

По результатам предварительного анализа с учетом отличительных особенностей между группами проведена статистическая обработка данных с использованием метода логистической регрессии для выявления основных предикторов гипогликемических эпизодов (таблица 4).

Таблица 4 — Расчет отношения шансов гипогликемических реакций

Индекс риска	ОШ Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)		p*	
		нижний предел	верхний предел		
Гипогликемии	< 2,5	1,80	0,64	5,04	0,261
	≥ 2,5	1,50	1,14	1,96	0,003
Гипергликемии	< 9,0	1,00	0,76	1,30	0,974
	≥ 9,0	0,89	0,84	0,94	< 0,001
Дисгликемии	< 1,0	0,48	0,20	1,16	0,104
	≥ ,0	0,88	0,84	0,93	< 0,001

Примечание. *p — Оценка значимости прогностических признаков; Exp(B) — экспоненциальный коэффициент.

Статистически значимыми ($p < 0,05$) факторами риска гипогликемических реакций являются ИнР гипогликемии больше 2,5 и ИнР гипергликемии менее 9,0, ИнР дисгликемии менее 1,0.

Заключение

У обследованных пациентов с СД 1 медиана ИнР гипергликемии и ИнР гипогликемии соответствует высокому риску развития гипер- и гипогликемических состояний и свидетельствует о декомпенсации СД 1. При учете степени выраженности ИнР в общем числе обследованных отмечено, что основная часть пациентов имели высокий ИнР гипергликемии и гипогликемии. Декомпенсация СД 1 у пациентов с наличием гипогликемических эпизодов обусловлена постгипогликемической гипергликемией. ИнР дисгликемии, представляющий разность ИнР гипер- и гипогликемии, хорошо коррелирует с содержанием HbA_{1C} , а также продолжительностью периодов гипо- и гипергликемии, что указывает на потенциальную возможность использования этого параметра как дополнительного критерия риска развития осложнений СД 1. В качестве факторов риска гипогликемических реакций у пациентов с СД 1 определены ИнР дисгликемии, ИнР гипо- и гипергликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Sustained effect on intensive treatment of type 1 diabetes Mellitus on development and progression of diabetic nephropathy // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 2159–2167.
3. Возможно ли поддержание строгого контроля углеводного обмена у больных сахарным диабетом на протяжении длительного времени? / М. И. Балаболкин [и др.] // Леч. врач. — 2008. — № 3. — С. 6–10.
4. Streja, D. Can Continuous Glucose Monitoring Provide Objective Documentation of Hypoglycemia Unawareness? / D. Streja // Endocr. Pract. — 2005. — Vol. 11. — P. 83–90.
5. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications / B. P. Kovatchev [et al.] // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, № 11. — P. 1655–1658.

УДК 615.276:[616.12-008.331.1:616.34-004]

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Михайлова Е. И., Сенникова А. В.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

В патогенезе портальной гипертензии (ПГ) немаловажную роль играет воспалительная реакция, которая приводит к прогрессированию фиброза печени и индуцирует патологический ангиогенез, который, в свою очередь, усиливает гипердинамическую

циркуляцию и, таким образом, усугубляет ПГ. Маркеры воспаления коррелируют с градиентом печеночно-венозного давления (ГПВД), а влияние на механизмы развития воспалительной реакции может быть использовано в лечении ПГ [1].

Цель

Изучить и систематизировать имеющиеся в современной литературе данные об эффективности противовоспалительной терапии в коррекции портальной гипертензии при циррозе печени.

Материал и методы исследования

Для поиска научных публикаций применяли базы данных PubMed, РИНЦ, поисковую систему Google Scholar, а также пристатейные списки литературы. Статьи, соответствующие цели обзора, отбирали за период с 2000 по 2019 гг. по следующим терминам: «цирроз печени», «портальная гипертензия», «патогенез», «воспаление», «противовоспалительная терапия». Критерии включения ограничивались противовоспалительной терапией портальной гипертензии.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время в литературе имеются пока немногочисленные и часто противоречащие друг другу результаты исследований противовоспалительных препаратов с целью коррекции ПГ. В этом качестве, например, был исследован первый ингибитор туморнекротизирующего фактора XI талидомид, который способен ингибировать путь TNF α /NF- κ B и, таким образом, индуцировать противовоспалительный эффект [2]. Препарат продемонстрировал свою способность снижать портальное давление (ПД) на экспериментальных моделях животных с пре- и внутрипеченочными формами ПГ, а также в одном небольшом пилотном 2-недельном исследовании на людях, в котором он позволил снизить ГПВД более чем на 20 % у пяти из шести пациентов. Схожие с ним эффекты на крысах с частично перевязанными портальными венами (ПВ) показал леналидомид, который является производным талидомида [1].

Эмриказан — экспериментальный ингибитор каспаз из семейства цистеиновых протеаз, контролирующими последующие стадии воспаления и апоптоз, продемонстрировал способность приводить к уменьшению выраженности воспаления и фиброза у грызунов с циррозом печени (ЦП) и к снижению трансаминаз у людей. На людях влияние эмриказана на уровень ПД доказано в 4-недельном многоцентровом исследовании 2-й фазы. Вместе с тем еще в одном недавно завершеном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) фазы 2b у пациентов со стеатогепатитом и фиброзом эмриказан не смог достичь первичной конечной точки по сравнению с плацебо (улучшение стадии фиброза CRN \geq 1 без ухудшения стеатогепатита). Однако, учитывая высокий профиль его безопасности, интерес к изучению эмриказана по-прежнему сохраняется и его планируется изучить у пациентов с фиброзом на более поздних стадиях развития [3].

