

ISSN 0023-2149



С. П. Боткин



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

8  
2007

## РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Д. В. Гарбузенко

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. Н. Бордуновский) Челябинской государственной медицинской академии\*

Кишечная микрофлора играет важную роль в патогенезе осложнений цирроза печени (ЦП). У больных ЦП имеет место высокий риск развития бактериальных инфекций, главным образом спонтанного инфицирования асцита или спонтанного бактериального перитонита, пневмонии, эмпиемы плевры. Другие осложнения ЦП, такие как кровотечения из варикозно-расширенных вен, гастропатия, гепатorenальная, гепатопульмональный синдромы; портальнопульмональная гипертензия, развиваются в основном в результате портальной гипертензии. Повышение портального давления первоначально является следствием увеличения внутрипеченочного сопротивления, но после формирования коллатералей высокое портальное давление поддерживается увеличенным сplanchnическим притоком крови, вторичным по отношению к вазодилатации. Расширение внутриорганных сосудов служит инициирующим фактором в гипердинамическом циркуляторном статусе, который утяжеляет осложнения ЦП. Кишечная микрофлора играет роль в развитии как инфекционных осложнений, так и гипердинамического циркуляторного статуса при ЦП. В статье представлены доказательства влияния кишечной микрофлоры на развитие осложнений ЦП.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, цирроз печени, микрофлора кишечника, гипердинамическая циркуляция.

*Intestinal microflora plays an important role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis (HC) complications. These patients are at a high risk of bacterial infections, mainly spontaneous ascitis infection or spontaneous bacterial peritonitis, pneumonia, or pleural empyema. Other HC complications, such as varicose vein hemorrhage, gastropathy, hepatorenal and hepatopulmonary syndromes, and portopulmonary hypertension, develop mainly due to portal hypertension. Portal hypertension is primarily caused by increased intrahepatic resistance, while after the forming of collateral circulation high portal pressure is maintained by increased splanchnic blood inflow secondary to vasodilatation. Intraorganic vasodilatation initiates hyperdynamic circulatory status, which exacerbates HC complications. Intestinal microflora plays a role in the development of both infectious complications and hyperdynamic circulatory status in HC. The article contains evidence of the influence of intestinal microflora on the development of HC complications.*

**Key words:** portal hypertension, hepatic cirrhosis, intestinal microflora, hyperdynamic circulation

У больных циррозом печени (ЦП) имеет место высокий риск развития инфекционных осложнений, среди которых наиболее прогностически неблагоприятными являются спонтанный бактериальный перитонит, пневмония, эмпиема плевры [1]. Установлено, что важную роль в этом процессе играет перемещение жизнеспособных микроорганизмов, преимущественно грамотрицательной микрофлоры, из просвета кишечника в лимфатические узлы брыжейки и другие органы и ткани [2]. Несмотря на свою обильную колонизацию, толстая кишка имеет более высокий порог проникновения бактерий по сравнению с тонкой [3], слизистая оболочка (СО) которой при портальной гипертензии (ПГ) претерпевает существенные морфологические изменения. Развиваются полнокровие и деструкция стенок сосудов с геморрагиями в собственной соединительнотканной пластинке или без таковых, отек ворсинок, распространяющийся по всей их длине, дегенерация эпителия и стромы с фиброзным замещением [4]. Однако процессу транслокации в этих условиях препятствуют тесно прилегающие друг к другу апикальные мембранны микроворсинок щеточной каймы энтероцитов, внутриклеточные пространства которых из-за повышенной выработки оксида азота ( $\text{NO}$ ) под влиянием микрофлоры расширяются [5]. Важно отметить, что ключевым фактором развития транслокации является нарушение функции печени вследст-

вие ЦП, а не ПГ [6]. По мере нарастания гепатоцеллюлярной недостаточности проявления транслокации становятся более выраженным [7], при этом активация макрофагов эндотоксином грамотрицательной микрофлоры играет ключевую роль в избыточной выработке флогогенных цитокинов, вызывающих повреждение печени [8].

