражении лёгких. Это было показано в работе с исследованием клеток здоровых и фибротически - измененных вследствие воздействия радиации на лёгкие, лабораторных животных. В здоровых лёгких преимущественно окрашивались на пролин-гидроксилазу клетки Клара и пневмоциты 2-го порядка, в меньшей степени – альвеолярные макрофаги, фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. При радиационном воздействии на лёгкие, в котором главным признаком являлся интерстициальный фиброз, наблюдалось повышение иммунореактивности как в эпителиальных клетках, так и в клетках интерстиция. Хотя пневмоциты 1-го типа оставались не окрашенными. На ранних стадиях процесса (3 – 4 недели после облучения) при минимальных морфологических проявлениях альтерации уже начинает появляться положительная реакция клеток капиллярного эндотелия.

Все ликвидаторы обследовались в стадию относительно стабильного течения болезни. Кроме сбора жалоб, анамнеза, основных клинико-лабораторных и биохимических исследований, всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, включая бодиплетизмографию и определение диффузионной способности легких, ЭКГ, диагностическая бронхоскопия. У 95 % больных была проведена компьютерная томография легких высокого разрешения с определением показателя Хаусфильда, эхокардиографическое исследование с целью определения артериальной легочной гипертензии и морфологических признаков легочного сердца. Полученные изменения при использовании инструментальных методов обследования позволили выработать диагностические критерии, на основании которых проведен индивидуальный анализ результатов обследования каждого ликвидатора. Дифференциально-диагностические критерии приведены в табл. 1. Все ликвидаторы, прошедшие обследование были разделены на 2 основные группы: I группу составили пациенты без прямых и косвенных признаков радиационного поражения легких с отсутствием явлений диффузного пневмофиброза при проведении рентгенографии и КТ лёгких. Она, на основании дифференциально-диагностических критериев была разделена на несколько подгрупп, каждая из которых представляла собой отдельную нозологическую форму ХНЗЛ:

1. Больные с жалобами на мало беспокоящий кашель, но без выявленных изменений со стороны дыхательной системы — 10 человек.

2. Больные с хронически простым бронхитом — 62 человека. В клинике доминировал бронхитический синдром, частые обострения заболевания на фоне ОРВИ. При КТ легких высокого разрешения (ВРКТ) выявлялись посттуберкулезные изменения в виде локального пневмофиброза, викарных булл, очагов Гона, петрификатов внутригрудных лимфатических узлов, локальной деформации бронхов и вторичных бронхоэктазий. При бронхоскопии у 63 % этих больных выявлялась рубцовая деформация бронхов, локальный катаральный эндобронхит, локальные явления гиперсекреции. В бронхиальном секрете наблюдалось повышенное содержание нейтрофилов. Исследование состояния малого круга кровообращения и правых отделов сердца не выявило в этой подгруппе признаков артериальной легочной гипертензии и легочного сердца.

Таблица 1.

Дифференциально-диагностические критерии распределения пациентов по подгруппам

Основные группы	I группа - без прямых и косвенных признаков радиационного поражения легких				II группа - с возможным радиационным поражением легких	
	1. С кашлем, но без выявленных изменений со стороны дыхательной системы (n = 10)	2. Хронический простой бронхит (n = 62)	3. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (n = 46)	4. Бронхиальная астма (n = 15)	1. Диффузный (возможно радиационный) пневмофиброз (n = 7)	2. Сочетание ХОБЛ и диффузного (возможно) радиационного пневмофиброза (n = 20)
Клинические варианты заболеваний и поражений дыхательной системы	В пределах нормы	В пределах нормы	Необратимый обструктивный синдром, ООЛ в пределах 180-220%	Обратимый обструктивный синдром	Рестриктивный синдром; ООЛ снижен	Необратимый обструктивный синдром со снижением ЖЕЛ; ООЛ умеренно повышен
Функция внешнего дыхания	В пределах нормы	В пределах нормы	Снижена	В пределах нормы	Снижена	Снижена
Диффузионная способность легких	В пределах нормы	В пределах нормы	Снижена	В пределах нормы	Снижена	Снижена

Рентгено- графия, КТ легких высокого разре- шения	Без измене- ний	Локальный пневмо- или плевро- пневмо- склероз, очаги Гона, петрифика- ты, локальное утолщение стенок bronхов, локальная деформа- ция bronхов, иногда вторичные bronхо- экта-зии	Повышенная воздушность легочных полей, обед- нен сосуди- стый рису- нок, низкое стояние диа- фрагмы, буллы при КТ иссле- довании, показатель Хаусфильда - 910-950	Легочные поля повышенной прозрачности (гипер- инфляция), при КТ исс- ледовании диффузных морфологи- ческих из- менений не выявляется	Диффузный пневмо- фиброз, высота стоя- ния диафраг- мы повышена, усиление интер- стициаль- ного компонента, часто утолщены стенки bronхов, показатель Хаусфильда – 500-600	Явления диффузного пневмо- фиброза в сочетании с буллами, показатель Хаусфильда – 700-850
ЭКГ	Правые отделы сердца без изменений	Правые отделы сердца без изменений	Гипертрофия правого предсердия, часто S-тип гипертрофии правого желудочка	Правые отделы сердца не изменены, иногда гипертрофия левого желудочка при отсутствии гипертоничес- кой болезни	Гипертро- фия правого предсердия, редко гипертро- фия правого желудочка	Явные признаки гипертро- фии правых отделов сердца
ЭХО-КТ	Легочная гипертен- зия не выявлена, правые отделы сердца без измене- ний	Легочная гипертен- зия не выявлена, правые отделы сердца без изменений	Легочная гипертензия, дилатация правого предсердия, гипертрофия часто в сочетании с дилатацией правого желудочка, трикуспи- дальная регургита- ция	Легочной гипертензии нет, выявляются изменения левых отделов сердца, характерных для сопутству- ющей патологии сердечно- сосудистой системы	Легочная гипертензия, дилатация правого предсердия, гипертро- фия и дилатация правого желудочка	Легочная гипертензия, дилатация правых отделов сердца