Появившиеся в последнее время данные, свидетельствующие об участии активных форм кислорода (АФК) в инициации, развитии и завершении воспалительной реакции, позволили с успехом применить для снижения ПД у животных с ЦП ингибиторы АФК-продуцирующих ферментов — апоцинин, порфирина олова (IV), рекомбинантную марганецзависимую супероксиддисмутазу (MnСОД) человека, терапевтический ген MnСОД в составе аденовирусного вектора и наночастицы оксида церия. На людях исследования этих экспериментальных лекарств не проводилось. Лишь в одном небольшом РКИ была показана способность витамина С уменьшать внутрипеченочную эндотелиальную дисфункцию и предотвращать увеличение постпрандиального ГПВД. В основу ряда других исследований положено изучение метаболитов полиненасыщенных жирных кислот — эйкозаноидов. Они играют ключевую роль в процессе воспаления и вазоконстрикции и, следовательно, в прогрессировании ПГ. Была продемонстрирована способность произ-

водных циклооксигеназы (ЦОГ) простаноидов снижать биодоступность NO, вызывать эндотелиальную дисфункцию и повышать тонус сосудов печени. Логично, что в экспериментальных моделях ЦП у крыс было показано, что длительное угнетение ЦОГ нитрофлурбипрофеном, целекоксибома и блокатором тромбоксановых рецепторов терутробаном приводило к снижению ПД, ассоциированному с уменьшением фиброза печени и ангиогенеза. Тем не менее, несмотря на широкое использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в клинической практике, данные об их влиянии на ГПВД человека на данный момент отсутствуют [1].

Немаловажным фактором в развитии и поддержании воспалительной реакции, а, следовательно, и в прогрессировании ПГ у пациентов с ЦП играет бактериальная микрофлора. Кроме дисбиоза и избыточного бактериального роста, сопровождающихся увеличением бактериальной нагрузки и патогенности, для ЦП характерно повреждение кишечного барьера и транслокация бактерий и их эндотоксинов в портальную систему. Примечательно, что неселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) приводят к снижению проницаемости кишечной стенки и уменьшению выраженности воспаления как у людей, так крыс с моделью ЦП, но и, наоборот, изменение кишечной микробиоты влияет на уровень ПД. Так, в одном исследовании было показано, что мыши, колонизированные кишечной микробиотой, по сравнению со стерильными мышами демонстрировали после частичного лигирования портальной вены (ПВ) значительно более высокие уровни ПД. Поэтому влияние антибиотикотерапии на уровень ГПВД интенсивно изучаются в различных исследованиях. Так, в эксперименте на мышях с моделью билиарного ЦП было показано, что неабсорбирующийся антибиотик с широкой антимикробной активностью против аэробных и анаэробных грамотрицательных бактерий, уменьшал выраженность фиброза и ангиогенеза печени и, как следствие, редуцировал ПГ [4]. Это свойство антибиотика было подтверждено в целом ряде клинических испытаний на людях, которые показали, что месячная терапия рифаксиминем способна улучшить системную гемодинамику, снизить ГПВД, уменьшить риск развития осложнений ПГ и увеличить выживаемость пациентов с ЦП. Однако гемодинамические эффекты рифаксимины у декомпенсированных пациентов с ПГ не удалось подтвердить в не так давно завершённом РКИ 4-й фазы. Интересно, что согласно результатам другого, правда, небольшого проспективного двойного слепого исследования присоединение рифаксимины к монотерапии пропранололом приводит к появлению аддитивного эффекта и способствует преодолению недостаточной эффективности неселективных БАБ. Еще один изученный антибиотик фторхинолон 2-го поколения норфлоксацин не смог продемонстрировать свое влияние на ГПВД сразу в нескольких проведенных клинических испытаниях. В литературе также описаны попытки восстановления кишечной микрофлоры экспериментальным пробиотиком VSL3, который показал по отношению к ГПВД достаточно противоречивые результаты, в то время как добавление пробиотика к БАБ согласно проведенным РКИ, напротив, демонстрировало достаточно отчетливый рост гемодинамического ответа [1].

Выводы

Противовоспалительная терапия, избирательно направленная на разные этапы развития воспаления, может быть патогенетически обоснованным методом лечения портальной гипертензии при циррозе печени. Однако немногочисленные и зачастую противоречивые данные требуют дальнейшего уточнения и проведения с этой целью новых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwabl, P. Novel treatment options for portal hypertension / P. Schwabl, W. Laleman // Gastroenterology Report. — 2017. — Vol. 5, № 2. — P. 90–103.
2. Thalidomide prevents alcoholic liver injury in rats through suppression of Kupffer cell sensitization and TNF- α production / N. Enomoto [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 1. — P. 291–300.
3. Эмриказан не поможет при стеатогепатите, но, возможно, пригодится при циррозе [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://pharma.net.ua/news/world/20845-emrikazan-ne-pomozhet-pri-steatogepate-no-vozmozhno-prigoditsja-pri-cirroze>. — Дата доступа: 20.09.2019.
4. Zhu, Q. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice / Q. Zhu // Journal of Hepatology. — 2012. — Vol. 56, № 4. — P. 893–899.