Выявлена прямая зависимость между величиной транслокации и расстройствами гемодинамики, лежащими в основе ПГ при ЦП и ее осложнений. Отмечено, что бактериемия наиболее часто встречается у больных с кровотечением из пищеводно-желудочных варикозов [9]. Кроме того, она снижает эффективность консервативной или эндоскопической терапии кровотечений [10] и является одним из факторов риска их рецидива [11]. Ее наличие может нарушать свертываемость крови в связи с продуцированием эндогенных гепариноподобных веществ, которые ингибируют активированный фактор свертывания X — фактор  $\text{Xa}$  [12].

Выделяют 3 причины, способствующие развитию транслокации бактерий при ЦП: нарушение иммунитета, изменение состава бактериальной флоры в тонкой кишке и повышение проницаемости кишечника [13]. В настоящее время мало известно о механизмах местных иммунологических расстройств в стенке кишечника. Один из них, вероятно, связан с увеличением количества внутриэпителиальных лимфоцитов со значительным снижением их пролиферативной активности и возможностью продуцировать  $\gamma$ -интерферон [14]. Кроме того, дефект иммунной защиты может быть

\*454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64.

обусловлен нарушением опсонизации вследствие недостаточного синтеза печенью комплемента, дисфункции макрофагальных Fc-рецепторов и уменьшения фагоцитарной способности нейтрофилов [15]. Редукция двигательной активности тонкой кишки, характерная у больных ЦП с ПГ [16], приводит к развитию синдрома избыточного роста бактерий, когда наряду с увеличением общего числа изменяется их спектр со сдвигом в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов [17]. Повреждения СО кишечника, вызванные оксидативным стрессом при ЦП, такие как гиперемия, отек, наличие гранулем, сосудистые нарушения, повышают ее проницаемость [18].

Роль желчных кислот, секреторного иммуноглобулина A (IgA), муцина, гидролаз тонкой кишки, потенциально способных препятствовать бактериальной транслокации, изучена плохо. Известно, что желчные кислоты оказывают бактериостатическое действие на кишечную флору. Уменьшение их секреции при ЦП приводит к развитию синдрома избыточного роста бактерий. В результате жизнедеятельности микроорганизмов, заселяющих просвет тонкой кишки, увеличивается концентрация деконъюгированных желчных кислот. Они вызывают повреждение эпителия СО и вследствие инактивации гликопротеинов апикальной мембранны микроворсинок щеточной каймы энтероцитов повышают ее проницаемость [19].

Секреторный IgA обладает рядом важных свойств, от которых зависит его способность защищать СО от чужеродных агентов антигенной природы, микробов и аллергенов [20]:

— высокой устойчивостью к протеазам, что делает возможным его функционирование в секретах СО;

— неспособностью связывать компоненты комплекса, что ведет к отсутствию повреждающего действия комплекса антиген—антитело на СО;

— способностью препятствовать адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов на эпителий СО, что блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма. Антиадгезивные свойства секреторного IgA лежат в основе его антибактериальных, антивирусных, антиаллергенных свойств.

Муцины, особый подкласс гликопротеинов, являются важным структурным и функциональным компонентом слизи. Они препятствуют проникновению в организм бактерий, вирусов и других патогенов, а также способствуют выведению из него попавшего чужеродного материала и служащими клеток эпителия [21].

#### Влияние микрофлоры кишечника на развитие гипердинамического циркуляторного статуса при ЦП

Как диффузный фиброз и сформировавшиеся узлы регенерации, так и нарушение метаболизма местно-действующих вазоактивных веществ, прежде всего NO и эндотелина-1, вырабатываемых синусоидальными клетками, приводят к росту портального сосудистого сопротивления при ЦП и развитию ПГ. Несмотря на наличие естественных портокавальных шuntов, гипердинамическое состояние внутриорганного кровотока, которое сопровождается увеличением сердечного выброса,

уменьшением периферического сосудистого сопротивления и раскрытием артериовенозных коммуникаций, препятствует нормализации портального давления [22]. Спонтанное его повышение после приема пищи, алкоголя, при внутрибрюшной гипертензии, например вследствие асцита, запоров, может быть причиной кровотечений из сформировавшихся пищеводно-желудочных варикозов.