Бронхоскопия	Визуальных изменений не выявлено (у курильщиков умеренные явления катарального эндобронхита)	Локальный катаральный или слизистогнойный эндобронхит, рубцовые изменения, деформация бронхов	Диффузный катаральный эндобронхит, гиперсекреция слизи	Диффузный катаральный эндобронхит с умеренной гиперсекрецией слизи	Диффузный катаральный эндобронхит	Диффузный катаральный эндобронхит с гиперсекрецией
Цитологический состав бронхиального секрета	Цитологический состав без особенностей	Повышенное содержание нейтрофилов	Повышенное содержание нейтрофилов и альвеолярных макрофагов	Повышенное содержание нейтрофилов и эозинофилов	Повышенное содержание нейтрофилов	Повышенное содержание нейтрофилов и альвеолярных макрофагов

3. Больные с хронической обструктивной болезнью легких — 46 человек. Данные исследования ФВД характеризовались различной степенью выраженности необратимого или малообратимого обструктивного синдрома, даже под влиянием системных глюкокортикоидных гормонов. Один из основных функциональных показателей, характеризующих наличие эмфиземы легких – остаточный объем легких – составлял у них 180-220% от должных величин. Диффузионная способность легких была снижена в некоторых случаях до 19-22% от должных величин. При ВРКТ определялись повышенная прозрачность легочных полей, обеднение сосудистого рисунка, низкое стояние купола диафрагмы, при КТ исследовании с использованием пульмо-программы у большинства больных выявлялись буллы различной величины и локализации, показатель Хаусфильда был равен 910-950 единиц. Типичная КТ-картина больного ХОБЛ представлена на рис. 1.

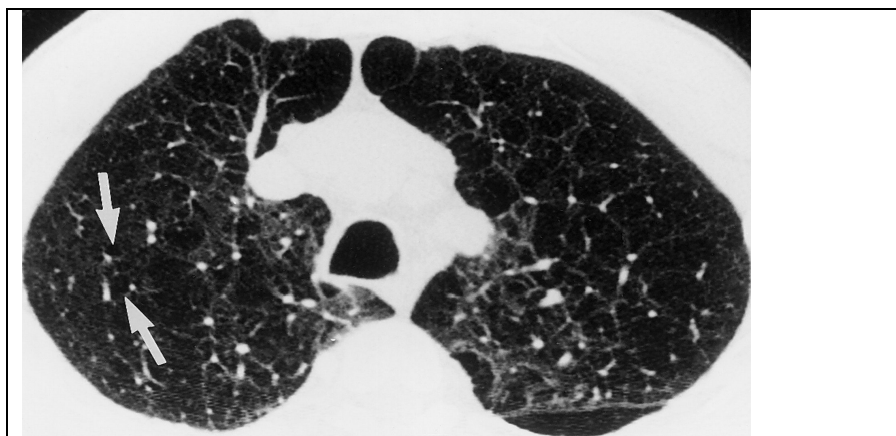


Рис. 1. КТ легких у больного (ликвидатора) ХОБЛ.

4. Больные с бронхиальной астмой – 15 человек, среди которых доминировала поздняя астма персистирующего течения. При исследовании вентиляционной способности лёгких у всех обследуемых выявлялась бронхиальная обструкция разной степени выраженности, что объяснялось тем, что большинство больных этой группы не получали современной базисной терапии. В тех случаях, когда заболевание не сопровождалось явными приступами удушья на амбулаторном этапе, этим пациентам выставлялся диагноз ХОБЛ. Проведение тестовой глюкокортикоидной терапии позволило добиться полного или почти полного нивелирования обструктивного синдрома у больных этой группы. Обращало на себя внимание, что даже при наличии выраженного обструктивного синдрома диффузионная способность лёгких была в пределах нормы, что предполагало исключение развития эмфиземы лёгких у этих пациентов. Данные рентгенографии и КТ лёгких свидетельствовали об отсутствии диффузного пневмофиброза. У большинства больных выявлены посттуберкулезные изменения в виде петрификатов внутригрудных лимфатических узлов, булл, бронхоэктазий, располагающихся в зоне локального пневмофиброза, что позволило предположить, что данные морфологические изменения является следствием перенесенного специфического процесса и носят вторичный характер. При исследовании сердечно-сосудистой системы отсутствовали явные признаки лёгочной гипертензии и лёгочного сердца. У 8 пациентов этой группы имела место умеренная гипертрофия левого желудочка (при отсутствии у них гипертонической болезни), что возможно было обусловлено свойственной бронхиальной астме гиперпродукцией ангиотензина II эндотелием малого круга кровообращения. При бронхоскопическом исследовании выявлялся диффузный умеренный катаральный эндобронхит, почти у половины больных (46,6%) имели место рубцовые изменения в бронхиальном дереве. В бронхиальном смыве при цитологическом исследовании преобладали нейтрофилы, в отдельных случаях - эозинофилы при нормальном содержании общего IgE и отсутствии явного атопического компонента.

Таким образом I-я группа ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХНЗЛ, по имеющимся функционально-морфологическим изменениям, принципиально не отличалась от лиц, страдающих той же патологией среди общей популяции.

Некоторые особенности функции внешнего дыхания отмечались у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой (см. таб. 2).