В основе развития гипердинамического циркуляторного статуса лежит поступление через сеть естественных портокавальных шuntов сосудорасширяющих веществ (глюкагона, простагландинов, желчных кислот, адреномедуллина), так же как и увеличение выработки эндотелием местно-действующих вазодилататоров (NO, монооксид углерода, простациклин, эндотелий-произведенный гиперполиизующий фактор, эндоканнабиноиды, сульфид водорода) [23]. Среди последних в настоящее время наиболее изучен NO. Он действует как на внутриорганном, так и на системном уровне через стимуляцию гуанилаткиназы, способствуя выработке сосудами циклического гуанозин-5'-монофосфата. NO синтезируется из L-аргинина посредством семейства трех NO-синтаз (NOS): эндотелиальной (eNOS), нейрональной (nNOS) и индуцибелльной (iNOS). Среди этих изоформ eNOS является главным источником гиперпродукции NO в спланchnической артериальной циркуляции. Она Ca<sup>2+</sup>-кальмодулино-зависимая и для своей активации нуждается в кофакторах, таких как тетра-гидробиоптерин. Увеличение содержания циркулирующего эндотоксина стимулирует гуанозин-5'-трифосфат-циклогидролазу I, которая в свою очередь генерирует продукцию тетрагидробиоптерина брыжечными артериями. nNOS обнаружена в нейронах и клетках гладких мышц сосудов. Активность ее повышена в артериях брыжеек и в аорте. iNOS синтезируется de novo в различных типах клеток только под влиянием эндотоксина и провоспалительных цитокинов [24].

В 1991 г. P. Vallance и S. Moncada [25] выдвинули гипотезу, что при ЦП эндотоксемия, вызванная перемещением бактерий через СО кишечника, прямо или опосредованно через цитокиновый каскад стимулирует iNOS эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO. На поверхности мемbrane макрофагов, содержащихся в лимфатических узлах брыжеек, выявлены многочисленные рецепторы для цитокинов, гормонов, компонентов комплекса и Fc-фрагментов Ig, а также большое количество антигенов, наиболее характерным из которых считается CD14. Он функционирует как receptor для липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Связывание антигеном CD14 комплекса бактериальных липополисахаридов вызывает немедленную активацию макрофагов, включение синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, -6; туморнекротизирующий фактор  $\alpha$ ) [26]. Последние, так же как и эндотоксины, попадают в портальный кровоток. В дальнейшем либо через сеть естественных портокавальных шuntов, либо минуя клетки Купфера, вследствие снижения активности ретикулоэндотелиальной системы печени они поступают в системную циркуляцию. Отмечена прямая зависимость между уровнем туморнекротизирующего фактора  $\alpha$  в лимфатических узлах брыжеек и сыворотке и выраженностю расстройств гемодинамики, харак-

терных при ЦП [27], при этом ингибиование его действия ведет к их нормализации [28].

Гиперактивность iNOS при ПГ отмечена в верхней брыжеечной артерии [29] и аорте [30]. Установлено, что у больных ЦП с эндотоксемией является повышенным содержание нитритов и нитратов в плазме [31], моче [32] и асцитической жидкости [33]. Предполагают, что избыточная продукция NO приводит к уменьшению активности протеинкиназы [34] и RhoA-киназы [35], вызывая нарушение полимеризации актина [36] и фосфорилиации миозина [37]. Это способствует снижению чувствительности гладких мышц сосудов к находящимся в сосудистом русле вазоконстрикторам.

Одним из последствий гипердинамического циркуляторного статуса является полнокровие и венозный застой СОЖ желудка (СОЖ) с повышенной экспрессией эндотелиновых рецепторов типа А, что приводит к гипертрофии эндотелия сосудов и делает его чувствительным к повреждающим агентам. Кроме того, подобные изменения гемодинамики вызывают увеличение выработки тумор-некротизирующего фактора  $\alpha$  и простагландинов, которые активируют содержащуюся в СОЖ eNOS и эндотелин-1. Повышенная продукция NO, эндотелина-1, а также сосудистого эндотелиального фактора роста индуцирует полнокровие и венозный застой с образованием тромбов, разрывом венул и внутрислизистыми кровоизлияниями, что ухудшает жизненно необходимый транспорт кислорода и питательных веществ. Как следствие, гипоксия тканей и усиление перекисного окисления липидов с образованием реактивных форм кислорода определяют ишемический компонент в повреждении железистых клеток, при этом уменьшение вязкости слизи в результате нарушения функции мукоцитов является дополнительным фактором, снижающим резистентность СОЖ и способствующим развитию гастропатии [38].

Гепаторенальный синдром при ЦП возникает вследствие уменьшения почечного кровотока и снижения скорости клубочковой фильтрации в результате стойкой вазоконстрикции. Определяющими в его возникновении являются левожелудочковая систолическая дисфункция и тяжелая системная вазодилатация [39].

Причины, по которым гемодинамические нарушения, характерные при ЦП, приводят к порталь-монадиальному гипертензии, до конца не выяснены. Высокий сердечный выброс, увеличивая нагрузку на легочную циркуляцию, запускает компенсаторный механизм, связанный с активацией эндотелиновых рецепторов типа А и В эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий и повышенной выработкой эндотелина-1 [40], что поддерживает постоянство сосудистого сопротивления. По мере развития заболевания в результате пролиферации этих клеток происходит перестройка сосудистого русла по типу плексогенной, тромботической или фиброзной артериопатии [41]. Кровь из правых отделов сердца вынуждена преодолевать все уменьшающийся просвет легочных сосудов, давление в полости правого желудочка повышается, что неизменно ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности.

Экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что центральную роль в патогенезе гепатопульмонального синдрома играет легоч-

ная гиперпродукция NO [42]. Его повышенные концентрации в выдыхаемом воздухе позитивно коррелируют с увеличенным альвеолярно-артериальным градиентом кислорода [43]. Кроме того, значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа В<sub>1</sub> индуцирует NOS эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO и вазодилатации [44].

#### Профилактика транслокации бактерий в комплексном лечении осложнений ПГ

Первоочередной задачей профилактики транслокации бактерий у больных ЦП является коррекция дисбактериоза. Она включает элиминацию условно-патогенных микроорганизмов, а при необходимости и анаэробов в тонкой кишке; введение облигатной микрофлоры, конкурирующей с условно-патогенными видами; стимуляцию иммунитета, регуляцию скорости транзита кишечного содержимого и, наконец, применение биологически активных веществ и пищевых добавок для повышения колонизационных возможностей аутотонной облигатной микрофлоры [45].

Для уменьшения числа микробных популяций используют антибиотики широкого и направленного действия и кишечные антисептики. В экспериментальных исследованиях установлено, что норфлоксацин и триметоприм подавляют грам-положительную микрофлору и не действуют на грам-положительные кокки или анаэробы [46, 47], при этом норфлоксацин редуцирует гипердинамическое состояние кровотока у больных ЦП, не изменения спланхническую или почечную гемодинамику [48]. Бифидо- и лактосодержащие препараты, несмотря на свою способность восстанавливать собственную аутотонную микрофлору тонкой кишки, существенное влияние на транслокацию бактерий при ЦП не оказывают [49]. Однако сочетание их с пищевыми волокнами, являющимися источником короткоцепочечных жирных кислот и матрицей для фиксации микроорганизмов, восстанавливающих естественную микрофлору кишечника и гомеостаз, значительно повышает эффективность лечения [50]. Лактулоза посредством бифидо- и лактобактерий не только нормализует биоценоз кишечника, но и через систему интерлейкинов стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета [51]. Применение коньюгированных желчных кислот (холисаркозиновой и холилглициновой) блокирует избыточный рост бактерий, устраняет их транслокацию и уменьшает явления эндо-токсемии при экспериментальном ЦП [52]. Улучшения фагоцитарных свойств нейтрофилов можно достигнуть при пероральном назначении аминокислот с разветвленной цепью [53]. Для увеличения титра IgA-антител, локализованных главным образом в слизи — первом барьере, стоящем на пути патогенов, разработана так называемая иммунизация мукозального барьера, т. е. иммунизация слизи [21]. С целью коррекции избыточного роста бактерий в тонкой кишке предлагаю стимулировать ее моторику путем назначения прокинетика цизаприда [54] и неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола за счет его  $\alpha$ -адренергической активности [55].