Как видно из табл. 2 у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и репрезентативной контрольной группы не наблюдалось достоверных различий по таким показателям, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ООЛ, ОФВ₁. В то же время диффузионная способность лёгких, как общая, так и удельная, были достоверно выше ($p < 0,05$) у ликвидаторов. Этот факт нельзя обосновать меньшей степенью выраженности эмфиземы лёгких у ликвидаторов и на данном этапе исследования не находит достоверного объяснения.

Таблица 2

Основные показатели функции внешнего дыхания у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группы, страдающих ХОБЛ в период стабильного течения болезни

Показатели	Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС (n = 46)	Контрольная группа (n=46)
VC (ЖЕЛ)	73,4 ± 18,0	76,7 ± 19,0
FVC (ФЖЕЛ)	75,0 ± 20,0	73,6 ± 17,0
RV (ООЛ)	180,1 ± 54,0	198,2 ± 60,0
FEV ₁ (ОФВ ₁)	54,2 ± 17,0	50,1 ± 16,0
TLCOb	68,8 ± 18,0	60,0 ± 17,0*
TLCO/Va	69,3 ± 19,0	62,1 ± 16,0*

- - p < 0,05 (по критерию Стьюдента)

II группу составили 27 ликвидаторов (16,9 % от всех обследованных), у которых рентгенологически и методом КТ лёгких высокого разрешения были выявлены признаки диффузного пневмофиброза, возможно радиационного генеза (рис. 2).

Из них первая подгруппа (7 человек) клинически характеризовалась одышкой, малозначимым бронхитическим непродуктивным синдромом, признаками дыхательной недостаточности (акроцианоз, частота дыхания более 22 в минуту, SaO₂ менее 92%). При исследовании ФВД были выявлены выраженные признаки рестриктивного синдрома (уменьшение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ), отмечалось некоторое уменьшение бронхиального сопротивления по сравнению со здоровыми лицами. Наблюдалось значительное снижение как общей, так и удельной диффузионной способности лёгких, которое в отличие от больных ХОБЛ в I группе, практически не изменялось в ответ на терапию системными глюкокортикоидами. Рентгенологически и методом ВРКТ лёгких выявлялся диффузный сетчатый пневмофиброз, более выраженный в базальных отделах лёгких, где показатель Хаусфильда колебался от 500 до 600 единиц. Бронхоскопическая картина принципиально не отличалась от больных ХОБЛ – у всех пациентов наблюдался диффузный двусторонний атрофический эндобронхит со скудной бронхиальной секрецией. В бронхиальном секрете отмечалось умеренно повышенное количество нейтрофилов. Со стороны сердечно-сосудистой системы при ЭКГ и Эхо-кардиографическом исследовании выявлялись признаки лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца.



Рис. № 2. КТ легких у ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС – картина диффузного пневмофиброза, преимущественно в заднебазальных отделах легких.

Вторую подгруппу составили ликвидаторы, у которых имело место сочетание диффузного (рентгенологически диагностированного) пневмофиброза и ХОБЛ (20 человек). Клинически у этих пациентов наблюдались более выраженные признаки хронической дыхательной недостаточности в виде одышки, акроцианоза, снижения толерантности к физической нагрузке. При исследовании ФВД выявлялись смешанные нарушения вентиляционной способности лёгких, проявляющиеся значительным и резким снижением бронхиальной проходимости (необратимый обструктивный синдром). В сравнении с больными ХОБЛ I группы отмечалось более выраженное снижение ЖЕЛ, ОЕЛ была в пределах нормы, был незначительно увеличен ООЛ, диффузионная способность лёгких снижалась в меньшей степени, что, возможно, указывает на менее выраженное развитие эмфиземы лёгких. Рентгенологически лёгочные поля имели пеструю картину – зоны повышенной прозрачности чередовались с зонами интерстициального фиброза, что подтверждалось данными КТ высокого разрешения, где диффузный пневмофиброз сочетался с буллами, показатель Хаунсфилда составлял 700-850 единиц. На ЭКГ и Эхо-кардиографически отмечались признаки лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца.

Сравнение основных показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания у ликвидаторов II группы представлено в табл. 3.

Таблица 3

Основные показатели функции внешнего дыхания у ЛПА на ЧАЭС, страдающих диффузным пневмофиброзом и комбинацией диффузного пневмофиброза и ХОБЛ, в период стабильного течения болезни

Показатели	ЛПА с явлениями диффузного пневмофиброза (n=7)	ЛПА с сочетанием диффузного пневмофиброза и ХОБЛ (n=20)
VC (ЖЕЛ)	57,5 ± 9,0	74,6 ± 9,0*
FVC (ФЖЕЛ)	58,0 ± 8,0	71,5 ± 7,0*
RV (ООЛ)	71,1 ± 5,0	148,2 ± 20,0*
FEV ₁ (ОФВ ₁)	68,2 ± 6,0	47,1 ± 6,0*
TLCOb	58,8 ± 7,0	48,0 ± 8,0
TLCO/Va	79,3 ± 10,0	41,1 ± 9,0*

* - p < 0,05 (по критерию Вилкоксона)

Как видно из табл. 3, основные показатели, характеризующие функцию внешнего дыхания у больных с явлениями диффузного пневмофиброза достоверно отличались от показателей пациентов, имеющих сочетание пневмофиброза и ХОБЛ. Прежде всего, эти отличия проявлялись разными типами нарушений вентиляционной способности лёгких. В первой подгруппе доминировал рестриктивный синдром с достоверным снижением ЖЕЛ и ООЛ, тогда как во второй подгруппе преобладали обструктивные нарушения с увеличением ООЛ и не выраженным снижением ЖЕЛ. Также имели место различия и в диффузионной способности лёгких, снижение которой было более выражено у пациентов с сочетанием диффузного пневмофиброза и ХОБЛ. Необходимо отметить тот факт, что в первой подгруппе общая диффузионная способность лёгких была резко снижена при практически нормальной удельной диффузионной способности, что вероятно, можно объяснить меньшим влиянием на газообмен пневмофиброза по сравнению с эмфиземой лёгких.