Таким образом, в настоящее время установлено, что важную роль в патогенезе осложнений ПГ иг-

рает перемещение бактерий, преимущественно грамотрицательных штаммов, из просвета кишечника. Это приводит к развитию энзимоксемии, лежащей в основе гипердинамического циркуляторного статуса при ЦП. Очевидно, что в комплексное лечение осложнений ПГ необходимо включать препараты, действие которых направлено на нормализацию кишечной микрофлоры и предотвращение ее транслокации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Linderoth G., Jepsen P., Schonheyder H. C. et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 2006; 30 (4): 636–641.
- Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41 (3): 422–433.
- Koh I. H., Guatelli R., Montero E. F. et al. Where is the site of bacterial translocation — small or large bowel? *Transplant. Proc.* 1996; 28 (6): 2661–2664.
- Jonas G., Erickson R. A., Morgan T. Effect of portal hypertension on *in vivo* bile acid-mediated small intestinal mucosal injury in the rat. *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35 (6): 743–748.
- Such J., Guardiola J. V., de Juan J. et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14 (3): 371–376.
- Kasravi F. B., Wang E., Wang X. D. et al. Bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *Hepatology* 1996; 23 (1): 97–103.
- Almeida J., Galhenage S., Yu J. et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *Wld. J. Gastroenterol.* 2006; 12 (10): 1493–1502.
- Duffield J. S., Forbes S. E., Constantine C. M. et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (1): 56–65.
- Lata J., Jurankova J., Husova E. et al. Variceal bleeding in portal hypertension: bacterial infection and comparison of efficacy of intravenous and per oral application of antibiotics — a randomized trial. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17 (10): 1105–1110.
- Zhao C., Chen S. B., Zhou J. P. et al. Prognosis of hepatic cirrhosis patients with esophageal or gastric variceal hemorrhage: multivariate analysis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2002; 1 (3): 416–419.
- Hou M. C., Lin H.-C., Liu T.-T. et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39 (3): 746–753.
- Zambruni A., Thalheimer U., Coppell J. et al. Endogenous heparin-like activity detected by anti-Xa assay in infected cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004; 39 (9): 830–836.
- Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17 (1): 27–31.
- Inamura T., Miura S., Tsuzuki Y. et al. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunol. Lett.* 2003; 90: 3–11.
- Ono Y., Watanabe T., Matsumoto K. et al. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood. *J. Infect. Chemother.* 2004; 10: 200–207.
- Gunnarsdottir S. A., Sadik R., Shev S. et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (6): 1362–1370.
- Sanchez E., Casafont F., Guerra A. et al. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2005; 97(11): 805–814.
- Natarajan S. K., Ramamoorthy P., Thomas S. et al. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis: changes in glycosylation and luminal bacteria. *Hepatology* 2006; 43 (4): 837–846.
- Шептулин А. А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1999; 9 (3): 51–55.
- Халтов Р. М., Пивогин Б. В. Новые данные о строении и функционировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта. (Сообщение 1). *Анналы хир. гепатол.* 2002; 7 (2): 105–111.
- Железная Л. А. Структура и функция гликопротеинов слизи (муцинов). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 8 (1): 30–37.
- Montano-Loza A., Meza-Junco J. Pathogenesis of portal hypertension. *Rev. Invest. Clin.* 2005; 57 (4): 596–607.