Таким образом, обследование 170 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХНЗЛ, показало, что значимыми заболеваниями дыхательной системы, наблюдаемыми у этой категории лиц, являются: диффузный пневмофиброз, возможно радиационного генеза, ХОБЛ и их сочетание. Эти заболевания, приводя к прогрессирующей дыхательной недостаточности, способствуют снижению качества жизни пациентов и их инвалидизации, что прежде всего требует постоянного диспансерного наблюдения и применения базисной терапии, направленной на замедление прогрессирования патологического процесса. Попытки воздействовать на сформировавшийся диффузный пневмофиброз не дают позитивного эффекта.

Динамика клинико-инструментальных показателей в результате лечения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких

Эффективность длительного применения тиотропия бромид у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ.

Наибольший положительный эффект дает непрерывная базисная терапия, направленная на замедление прогрессирования ХОБЛ, при этом в большом перечне патогенетических методов воздействия ведущее место занимают М-холинолитики, из которых в настоящее время наиболее перспективным является тиотропия бромид (Спирива), обладающий не только бронхолитическим, но и противовоспалительным эффектом.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь одним из наиболее часто встречающихся заболеваний дыхательной системы, характеризуется постоянным прогрессированием функционально-морфологических изменений всех отделов дыхательной системы. Прогрессирование ХОБЛ прежде всего характеризуется клиническими проявлениями в виде усиления одышки, кашля, тахикардии и снижения толерантности к физической нагрузке, кроме того постепенно ухудшаются показатели ФВД, снижается диффузионная способность легких, нарастают признаки легочного сердца, хронической дыхательной недостаточности, снижается качество жизни, увеличивается частота обострений заболевания. Все это требует совершенствования базисной терапии при лечении больных ХОБЛ.

Несмотря на большие достижения в изучении предрасполагающих факторов, факторов риска, патогенеза и морфогенеза заболевания, возникающих осложнений, до настоящего времени остается невыясненной этиология заболевания. В связи с чем в период стабильного течения, лечение болезни носит преимущественно патогенетический характер и включает в себя бронхолитическую, муколитическую, иммуномоделирующую терапию, лечение артериальной легочной гипертензии (легочного сердца), а также лечение различных осложнений.

В особом ряду в качестве патогенетической терапии в период стабильного течения заболевания стоят М-холинолитики, среди которых в настоящее время особое внимание уделяется тиотропиму бромиду моногидрату (Spiriva).

Спирива обладает селективностью с преобладающим воздействием на M_1 - и M_3 -рецепторы, что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции. Несмотря на большое количество работ в зарубежной литературе, посвященных как механизму действия данного препарата, так и его клиническому применению различной длительности у больных ХОБЛ, а также сравнению его эффективности с другими бронхолитиками, в отечественной литературе нам встречались только литературные обзоры и статьи, базирующиеся на данных зарубежных исследователей. В связи с этим, нами была произведена попытка апробации данного препарата в виде применения его в базисной терапии больными ХОБЛ ежедневно в течение 1 года.

Нами наблюдалось 42 пациента (ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС), из них 39 - ХОБЛ I и II степени тяжести и 3 пациента - ХОБЛ III степенью тяжести (по классификации GOLD 2003 г.) в стадии стабильного течения болезни. Из общей группы больных мужчины составили 36 человек, женщины – 6 человек. Возраст больных был в пределах от 45 до 65 лет, а длительность клинических проявлений болезни составляла от 3 до 10 лет. Длительность лечения (постоянного или эпизодического) колебалась от 2 до 5 лет. При этом 50 % больных в течение последнего года перед началом применения препарата Спирива в составе комплексной базисной терапии получали атровент (ипратропиум бромид) по 1 ингаляции 4 раза в сутки. У 15 из 42 больных анамнестически (клинически и инструментально с помощью фармакологической пробы) выявлялись признаки гиперреактивности бронхиального дерева, и часть этих пациентов в первые годы заболевания лечилась по поводу бронхиальной астмы персистирующего течения.

Диагноз ХОБЛ выставлялся нами на основании жалоб, данных словесного и документального анамнеза, исключения с помощью доступных нам методов других заболеваний дыхательной системы, протекающих с необратимой или мало обратимой бронхиальной обструкцией: первичной эмфиземы легких, муковисцидоза, поликистоза легких, активного туберкулеза с бронхообструктивным синдромом, бронхолегочных микозов, заболеваний щитовидной железы, прежде всего сопровождающихся гипотиреозом; заболеваний относящихся к группе врожденной дисплазии соединительной ткани и т.д. Помимо жалоб, данных анамнеза, результатов физикального обследования проводилось исследование клинических анализов крови и мокроты, определялся уровень нейтрофильной эластазы мокроты, уровень α -1-антитрипсина, IL-1, IL-8. С другой стороны, диагноз ХОБЛ подтверждался наличием у больного функционально-морфологических изменений, характерных для данного заболевания. Проводились динамическая бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких, рентгенологическое исследование легких и спиральная компьютерная томография (в ряде случаев с применением пульмонологической программы, позволяющей оценить показатель Хаусфильда, с целью цифровой оценки эмфиземы легких). Кроме того, проводилось обязательное ЭКГ - исследование, Эхо-кардиографическое исследование и измерение величины артериального давления в системе легочной артерии с помощью доплеровской Эхо-кардиографии (для оценки стадии легочного сердца). Определялась сатурация крови кислородом в покое и после физической нагрузки (6 минутная шаговая проба). По показаниям оценивался газовый состав крови для решения вопроса о применении непрерывной оксигенотерапии. В исследование не включались больные, у которых при обострении заболевания была выявлена пневмония, спонтанный пневмоторакс, тромбоз или тромбоэмболия легочной артерии. У всех пациентов производилась оценка качества жизни с помощью анкеты SF-36, частота обострений заболевания за год.

Все больные в общей программе комплексного лечения получали препарат Спирива в виде порошковой ингаляции, в дозе 18 мкг 1 раз в сутки.

Так как в большинстве доступных нам работ в качестве критерия объективной эффективности тиотропиума бромида использовалась динамика $ОФВ_1$ и индекс Тиффно, нами в качестве объективного критерия оценки влияния данного препарата на функциональные показатели дыхательной системы были использованы показатели, полученные с помощью бодиплетизмографии и оценки диффузионной способности легких при задержке дыхания, до лечения препаратом Спирива и через 360 дней после ее применения.

С помощью бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких оценивались следующие показатели: R_{ex} — сопротивление дыхательных путей на выдохе; V_{Cin} — жизненная емкость легких; FVC — форсированная жизненная емкость, TLC — общая емкость легких; RV — остаточный объем легких; FEV_1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; FEV_1/FVC , PEF — пиковая объемная скорость; $FEF_{25, 50, 75}$ — мгновенная объемная скорость на уровне 25, 50, 75%; $MMEF_{75/25}$ — средняя объемная скорость в интервале от 75 до 25%; FVC , $TLC_{O_2} SB$ — общая диффузионная способность легких; TLC_{O_2}/VA — удельная диффузионная способность легких (общая к альвеолярному объему); $TLC_{O_2c} SB$ — общая диффузионная способность при коррекции к гемоглобину; TLC_{O_2c}/VA — удельная диффузионная способность при коррекции по гемоглобину. Кроме того определялась, сатурация крови кислородом ($O_2 sat\%$) до и после физической нагрузки. Оценка достоверности различий производилась по критерию Стьюдента. Достоверность различий показателей до и после лечения $< 0,05$ в табл. обозначены знаком (+).

Результаты исследования функциональных показателей дыхательной системы до и после лечения препаратом Спирива представлены в табл. 4, при этом проводилась оценка этих показателей в целом по всей выборке больных.

Как видно из данных представленных в табл. 4, в общей группе больных все показатели, характеризующие функциональную способность легких, имели умеренную динамику после лечения ХОБЛ в течение 1 года с использованием Спирива. Основные из них, принятые повсеместно в практической пульмонологии: FEV_1 увеличился только на 5,1% от должной величины и на 8,1% от исходного уровня показателей до начала применения препарата, а отношение FEV_1/FVC - на 5,0% и 9,2% соответственно.

При этом, несмотря на положительную тенденцию к улучшению показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, достоверности их различий за 1 год лечения не выявлено. Трактовка этих результатов, прежде всего, позволяет утверждать, что длительное базисное применение препарата Спирива тормозит или даже подавляет прогрессирование обструктивного синдрома, одного из ведущих патогенетических звеньев ХОБЛ. Эти результаты несколько отличаются от полученных нами данных после 3 месячного применения Спирива, где FEV_1 и индекс Тиффно достоверно увеличивались. В то же время в среднем по группе, несмотря на достоверное отсутствие положительной динамики показателей ФВД, полученных с помощью бодиплетизмографии, такие показатели как R_{ex} и TLC достоверно

уменьшались на 26,4% и 8,3% от исходного уровня, уменьшались сопротивление дыхательных путей на выдохе и общая емкость легких, что можно трактовать как улучшение общей механики дыхания, так как R_{ex} является наиболее чувствительным показателем, характеризующим бронхиальную проходимость.

Таблица 4

Динамика показателей ФВД и диффузионной способности легких у больных ХОБЛ в результате 12 месяцев применения Спирива

Показатели ФВД и диффузионной способности легких	Общая группа (n = 42) M ± m			
	До лечения	После лечения	Разница в % от должной величины	Разница в % от исходной величины
R _{EX} кра, *s/l	0,76±0,5	0,56±0,4 ⁺	-20 кра*s/l	-26,4 ⁺
TLC, %	111,6±27	103,5±21 ⁺	-8,1	-8,3 ⁺
VC, in %	76,7±19	72,5±19	-4,2	-5,5
FVC, %	73,6±17	76,2±14	+2,6	+3,5
RV, %	198,0±60	174,0±41	-24,0	-12,2
FEV ₁ , %	50,1±16	54,2±14	+5,1	+8,1
FEV ₁ /FVC	54,0±15	59,0±12	+5,0	+9,2
PEF, %	39,7±16	43,6±13	+3,9	+9,8
FEV ₂₅ , %	26,0±17	30,0±15	+4,0	+15,3
FEV ₅₀ , %	18,7±12	22,0±14	+2,3	+17,6
FEV ₇₅ , %	20,7±14	25,7±11	+5,0	+24,1
MMEF _{75/25} , %	21,5±14	24,4±12	+2,9	+13,4
TLCOSB, %	55,0±17	66,0±17 ⁺	+11,0	+18,3 ⁺
TLCO/VA, %	57,1±16	65,2±13 ⁺	+8,1	+13,0 ⁺
TLCOcSB, %	54,9±18	65,8±16 ⁺	+10,8	+18,1 ⁺
TLCOc/VA, %	58,5±17	64,4±15 ⁺	+5,9	+9,2 ⁺
O ₂ sat, %	95,0±2,0	97,0±1,0 ⁺	+2,0	+2,1 ⁺
O ₂ sat, % после физической нагрузки	92,0±1,0	95,0±2,0 ⁺	+3,0	+3,2 ⁺