- Iwakiri Y., Groszmann R. J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43 (2, suppl. 1): 121–131.
- Groszmann R. J., Abraldes J. G. Portal hypertension: from bedside to bench. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39 (suppl. 2): 125–130.
- Vallance P., Moncada S. Hypothesis: induction of nitric oxide synthase in the vasculature underlies the hyperdynamic circulation of cirrhosis. *Lancet* 1991; 337: 776–778.
- Лукина Е. А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 8 (5): 7–13.
- Genesca J., Marti R., Rojo F. et al. Increased tumor necrosis factor alpha production in mesenteric lymph nodes of cirrhotic patients with ascites. *Gut* 2003; 52: 1054–1059.
- Wang J. J., Gao G. W., Gao R. Z. et al. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation of rats with acute and chronic portal hypertension. *Wld. J. Gastroenterol.* 2004; 10 (5): 689–693.
- Bhimani E. K., Serracino-Inglott F., Sarela A. I. et al. Hepatic and mesenteric nitric oxide synthase expression in a rat model of CCl<sub>4</sub>-induced cirrhosis. *J. Surg. Res.* 2003; 113 (1): 172–178.
- Sogni P., Smith A. P., Gadano A. et al. Induction of nitric oxide synthase II does not account for excess vascular nitric oxide production in experimental cirrhosis. *J. Hepatol.* 1997; 26 (5): 1120–1127.
- Arkenau H.-T., Stichtenoth D. O., Frolich J. C. et al. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver diseases and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Germ. J. Gastroenterol.* 2002; 40 (11): 907–912.
- Campillo B., Bories P. N., Benvenuti C., Dupeyron C. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J. Hepatol.* 1996; 25 (5): 707–714.
- Such J., Hillebrand D. J., Guarner C. et al. Nitric oxide in ascitic fluid is an independent predictor of the development of renal impairment in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004, 16 (6): 571–577.
- Chagneau C., Tazi K. A., Heller J. et al. The role of nitric oxide in the reduction of protein kinase C-induced contractile response in aortae from rats with portal hypertension. *J. Hepatol.* 2000; 33 (1): 26–32.
- Hennenberg M., Blecker E., Trebicka J. et al. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 838–854.
- Chen X., Pavlish K., Zhang H. Y., Benoit J. N. Effects of chronic portal hypertension on agonist-induced actin polymerization in small mesenteric arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290 (5): 1915–1921.
- Zhang H. Y., Shirasawa Y., Chen X. et al. Impaired agonist-dependent myosin phosphorylation and decreased RhoA in rat portal hypertensive mesenteric vasculature. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 288 (4): 603–608.
- Ferraz J. G., Wallace J. L. Underlying mechanisms of portal hypertensive gastropathy. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 25 (suppl. 1): 73–78.
- Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42 (3): 439–447.
- Патарас С. А., Пребраженский Д. В., Сидоренко Б. А., Масенко В. П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. *Кардиология* 2000; 40 (6): 78–85.
- Krowka M. J., Edwards W. D. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. *Liver Transplant.* 2000; 6 (2): 241–242.
- Schroeder R. A., Ewing C. A., Sitzmann J. V., Kuo P. C. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatitic portal hypertension. *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45 (12): 2405–2410.
- Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26 (4): 842–847.
- Luo B., Liu L., Tang L. et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatitic portal hypertension and biliary and non-