Оценка динамики диффузионной способности легких и сатурации крови кислородом (см. табл. 4) в ответ на длительное применение Спирива у больных ХОБЛ выявила достоверное увеличение TLCOSB на 11,0% от должной величины и на 18,3% от исходного уровня. Так же достоверно увеличивалась удельная диффузионная способность легких и при коррекции ее по гемоглобину, что тесно коррелирует с показателями, характеризующими дыхательную недостаточность, уменьшающуюся под влиянием применяемого препарата. Данный факт, по-видимому, обусловлен противовоспалительным действием тиотропиума бромида, реализуемым через альвеолярные макрофаги, хемотаксическую активность нейтрофилов, высвобождение провоспалительных факторов клетками воспаления.

Таким образом, длительное применение Спирива не только подавляет прогрессирование бронхиальной обструкции, но и достоверно улучшает диффузионно-перфузионные отношения, что приводит к уменьшению степени гипоксемии. Все это влияет на качество жизни больного, которое оценивалось нами в динамике (как уже указывалось выше) с помощью тестирования по анкете SF-36, в баллах. Результаты оценки качества жизни приведены в табл. 5.

Как видно из таблицы на фоне лечения препаратом Спирива у больных достоверно повышаются физическая активность, ролевая адаптация, связанная с физической активностью и общее физическое здоровье, что проявляется повышением толерантности к физической нагрузке. Мы не получили достоверных изменений показателей, характеризующих улучшение психического здоровья пациентов, но тем не менее у них отмечалась положительная тенденция к повышению жизнеспособности и социальной активности. Полученные результаты по влиянию препарата Спирива на качество жизни согласуются с литературными данными.

Таблица 5

Качество жизни больных ХОБЛ до и после лечения препаратом Спирива

Показатель	До лечения (n = 42)	После лечения (n = 42)
Физическая активность	21,0 ± 1,02	24,0 ± 0,95 ⁺
Ролевая адаптация, связанная с физической активностью	4,7 ± 0,36	5,9 ± 0,43 ⁺
Общее физическое здоровье	16,06 ± 0,4	17,9 ± 0,58 ⁺
Жизнеспособность	16,6 ± 0,44	17,8 ± 0,58
Социальная активность	5,4 ± 0,37	6,1 ± 0,36
Психическое здоровье	20,7 ± 0,44	21,9 ± 0,5

Частота обострений ХОБЛ за 1 год является одним из наиболее важных показателей течения болезни. До применения тиотропиума бромида частота обострений в среднем по группе составляла 2,7 эпизодов, в 85% случаев возникших на фоне острой респираторной вирусной инфекции. За годичный период применения этого препарата частота обострений уменьшилась до 1,4 эпизода, при этом необходимость в госпитализации при обострении заболевания уменьшилась в 3 раза.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что длительное применение тиотропиум бромида (Spiriva) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при базисной терапии ХОБЛ приводит к:

- торможению, а возможно, и подавлению прогрессирования обструктивного синдрома, вследствие улучшения общей механики дыхания.
- достоверному улучшению диффузионной способности легких у больных ХОБЛ, что уменьшает проявления хронической дыхательной недостаточности.
- улучшению качества жизни пациентов, что, прежде всего, проявляется в улучшении общего физического здоровья и повышении толерантности к

физической нагрузке.

-значительному уменьшению количеств обострений ХОБЛ в течение года и снижению необходимости в стационарном лечении.

Влияние блокатора I_f каналов ивабрадина (кораксана) на бронхиальную проходимость у ЛПА ЧАЭС страдающих ХОБЛ в период ремиссии заболевания

Известно, что блокатор I_f -каналов ивабрадин уменьшает частоту сердечных сокращений без отрицательного влияния на инотропную функцию сердца как в моделях на животных, так и в клинических исследованиях. В крупных клинических испытаниях было показано его антистенокардитическое и антиишемическое действие по сравнению с плацебо при отсутствии побочных эффектов, замеченных в случаях использования блокаторов кальциевых каналов или β -адреноблокаторов, что дает этому препарату значительное терапевтическое преимущество.

Ивабрадин проявляет свои антистенокардитические эффекты посредством замедления частоты сердечных сокращений, которое возникает вследствие его специфического влияния на поток ионов в I_f -каналах пейсмейкера синусового узла. Его клинический успех до настоящего времени является примером того, как высоко целенаправленная терапия может закончиться преимуществом отношения риска/выгоды перед другими эффективными методами лечения. Возможности, предоставляемые блокадой I_f -каналов, могут далеко превысить использование этих препаратов только как противостенокардитических средств. Учитывая существующий в настоящее время интерес в биологическом лидировании, основанном на экспрессии каналов HCN (I_f каналов) можно видеть их будущее в использовании для коррекции тахикардии у пациентов не только с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности с ишемической болезнью сердца, но и с заболеваниями других систем и органов, в частности при обструктивных заболеваниях легких, например ХОБЛ. Кроме того, учитывая наличие и роль каналов HCN в нейронных тканях, блокада I_f -каналов исследуется при судорожном синдроме, а также в лечение болевых синдромов.

Не смотря на все большее число работ, посвященных применению блокатора I_f каналов ивабрадина при лечении стенокардии, хронической сердечной недостаточности, в доступной нам литературе мы не встретили исследований посвященных его влиянию на бронхиальную проходимость и другие показатели функции внешнего дыхания, не считая работ, в которых теоретически предполагается возможность применения ивабрадина при обструктивных заболеваниях легких, в частности ХОБЛ. Только в одной отечественной работе приводится описание применения ивабрадина у одного больного для лечения стенокардии в период обострения бронхиальной астмы, при этом было показано, что данный препарат не оказал отрицательного действия на течение бронхиальной астмы при одновременном лечении её и

ИБС. В работе Г.Л. Игнатовой приводится пример лечения сочетанной патологии — ИБС и ХОБЛ у одного единственного больного.