- biliary cirrhosis in rats. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004; 286 (2): 294–303.
45. Румянцев В. Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 9 (3): 61–64.
46. Guarner C., Ramon B. A., Heck M. et al. Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. Dig. Dis. Sci. 1999; 44 (10): 1957–1962.
47. Llovet J. M., Bartoli R., Planas R. et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. Hepatology 1996; 23 (4): 781–787.
48. Rasarathnam B., Kaye B., Jennings G. et al. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. Ann. Intern. Med. 2003; 139 (3): 186–193.
49. Bauer T. M., Fernandez J., Navasa M. et al. Failure of lactobacillus spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. J. Hepatol. 2002; 36: 501–506.
50. Rayes N., Seehofer D., Hansen S. et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation 2002; 74: 123–127.
51. Буторова Л. И., Калинин А. В. Возможности коррекции нарушения кишечного микробиоценоза лактулозой. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001, 11 (1): 79–84.
52. Lorenzo-Zuniga V., Bartoli R., Planas R. et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. Hepatology 2003; 37 (3): 551–557.
53. Nakamura I., Ochiai K., Imawari M. Phagocytic function of neutrophils of patients with decompensated liver cirrhosis is restored by oral supplementation of branched-chain amino acids. Hepatol. Res. 2004; 29 (4): 207–211.
54. Zhang S. C., Wang W., Ren W. Y. et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhosis. Wld J. Gastroenterol. 2003; 9 (3): 534–538.
55. Perez Paramo M., Munoz J., Albillos A. et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. Hepatology 2000; 31 (1): 43–48.

© Н. А. МАЗУР, 2007

УДК 615.27.03:616.127-005.4-038.12].036.8

## ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РЕАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В ПРАКТИЧЕСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

*Н. А. Мазур*

Кафедра кардиологии Российской медицинской академии последипломного образования\*, Москва

*В обзорной статье представлен анализ результатов больших контролируемых исследований, в которых изучали эффективность лечения больных ишемической болезнью сердца — ИБС (стенокардии) с помощью липидоснижающих средств, дезагрегантов, антиишемических препаратов. Показано, что не все препараты одной группы одинаково эффективны. Приведены сравнительные данные об использовании перечисленных групп препаратов в различных странах Европы и в РФ.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, терапия, дезагреганты, липидоснижающие препараты, антиишемические препараты

*This review presents the analysis of the results of large controlled studies of the efficiency of lipid-lowering agents, disaggregants, and anti-ischemic drugs for treatment of coronary artery disease (stenocardia). It has been shown that not all preparations in one group are equally efficient. The review also adduces comparative data on the use of the listed groups of pharmaceuticals in different European countries and Russian Federation.*

**Key words:** coronary artery therapy disease, disaggregants, lipid-lowering agents, anti-ischemic drugs

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в странах с высокими показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, установлено, что среди мужчин в возрасте 45–54 лет стенокардия имеет место у 2–5%, а в возрастной группе 65–74 года — у 11–20%. У женщин в указанных возрастных группах распространенность стенокардии значительно меньшая — 0,5–1 и 10–14% соответственно. Различия по этому показателю между женщинами и мужчинами становятся несущественными после 75 лет [1]. На основании приведенных данных можно предполагать, что в нашей стране общее количество больных стенокардией может составлять не менее 30–40 тыс. на 1 млн населения. Это обуславливает большую социальную значимость своевременного распознавания и及时ного лечения стенокардии. Современные возможности позволяют при длительном лечении больных решить следующие задачи: 1) снизить вероятность образования новых атеросклеротических бляшек; 2) снизить риск возникновения осложнений, связанных с атеротромбозом;

3) снизить риск летального исхода и увеличить продолжительность жизни с помощью мероприятий, способствующих уменьшению ишемии миокарда; 4) улучшить качество жизни.

В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) предлагается огромное количество средств. Но доказательства пользы в соответствии с современными требованиями имеются в отношении лишь некоторых из них. В рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных стенокардией включены следующие препараты и группы препаратов, имеющие уровень доказательства эффективности:

— класса 1: а) аспирин; б) статины; в) блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов; г) ингибиторы АПФ — ИАПФ (у больных артериальной гипертонией — АГ, сердечной недостаточностью — СН, со сниженной фракцией выброса, сахарным диабетом);

— класса 2А: а) ИАПФ (у всех больных); б) клопидогрель (у больных с противопоказаниями в отношении аспирина);

— класса 2Б: фибраты (у больных со сниженным содержанием липопротеинов низкой плотности — ЛПНП, высоким уровнем триглицеридов — ТГ).

\*123995 Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.