Все более широкое использование ивабрадина в клинической практике для лечения ишемической болезни сердца при частом её сочетании с ХОБЛ и встречающейся при этом заболевании выраженной синусовой тахикардии, в свою очередь нуждающейся в медикаментозной коррекции, требует не проводимого ранее изучения влияния блокаторов If-каналов на скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания при ХОБЛ.

Группа больных ХОБЛ I-III степени тяжести в стадии ремиссии состояла из 45 человек, 41 мужчины и 4 женщин в возрасте от 49 до 65 лет, ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Пациенты отбирались независимо от исходной частоты сердечных сокращений, колебания исходного пульса были от 71 до 102 ударов в одну минуту, при этом число больных с ЧСС от 80 и более составило 15 человек (60%) из числа прошедших исследование. На первом этапе исследования больных были исключены 4 пациента, у 3 из них в период приема кораксана имела место острая респираторная вирусная инфекция и у одного - переохлаждение, сопровождающееся усилением кашля.

В качестве базисной терапии больные получали Спириву или ее комбинацию с β_2 -агонистами и топическими глюкокортикоидами в зависимости от клинического варианта течения заболевания. Все пациенты на основе добровольного согласия получали Кораксан (ивабрадин) в дозе 10 мг в сутки (по 5 мг 2 раза в день) в течение 14 дней. До начала приема кораксана и через 14 дней всем больным проводилось ЭКГ-исследование в состоянии относительного покоя с целью определения частоты сердечных сокращений. Другие показатели ЭКГ не оценивались в целом по группе, так как в задачу нашего исследования не входило изучение влияния кораксана на электрофизиологию сердца и на другие показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы. В те же временные интервалы проводилось исследование функции внешнего дыхания методом бодиплетизмографии с помощью аппарата Master Screen Body фирмы «Jaeger». При этом в динамике изучались следующие показатели: R_{in} кра*s/l — сопротивление дыхательных путей на вдохе; R_{ex} кра*s/l — сопротивление дыхательных путей на выдохе; VC_{in} —жизненная емкость легких; FVC —форсированная жизненная емкость; TLC —общая емкость легких; RV —остаточный объем легких; FEV_1 —объем форсированного выдоха за первую секунду, FEV_1/FVC , PEF —пиковая объемная скорость, $FEF_{25, 50, 75}$ —мгновенная объемная скорость на уровне 25, 50, 75% FVC , $MMEF_{75/25}$ —средняя объемная скорость в интервале от 75 до 25% FVC в % от должной величины.

У обследованных больных не наблюдались значимые по степени выраженности зрительные осложнения, требующие отказа от применения блокатора If-каналов.

В результате 2 недельного приема кораксана в дозе 10 мг в сутки при динамическом ЭКГ исследовании наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений с $83,68 \pm 8,12$ до $65,24 \pm 5,30$ в 1 минуту ($p < 0,005$). При исходном

отсутствии синусовой тахикардии ни у одного из пациентов не наблюдалось снижение ЧСС ниже 56 ударов в 1 минуту. При этом часть больных с исходной тахикардией отмечали субъективное улучшение переносимости физической нагрузки.

Никто из включенных в обследование больных ХОБЛ за весь период приема кораксана не отмечал усиления кашля, одышки, появления дыхательного дискомфорта, снижения артериального давления, появления болевых ощущений в области сердца.

Результаты обследования функции внешнего дыхания до и после 2-недельного приема кораксана представлены в табл. 6.

Таблица 6

Динамика основных показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ, получавших Кораксан (ивабрадин) в течение 14 дней

Показатели ФВД	Общая группа (n=45 M±m)	
	До лечения	После лечения
R in кра*s/l	0,43±0,17	0,40±0,18
R ex кра*s/l	0,76±0,27	0,69±0,25*
TLC % долж.	113,4±42,35	116,18±19,92
VC in % долж.	77,33±18,27	80,98±16,60
FVC % долж.	74,18±16,97	71,15±15,73
RV % долж.	198,00±60,20	194,21±57,85
FEV ₁ % долж.	50,15±16,26	52,32±17,32
FEV ₁ / FVC %	54,01±15,17	52,85±14,69
PEF % долж.	39,73±15,90	42,00±15,38
FEF 25% долж.	26,03±15,02	23,83±14,50
FEF 50% долж.	18,78±12,33	20,43±11,39
FEF 75% долж.	20,73±14,12	23,89±13,97
MMEF75/25 %	21,54±14,26	20,36±13,29

* - p<0,05 (по критерию Стьюдента)

Как видно из табл. 6, большинство показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, также как и объемные характеристики дыхательной системы, за короткий период (14 дней) приема блокатора If-каналов не претерпели статистически достоверных изменений, и мы не наблюдали как усиления, так и уменьшения обструктивного синдрома у больных, страдающих ХОБЛ.

Достоверное снижение одного из главных интегративных показателей бронхиальной проходимости - бронхиального сопротивления на выдохе, вероятно, обусловлено изменением под влиянием ивабрадина внутрисердечной гемодинамики, что опосредованно влияет на уменьшение отежности бронхиального дерева и уменьшает не столько спастический, сколько отечный компонент бронхиальной обструкции.

Результаты нашего предварительного исследования позволяют предположить, что в бронхиальной системе отсутствуют If-каналы, которые могут быть заблокированы ивабрадином. В отличие от β -блокаторов и других брадикардических средств кораксан может быть использован в клинической практике для лечения стенокардии и хронической сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца в сочетании ХОБЛ как брадикардический препарат, не влияющий на бронхиальную проходимость. Кроме того, возможно применение кораксана у больных ХОБЛ, страдающих тахикардией, обусловленной интоксикацией, хронической дыхательной недостаточностью, легочным сердцем, а также страдающих повышенной чувствительностью к β_2 -агонистам короткого и продолжительного действия, назначение которых бывает целесообразным наряду с М-холинолитиками у больных ХОБЛ с гиперреактивностью бронхиального дерева.

Выводы

1. Блокатор If-каналов ивабрадин (кораксан), являясь селективным, с высокой избирательностью, брадикардическим средством, не оказывает влияние на скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания, в связи с чем он может применяться для лечения ИБС при ее сочетании с ХОБЛ.

2. Кораксан может найти клиническое применение при лечении ХОБЛ ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, протекающей с тахикардическим синдромом.

Заключение

Учитывая нарастающие проблемы, создаваемые ХНЗЛ (особенно ХОБЛ) для мирового здравоохранения, представляются важными как ранняя диагностика, так и ранее начало терапии этих заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, что позволит в большинстве случаев улучшить или стабилизировать течение этих заболеваний.

Что касается проблемы фиброза лёгких, мы не можем достоверно утверждать, что это результаты радиационного воздействия на дыхательную систему ликвидаторов в 1986-1987 годах. Поскольку фиброз лёгких значительно чаще наблюдается у больных, перенесших туберкулез бронхолегочной системы, и при других очень редко встречающихся заболеваниях (идиопатический фиброзирующий альвеолит, хронический аллергический альвеолит). В других случаях нельзя исключить профессиональный генез фиброза (пневмокониозы). По нашему мнению, для уточнения природы пневмофиброза в первую очередь необходимо повышать уровень диагностики различных стадий туберкулезного процесса. Теотропиум бромид должен включаться в постоянную базисную терапию у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ. При наличии у них тахикардического синдрома на фоне хронической дыхательной недостаточности, интоксикационного синдрома, гиперчувствительности к β_2 -

агонистом, единственным безопасным брадикардическим средством является блокатор If-каналов—ивабрадин.

Список литературы:

1. Никифоров А.М. Особенности респираторной функции у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. // Никифоров А.М., Чепрасов В.Ю., Кузенкова В.Е. //5-й нац. конгр. по болезням органов дыхания, Москва, 14-17 марта 1995 года: Сб.-рез. - М., -1995. - С. 973.

2. Пашкова Т.Д. Диагностика легочного фиброза у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). /Пашкова Т.Д., Чикина С.Ю., Копылев И.Д. //10-й нац.конгр. по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 1-4 ноября 2000 года: Сб.-рез. СПб., 2000. - 361 с.

3. Чучалин А.Г. Диффузионная способность легких и газообмен у лиц, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС./ Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. //Пульмонология.-2004. - 4. - С. 59-60.

4. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС./ Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. // М.: «ГРАНТЪ», 1998. – 272 с.

5. Crapo J.D. Oxidative stress as an initiator of cytokine release and cell damage. // Crapo J.D. // Eur. Respir. J. – 2003. - 22: Suppl. 44. 7s – 9s.

6. Kaufman J., Sime P.J. and Phipps R.P. Expression of CD154 (CD40 Ligand) by Human Lung Fibroblasts: Differential Regulation by IFN- γ and IL-13, and Implications for Fibrosis// J. Immunology. 2004, 172: 1862-1871.

7. Rube C.E., Uthe D., Schmid K.W., Richter K.D., Wessel J., Schuck A. Dose dependent induction of transforming growth factor beta in the lung tissue of fibrosis prone mice after thoracic radiation. / Rube C.E., Uthe D., Schmid K.W., Richter K.D., Wessel J., Schuck A. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000.- 47:1033–1042.

8. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные./ Авдеев С.Н. // Cons. medic. – 2004.- том 6, №10. - Стр.745-750.

9. Синопальников А.И. Тиотропиум-бромид—новый антихолинергический препарат длительного действия. // Синопальников А.И. // РМЖ - 2003. -том 11, № 22.

10.Casaburi R. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease// Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. //Eur Respir J. – 2007. - 19:217-224

11.Littner MR, Plowite JS, Tashkin DP. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. / Littner MR, Plowite JS, Tashkin DP. //Am J Respir Crit Care Med. – 2000. - 161:1136–1142.

12.Kobinger W. Specific bradycardic agent, a new approach to therapy in angina pectoris? / Kobinger W. //Progr Pharmacol -1985. - С. 89–100.

13.Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and haemodynamic effects of S16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. / Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. // J Pharmacol Exp Ther – 1995. - С.275, 659–666.

14.Васюк Ю.А. Новые возможности лечения больных ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой. / Васюк Ю.А. // Cons. medic. - 2007. - Том 09. № 5.-С. 10.

15.Игнатова Г.Л., Соколова Н.И. Сложности лечения больного с сичетанной патологией — ХОБЛ и ИБС. / Игнатова Г.Л., Соколова Н.И. //Пульмонология, избранные воприсы. – 2004. - № 24. -С. 6 - 7.

Алексанин С.С. (ред.) Современные медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика. Цикл лекций. ФГУЗ ВЦЭРМ им.А.М.Никифорова МЧС России. - СПб.: Политехника-сервис. - 2009.- 203 с.

Подписано в печать 10.11.2009

Отпечатано 13.11.2009

Отп. 100 экз.

С готового оригинал макета
Типография «Политехника-Сервис»
Санкт-Петербург, ул.Инженерная д.6